

A UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

The rational use of antimicrobials in an emergency and emergency facility

Andreza Beatriz de Oliveira

Farmacêutica Bioquímica e Industrial UFPR, Mestre em Ciências Farmacêuticas UFPR,
Farmacêutica estatutária atuante no Sistema Único de Saúde

Ana Paula Weinfurter Lima

Farmacêutica UFPR, Especialista em Citologia Clínica ASPAFAR / UFPR, Mestre em Ciências Farmacêuticas UFPR, docente Centro Universitário Internacional - Uninter.

João Luiz Coelho Ribas

Farmacêutico Universidade Estadual de Ponta Grossa, Mestre em Ciências Farmacêuticas UFPR, Doutor em Farmacologia UFPR, docente Centro Universitário Internacional – Uninter.

RESUMO

As doenças infecciosas atualmente representam grande importância mundial para a saúde, pois se não forem adequadamente tratadas, trazem o risco de desenvolvimento de microrganismos resistentes a antimicrobianos – e, portanto, do acometimento de enfermidades de difícil tratamento e cura. Para evitar o uso inadequado, estimula-se a dispensação controlada e somente mediante prescrição médica, buscando maior eficácia do tratamento anti-infeccioso. Objetivando-se verificar se a prescrição médica é garantia do uso mais adequado, foram levantados dados a respeito dos antimicrobianos prescritos a pacientes internados com diagnóstico de enfermidades infecciosas em uma unidade municipal com serviço de urgência e emergência, e posteriormente buscou-se em literatura se o medicamento escolhido é mais indicado ao tratamento da enfermidade em questão. Nos casos em que o medicamento escolhido não coincide com a indicação terapêutica para o diagnóstico realizado, foram investigadas as possíveis causas, dentre as quais limitações de disponibilidade de medicamentos, de conhecimento aprofundado do profissional prescritor com relação ao tratamento infeccioso, ou de exames complementares para o correto diagnóstico. Os resultados observados nos levam à percepção de que, nos casos em que os medicamentos prescritos divergem daqueles indicados para as enfermidades diagnosticadas, um estreitamento no contato interprofissional para a decisão do melhor tratamento para o paciente reduziria o risco de complicações relacionadas ao uso inadequado de medicamentos. Neste contexto, pode ser inserido o farmacêutico atuando clinicamente para fornecer de apoio técnico ao prescritor, uma vez que é o profissional da área da saúde cuja formação é voltada ao medicamento.

Palavras-chave: Infectologia. Antibacterianos. Diagnóstico. Uso de Medicamentos.

ABSTRACT

Infectious diseases currently represent great importance for global health, because if not properly treated, bring the risk of development of antimicrobial-resistant microorganisms - and therefore the involvement of hard to treat and cure diseases. To avoid misuse, the controlled dispensing of medicines is encouraged and only by prescription, in order to achieve greater effectiveness of anti-infective treatment. Aiming to verify if the prescription is a guarantee of

better use, regarding antimicrobial prescribed to hospitalized patients with infectious diseases in a municipal unit with urgent and emergency service data were collected, and subsequently sought in literature if the chosen drug treatment is best suited to the disease in question. In cases where the chosen drug does not match the therapeutic indication for the diagnosis made, possible causes were investigated, such as: shortcomings in the availability of medications, limitations of the prescriber's knowledge regarding the infectious treatment, or lack of complementary tests for the correct diagnosis. The observed results lead us to the perception that, in cases where the prescribed drugs differ from those indicated for the diagnosed diseases, a narrowing of the inter-contact for the decision about the best treatment for the patient reduce the risk of complications related to inappropriate use of medicines. In this context, the pharmacist can be inserted acting clinically to provide technical support to the prescriber, since it is the health professional whose training is focused on the medicine.

Key words: Infectious Disease Medicine. Anti-Bacterial Agents. Diagnosis. Drug Utilisation.

INTRODUÇÃO

A utilização de antimicrobianos para tratamento de infecções, se mal realizada, pode acarretar problemas ao paciente (com a incidência de eventos adversos ao medicamento, eventualmente toxicidade), ou à sociedade em geral (com o aparecimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos). A utilização racional busca a aplicação destes medicamentos apenas quando realmente necessários, evitando os problemas relacionados a estes medicamentos, ou o agravante do surgimento de bactérias resistentes a estes medicamentos, que podem causar enfermidades cujo tratamento é dificultado.

Atualmente, os farmacêuticos em geral consideram como utilização racional aquela que provém de um atendimento médico no qual foi traçado um plano de tratamento farmacoterapêutico documentado por uma prescrição. Há a possibilidade de surgir questionamentos sobre a escolha do melhor antimicrobiano para o tratamento das enfermidades diagnosticadas por parte dos profissionais médicos, por limitações de disponibilidade de medicamentos no serviço de atendimento à saúde, de recursos financeiros do paciente, ou de conhecimento aprofundado do profissional. De fato, a escolha do antimicrobiano mais apropriado para o tratamento das enfermidades infecciosas diagnosticadas, sem deixar de considerar as necessidades do paciente, é crucial para a efetividade do medicamento.

A realização do levantamento dos antimicrobianos prescritos por médicos a pacientes internados com diagnóstico de enfermidades infecciosas em uma unidade municipal com serviço de urgência e emergência, com posterior verificação em literatura se o medicamento escolhido é mais indicado ao tratamento das enfermidades em questão, busca verificar o grau de prejuízo que as limitações de disponibilidade de medicamentos, ou de conhecimento aprofundado do profissional prescritor com relação ao tratamento infeccioso podem trazer ao paciente.

A UTILIZAÇÃO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos são compostos que impedem o crescimento de outros microrganismos, atuando sobre pontos de vulnerabilidade dentro dos patógenos, sendo classificados em três categorias: a) os que visam a parede ou a membrana celular bacterianas, b) os que bloqueiam a produção de novas proteínas e c) os que visam o código genético da bactéria ou sua replicação (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A administração de antibióticos ocorre com a finalidade de eliminar ou impedir o crescimento de um agente infeccioso sem danos ao hospedeiro. O sucesso na terapêutica antimicrobiana depende de três elementos: o fármaco, o hospedeiro e o microrganismo. Fatores relacionados ao microrganismo compreendem especialmente a sua identificação e sensibilidade. Ao hospedeiro, sua condição imunológica, idade, possibilidade de gravidez, função hepática e renal e ainda o lugar da infecção. Por fim, mas não menos importante, é imperativo o conhecimento do fármaco a ser empregado: seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e toxicidade seletiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A importância do conhecimento sobre as propriedades farmacocinéticas pode ser explicada pela necessidade de obtenção de uma concentração do fármaco no local da infecção suficiente para inibir o crescimento bacteriano, e ao mesmo

tempo abaixo dos níveis tóxicos para as células humanas (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). A duração do tratamento é um dado indispensável para o uso correto de medicamentos, principalmente com relação aos medicamentos antimicrobianos. Fazer o uso de uma terapêutica incompleta auxilia no aparecimento de bactérias resistentes (ELISIARIO, MARINI, 2015).

O clínico, ao fazer a escolha do antimicrobiano, deve levar em conta a relação existente entre o microrganismo e o fármaco (sensibilidade), a relação entre o microrganismo e o hospedeiro (doença) e ainda a relação entre o hospedeiro e o fármaco (farmacocinética). Ao não ponderar algumas dessas relações, a escolha e o tratamento podem estar comprometidos – portanto, a escolha ótima e criteriosa é um procedimento que requer discernimento clínico e conhecimento detalhado destes fatores de influência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Infelizmente, a decisão sobre o uso de antimicrobianos muitas vezes é tomada superficialmente, sem considerar o possível microrganismo infectante ou as características farmacológicas do medicamento. Isto caracteriza uma prática irracional e potencialmente perigosa, uma vez que o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos pode resultar na seleção de microrganismos resistentes (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

É muito grande o número de prescrições desnecessárias ou inadequadas destes medicamentos, além do uso sem prescrição médica. A maioria destas prescrições visam a profilaxia ou a utilização, consciente ou não, em infecções de etiologia viral, propriedades que estes fármacos sabidamente não possuem. O uso desmedido e sem justificativa tem levado a situações cada vez mais críticas em virtude da seleção de microrganismos multirresistentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Desde a introdução do mais antigo antimicrobiano até o mais recente, vem se registrando uma pressão seletiva dos microrganismos causada, principalmente, pelo uso indiscriminado de antibióticos e quimioterápicos, resultando no desenvolvimento de espécies resistentes, com repercussão clínica e prognóstica (CONCEIÇÃO, MORAIS, 2012). A capacidade de

desenvolvimento de resistência bacteriana é mais rápida do que a descoberta de novos antibióticos, o que tornou a resistência bacteriana um grave problema de saúde pública (MENDES, SILVA, CAVALCANTI, 2015).

Tem-se a resistência microbiana como sendo a capacidade que um determinado microrganismo apresenta de inibir a ação de um algum agente antimicrobiano sobre esses microrganismos, resultando assim em um tratamento ineficaz, infecções persistentes, além da grande possibilidade de transferir essa característica de resistência a outros microrganismos (LUCENA, ARAUJO, ARAUJO, 2015). A grande preocupação no tema resistência bacteriana encontra-se na resistência adquirida, a qual ocorre quando uma bactéria previamente sensível a um antimicrobiano adquire mutação ou material genético exógeno proveniente de uma célula doadora (por transferência horizontal de determinantes de resistência por transformação, transdução ou conjugação de material genético), que permite resistência à atividade do fármaco. A literatura é farta em apontar dados que mostram relação direta entre o uso de antimicrobianos e os índices de resistência bacteriana, ou seja, quanto mais utilizado, maiores são os índices de resistência ao fármaco e, portanto, menor sua eficácia (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012; HAUSER, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Outra importante questão a respeito do uso irracional de antimicrobianos são as superinfecções, que resultam de alterações na flora microbiana do hospedeiro, removendo a sua influência inibidora e favorecendo uma nova infecção por microrganismos oportunistas, os quais podem apresentar dificuldade de erradicação pelos agentes anti-infecciosos atualmente disponíveis (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

Para evitar todas estas desvantagens do uso incorreto dos antimicrobianos, além de reações adversas, toxicidade e hipersensibilidade, as instituições de saúde têm implantado ações para promover a racionalização do uso destes medicamentos, as quais incluem avaliações de prescrições, dispensação e de serviços de saúde; objetivando evitar um impacto negativo para a saúde da população, incluindo eventos adversos

evitáveis e resistência bacteriana (LIMA et al., 2017).

No serviço municipal de urgência e emergência, ocorre a implantação da Assistência Farmacêutica dentro das unidades de atendimento, a qual consiste em uma série de atividades, incluindo o controle e avaliação do consumo de medicamentos. Dentro deste contexto, ocorre o levantamento de dados sobre a utilização de medicamentos antimicrobianos para a realização deste trabalho: iniciando-se com a verificação dos antimicrobianos disponíveis na unidade em questão por meio da obtenção da lista oficial de medicamentos padronizados, e em seguida verificando-se as prescrições médicas de antimicrobianos em prontuários dos pacientes adultos internados na unidade pelo período de dois meses. Os dados são comparados com aqueles descritos em literatura sobre a utilização e indicação de antimicrobianos em enfermidades infecciosas específicas ou não, levando em conta que possíveis divergências entre o medicamento prescrito e o medicamento mais indicado para a enfermidade diagnosticada podem ser devidas a fatores de disponibilidade dos medicamentos na unidade. A análise dos resultados obtidos busca verificar a possibilidade de prejuízo ao tratamento do paciente com relação às limitações de disponibilidade do medicamento, de conhecimento aprofundado do profissional prescritor a respeito de todos os fatores que influenciam o tratamento anti-infeccioso, e de recursos financeiros do paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A observação dos medicamentos antimicrobianos utilizados para o tratamento das enfermidades diagnosticadas em pacientes adultos internados em uma unidade municipal de atendimento em urgência e emergência, pelo período de dois meses, pode ser representada na tabela 1 e gráfico 1:

Tabela 1: A utilização de antimicrobianos em pacientes adultos internados em

A UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

unidade municipal de urgência e emergência

DIAGNÓSTICO	ANTIMICROBIANO INDICADO	ANTIMICROBIANO INDICADO É PADRONIZADO?	SE É PADRONIZADO, É DISPONÍVEL NO MOMENTO?	ANTIMICROBIANO INDICADO É CONTRAINDICADO?	ANTIMICROBIANO PRESCRITO	ANTIMICROBIANO PRESCRITO É INDICADO COMO SEGUNDA ESCOLHA?	POSOLOGIA PRESCRITA É CORRETA?
Infeção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	Não	Ceftriaxona + levofloxacino	sim	sim
Pé diabético com necrose infectado	cefalosporina 1a. Geração ou clindamicina	sim	sim	Não	Penicilina 4.000.000 UI	não	não
Neoplasia	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
Pneumonia + sepse	Macrolídeo + cefalosporina 2a. Geração ou quinolona	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina	*	sim
Febre a esclarecer	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
?	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
Insuficiência cardíaca congestiva + insuficiência renal aguda	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
Desnutrição e drogadição	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
Doença inflamatória pélvica + história compatível com hepatopatia crônica	Ceftriaxona + doxiciclina ou ofloxacina + clindamicina ou metronidazol	sim	sim	não	Ceftriaxona + Metronidazol	sim	sim
Queda do estado geral	amplo espectro para profilaxia	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim

Doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada	amoxicilina-clavulanato ou cefalosporina 2a geração ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Levofloxacino	sim	Não
Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Insuficiência renal crônica agudizada	-	-	-	-	Ciprofloxacino	não	sim
Infecção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ceftriaxona	não	sim
Diabetes mellitus + Infecção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ceftriaxona	não	sim
Pneumonia + sepse	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Infecção do trato urinário + pneumonia	cefalosporina 2a. Geração , quinolona	sim	sim	não	Ciprofloxacino + ceftriaxona	*	não
Pneumonia aspirativa	Clindamicina + aminoglicosídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina	não	sim
Celulite no glúteo direito	cefalosporina 1a. Geração ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina	sim	sim
Anemia	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim

A UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Ascite + asma	Clindamicina + aminoglicosídeo ou cefalosporina 3a. Geração	sim	sim	não	Cefazolina	não	sim
Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Cefazolina	não	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Insuficiência cardíaca crônica + diabetes mellitus + hipertensão arterial sistêmica	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim

pneumonia							
Ação social	-	-	-	-	Ciprofloxacino	não	não
Doença pulmonar obstrutiva crônica	amoxicilina-clavulanato ou cefalosporina 2a geração ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina	não	sim
Infecção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ciprofloxacino	*	não
Inapetência + escara infectada	antimicrobiano segundo resultado do antibiograma	não	não	não	Meropenem	*	sim
Anemia, pneumonia, tuberculose	cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo; RIPE	sim	sim	não	levofloxacino + RIPE	sim	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Infecção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	não	não	Ceftriaxona + clindamicina (suspensa após 1 dia de tratamento)	não	não
Infecção do trato urinário	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ciprofloxacino	*	não

A UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

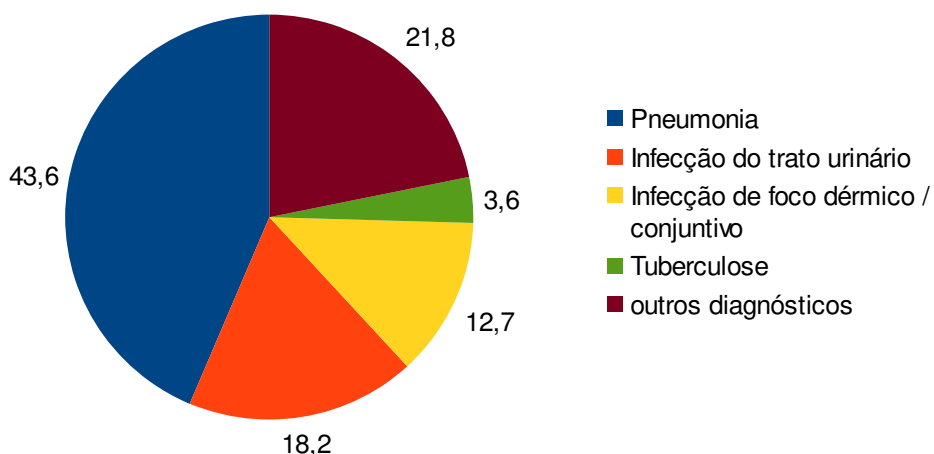
Celulite + pneumonia	Cefalosporina 1a. Geração ou macrolídeo, cefalosporina 2a. Geração ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo	sim	sim	não	Cefazolina + levofloxacino	*	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração ou quinolona + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Celulite	cefalosporina 1a. Geração ou macrolídeo	sim	sim	não	Cefazolina + clindamicina	*	sim
Infecção do trato urinário + Alzheimer	quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ciprofloxacino + ceftriaxona	não	não
Celulite	cefalosporina 1a. Geração ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	não	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina + levofloxacino (suspenso após 3 dias de tratamento)	não	sim
HIV +	amplo espectro para profilaxia	sim	sim	não	sulfametoxazol-trimetoprima	*	sim
Insuficiência renal + pneumonia + Alzheimer	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona + clindamicina	*	sim
Infecção do trato urinário	antimicrobiano segundo resultado do antibiograma	não	não	não	Imipenem	*	sim

Pneumonia, infecção do trato urinário, megacolon	cefalosporina 2a. Geração ou quinolona + macrolídeo, quinolona ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima	sim	sim	não	Ceftriaxona + metronidazol	não	sim
Pneumonia + Alzheimer	cefalosporina 2a. Geração ou quinolona + macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
Pneumonia + doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona + cefazolina + clindamicina	não	sim
Febre, tuberculose	RIPE	sim	sim	não	Ceftriaxona + sulfametoxazol / trimetoprima + RIPE	não	sim
Abstinência alcoólica + sepse com foco dérmico (celulite após 3 dias)	cefalosporina 1a. Geração ou macrolídeo	sim	sim	não	Penicilina 5.000.000 UI + gentamicina	não	não
Pneumonia	cefalosporina 2a. Geração + quinolona ou macrolídeo	sim	sim	não	Ceftriaxona	*	sim
?	-	-	-	-	Ceftriaxona	não	sim
Pneumocistose	sulfametoxazol-trimetoprima ou clindamicina + primaquina	sim	sim	não	sulfametoxazol-trimetoprima	*	sim
* utilização de medicamentos conforme indicação							

Os dados contidos nesta tabela baseiam-se, além dos prontuários dos

pacientes, no Memento Terapêutico Municipal (NETO *et al.*, 2005), e nos protocolos de tratamento descritos em VERONESI e FOCACCIA (2015), HAUSER (2009), CAETANO e colaboradores (2016) e MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011).

Gráfico 1: Porcentagem de enfermidades diagnosticadas durante o período do estudo



Uma análise dos dados tabulados nos leva a verificar que:

a) 43,6% dos diagnósticos foram Pneumonia, sendo tratados com os medicamentos antimicrobianos ceftriaxona, clindamicina, cefazolina, levofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima.

A pneumonia consiste em um acometimento infeccioso nos pulmões, sendo que as bactérias causadoras mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* (16-60%), *Haemophilus influenzae* (3-38%), *Legionella* spp. (2-30%), *Mycoplasma pneumoniae* (1-20%), outras bactérias gram-negativas aeróbicas (7-18%), *Chlamidophila pneumoniae* (6-12%), *Staphylococcus aureus* (2-5%) (HAUSER, 2009). Portanto, as pneumonias são mais frequentemente causadas por cocos Gram-positivos (VERONESI, FOCACCIA, 2015).

Sendo os pacientes estudados internados em uma unidade de urgência e emergência, considera-se a pneumonia como moderadamente grave necessitando internação, cujo tratamento é por via endovenosa. O tratamento recomendado para estes pacientes, segundo Hauser (2009), é uma combinação de macrolídeo (azitromicina, claritromicina) e um β -lactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, dose alta de ampicilina), ou monoterapia com quinolona antiestreptocócica (moxifloxacina, levofloxacina). Segundo Veronesi e Focaccia (2015), as opções para tratamento deste grau de pneumonia são cefalosporina de segunda geração, ou combinação de amoxicilina-clavulanato com macrolídeo, ou cefalosporina de terceira geração, por 10 a 14 dias.

Outra possibilidade para estes pacientes é que a pneumonia seja grave, necessitando de internamento em unidade de tratamento intensivo. Para estes, segundo Hauser (2009), o tratamento deve consistir em uma combinação de β -lactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam) com um macrolídeo (azitromicina, claritromicina) ou com uma quinolona antiestreptocócica (moxifloxacina, levofloxacina). Segundo Veronesi e Focaccia (2015), estes pacientes devem ser tratados com cefalosporina de terceira geração ou combinação de ticarcilina-clavulanato com aminoglicosídeo e com macrolídeo. Brunton e colaboradores (2012) afirma que, devido ao aumento da frequência de isolamento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, recomenda-se o tratamento com cefalosporina de terceira geração.

A ação dos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos) sobre as bactérias basicamente ocorre por meio do anel

β -lactâmico, que inibe uma enzima denominada proteína ligante de penicilina (PBP), responsável por ligar covalentemente subunidades de N-acetil-ácido murâmico e N-acetilglicosaminas que mantêm a camada de peptidoglicano, rompendo a parede celular e levando à lise da bactéria. Estes antimicrobianos têm ação sobre bactérias gram-positivas (cocos que causam pneumonia: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; bacilos que causam pneumonia: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*) e também sobre bactérias gram-negativas (cocos que causam pneumonia: *Moraxella catarrhalis*; bacilos que causam pneumonia: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

b) 18,2% dos diagnósticos foram Infecção do Trato Urinário, sendo tratados com os medicamentos antimicrobianos ceftriaxona, levofloxacino, ciprofloxacino, clindamicina, imipenem.

As infecções do trato urinário são mais prevalentes em mulheres, em geral envolvem apenas a uretra e a bexiga (cistites), mas podem tornar-se mais graves e atingir os rins (pielonefrite). Há um agravante se o hospedeiro for uma gestante. Na maioria dos casos, o agente etiológico é *Escherichia coli* (53-79%), no entanto também é comum infecções do trato urinário por *Staphylococcus saprophyticus* (3%), *Proteus mirabilis* (4-5%), *Klebsiella* spp. (2-3%) e outras enterobactérias (3%), que em geral são susceptíveis à maioria dos antibióticos. No entanto, ocorrem também infecções complicadas, nas quais as bactérias são mais resistentes a antimicrobianos, como *Pseudomonas aeruginosa* (9-16%), *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus* e enterobactérias que adquiriram maior resistência (HAUSER, 2009).

Cistites e pielonefrites também têm bastante ocorrência em pacientes hospitalizados, especialmente idosos submetidos a cateterização vesical ou instrumentação urológica. Em geral, os agentes etiológicos de infecção do trato urinário nosocomial são *E. coli* (30%), enterococos (16%), *Pseudomonas*

sp. (12%) e *Klebsiella* spp. (6%). É muito importante analisar a real necessidade de utilizar antimicrobianos profilaticamente quando o paciente for cateterizado, pois embora inicialmente diminuam a incidência de infecções, após três a seis meses ocorre aumento e por agentes multirresistentes (VERONESI, FOCACCIA, 2015).

Os esquemas de tratamento recomendados dependem da gravidade da doença. O tratamento empírico de cistite aguda não complicada consiste na utilização de sulfametoxazol-trimetoprima por via oral, por ser um agente eficaz contra a maioria das cepas de *E. coli*, *S. saprophyticus* e outras enterobactérias. Algumas quinolonas orais (ciprofloxacino, levofloxacino) são alternativas em pacientes alérgicos a sulfametoxazol-trimetoprima, ou que residem em áreas com altos índices de resistência a este agente farmacológico. No caso de pielonefrite, sulfametoxazol-trimetoprima não é o tratamento de primeira escolha, sendo utilizadas quinolonas por via oral ou injetável, no entanto, em caso de bactéria gram-positiva no exame laboratorial parcial de urina, deve ser prescrita amoxicilina ou amoxicilina-clavulanato para atingir enterococos (HAUSER, 2009).

Segundo Veronesi e Focaccia (2015), o tratamento deve ser feito utilizando quinolonas ou amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetoprima. Contudo, Hauser (2009) complementa afirmando que o tratamento empírico de uma infecção de trato urinário grave é com uma quinolona; ampicilina mais gentamicina (principalmente em caso de visualização de bactérias gram-positivas no exame parcial de urina); ou uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima).

Sulfametoxazol, pertencente à classe das sulfonamidas, é um análogo estrutural e antagonista do ácido p-aminobenzóico (PABA), por meio de inibição competitiva da enzima bacteriana diidropteroato-sintetase, impedindo a síntese de diidrofolato utilizado na síntese de nucleotídeos, causando a bacteriostase. No entanto, mutações e seleção natural levou a um alto índice de resistência bacteriana a este fármaco, que posteriormente sofreu grande redução devido à associação com trimetoprima, obtendo

maior eficácia no tratamento por meio do resultado sinérgico pelo uso combinado de dois fármacos atuantes em etapas sequenciais na via metabólica bacteriana: a trimetoprima inibe a redução do diidrofolato a tetraidrofolato (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Trata-se de um agente terapêutico com amplo espectro de ação sobre bactérias aeróbicas gram-positivas e gram-negativas, contudo, deve-se tomar cuidado com o seu uso, já que muitas cepas intrinsecamente susceptíveis adquiriram resistência. Outra observação a ser considerada é que há bactérias capazes de utilizar folato do ambiente, ou proveniente do metabolismo do hospedeiro para a síntese de DNA, levando à ineficácia do tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima de infecções, principalmente enterocócicas (HAUSER, 2009).

As quinolonas são fármacos que apresentam amplo espectro de atividade, alta absorção por via oral e perfis favoráveis de toxicidade. Agem inibindo duas enzimas bacterianas, DNA-girase e topoisomerase IV, que regulam a super-helicoidização do DNA. Aparentemente, as quinolonas estabilizam o complexo enzima-DNA no estágio de quebra da fita de DNA, antes da religação, resultando no acúmulo de quebras no cromossoma, causando morte bacteriana rápida. Quanto ao espectro de atividade, atuam principalmente sobre bactérias gram-negativas aeróbicas, em geral enterobactérias (*E. coli*, *Enterobacter* spp.), *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp., também sobre alguns estafilococos (*S. aureus*) e estreptococos (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*), gram-positivos. Para tratamento de infecções do trato urinário, estudos clínicos comparativos indicaram que a norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprima são igualmente eficazes, apresentando leves diferenciações no espectro de ação. No caso de infecções do trato respiratório, há pouca atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, porém há atividade contra os demais patógenos, incluindo *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae* (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

c) 12,7% dos diagnósticos foram Infecção de foco dérmico, sendo

tratados com os medicamentos antimicrobianos penicilina, ceftriaxona, clindamicina, meropenem, cefazolina, levofloxacino, gentamicina.

Celulites consistem em infecções geradas quando bactérias acessam a derme e o tecido subcutâneo. A etiologia bacteriana depende do local da infecção e da exposição ambiental ao qual foi submetido, por exemplo, celulite associada com úlcera de pé em pacientes diabéticos é causada por uma mistura de bactérias gram-positivas aeróbicas, gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas. No entanto, a maioria dos casos de celulite resulta de inoculação de microrganismos cutâneos através de rupturas da barreira dérmica – portanto, em geral os agentes etiológicos são *Staphylococcus aureus* (13-37%), *Streptococcus pyogenes* (4-17%) ou outros estreptococos (1-8%). As celulites causadas por *S. pyogenes* costumam ser mais graves, mais extensas e com possível produção local de gás; são associadas a condições locais e sistêmicas predisponentes, uma vez que o microrganismo é anaeróbico: corpos estranhos, ferimentos perfurocontusos, diabetes e isquemias teciduais são condições favoráveis à instalação, progressão e disseminação da infecção. Infecções em tecidos moles é frequentemente causada por *S. aureus* – como por exemplo a celulite periorbitária (VERONESI, FOCACCIA, 2015; HAUSER, 2009).

O tratamento em geral é empírico e consiste em medicamentos com atividade potente contra bactérias gram-positivas (penicilinas antiestafilocócicas: dicloxacilina; cefalosporinas de primeira geração: cefalexina, cefadroxil; clindamicina; macrolídeos: eritromicina, azitromicina, claritromicina), por via oral. No entanto, a crescente resistência a antimicrobianos demonstrada por *S. aureus* e *S. pyogenes* desenvolvem infecções mais graves que exigem tratamento por via endovenosa de penicilinas antiestafilocócicas (nafcilina, oxacilina), cefalosporina de primeira geração (cefazolina) ou clindamicina. Em caso de suspeita de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), os antimicrobianos de escolha são vancomicina, linezolida, daptomicina, tigeciclina, doxiciclina, sulfametoxazol-trimetoprima, ou clindamicina (HAUSER, 2009).

Segundo Veronesi e Focaccia (2015), o tratamento de celulites deve

ser realizado com oxacilina ou ceftriaxona de primeira geração ou macrolídeo, celulites com etiologia anaeróbia devem ser tratadas utilizando penicilina, ou amoxicilina-clavulanato combinado com metronidazol ou clindamicina e com ceftriaxona de terceira geração ou aminoglicosídeo. Infecção do pé em diabéticos devem ser tratadas com clindamicina ou cefalosporina de primeira geração se for recente, ou com quinolona combinada com clindamicina, cefoxitina, carbapenem ou cefalosporina de quarta geração. Brunton e colaboradores (2012) confirma bons resultados na utilização de quinolonas em combinação com antimicrobiano com atividade antianaeróbica para tratamento de infecções dos pés em pacientes diabéticos. Em caso de escara de decúbito, o tratamento deve ser realizado com clindamicina combinada com quinolona, ou com aminoglicosídeo, ou com cefalosporina de terceira geração.

Os aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, estreptomicina, amicacina) são agentes policatiônicos com alto peso molecular, consistem em moléculas de aminoaçúcares ligadas a uma hexose central. Apresentam atividade notável contra bactérias gram-negativas aeróbicas (enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*), uma vez que, apesar de seu alto peso molecular, os aminoglicosídeos podem atravessar a membrana externa da célula devido à interação iônica (a membrana externa apresenta polaridade negativa), formando poros transitórios que permitem a travessia das moléculas do fármaco, que em seguida atravessam a parede citoplasmática por transporte ativo dependente de oxigênio e prótons (o que justifica a ineficácia em meios anaeróbicos e ácidos, como abscessos). O seu mecanismo de ação envolve ligação à subunidade 30s do ribossoma bacteriano, inibindo a síntese proteica a partir de mRNA e causando a morte celular. A sua utilização combinada com agentes inibidores de síntese de parede peptidoglicana provoca sinergismo por aumento de captação de aminoglicosídeos (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

Os macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) também apresentam alto peso molecular, consistem em um anel lactona macrocíclico

ligado a resíduos desoxiglicosídicos. Atuam ligando-se reversivelmente à subunidade 50s do ribossoma bacteriano, inibindo a liberação de peptídeos sintetizados pela bactéria – portanto, atuam semelhantemente aos aminoglicosídeos, porém apresentam bacteriostase em concentrações usuais. São ativos contra uma ampla variedade de bactérias (alguns estafilococos e estreptococos, em geral não a estafilococos resistentes a meticilina e estreptococos resistentes a penicilina), e a maioria dos bacilos gram-negativos são resistentes (embora algumas cepas de *Neisseria*, *Bordetella* e *Haemophilus* sejam sensíveis), e não são eficazes no tratamento da maioria das infecções por anaeróbicos. Por outro lado, são ativos contra muitas bactérias atípicas e algumas micobactérias e espiroquetas (HAUSER, 2009).

A clindamicina classifica-se como lincosamida, estruturalmente consiste em um derivado aminoácido ligado a uma octose sulfurada por uma ligação amídica. O maior interesse em sua utilização deve-se à sua atividade contra bactérias anaeróbicas (embora algumas cepas de *Bacteroides fragilis* e de clostrídios sejam resistentes) e contra bactérias gram-positivas aeróbicas, como muitas cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e no tratamento de enfermidades mediadas por toxinas estafilocócicas e estreptocócicas: atua ligando-se à subunidade 50s do ribossoma bacteriano, inibindo a síntese de proteínas – desta forma, deve evitar a produção de toxinas bacterianas e o desenvolvimento de síndrome do choque tóxico causada por estas bactérias. Por apresentarem parede celular impermeável às lincosamidas, as bactérias gram-negativas aeróbicas são resistentes a estes antimicrobianos (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

d) O diagnóstico de tuberculose foi determinado para 3,6% dos pacientes, sendo tratado com o medicamento antimicrobiano rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol (RIPE) associados.

A tuberculose é um grave problema de saúde no Brasil, com maior prevalência sobre grupos populacionais com piores condições socioeconômicas: regiões atrasadas, espaços urbanos precários e pessoas

que vivem em ambientes fechados (presídios, hospitais, creches, abrigos sociais, etc). Trata-se de uma enfermidade crônica, debilitante, associada à formação de granulomas necrotizantes, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Pode afetar vários órgãos (gânglios linfáticos, espaço pleural, ossos, sistema genitourinário ou sistema nervoso central), mas atinge predominantemente os pulmões. Quando atinge o hospedeiro, o agente etiológico pode provocar o desenvolvimento imediato da doença, ou assumir uma forma latente e assintomática que poderá reativar-se quando houver enfraquecimento do sistema imunológico do indivíduo (HAUSER, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As micobactérias são um grupo de microrganismos que produzem envelope celular rico em lipídeos e ácidos graxos, sendo que um em particular, o ácido micólico, é abundante em até 60% da massa da parede celular dessas bactérias. Embora as micobactérias tenham estrutura do envelope celular gram-positivo, o alto teor lipídico não permite a penetração do corante de Gram, portanto não são visualizáveis por esta técnica de coloração, e sim pelo método "rápido ácido". Esta particularidade do envelope celular é a responsável pela gravidade da doença causada por estes patógenos, e também o alvo de ação dos antimicrobianos isoniazida e pirazinamida – que atingem a produção destas moléculas, sendo específicos para micobactérias (HAUSER, 2009).

A farmacoterapia básica para tratamento de tuberculose pulmonar consiste em esquema de tratamento inicial intensivo associando isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguido pela fase de manutenção na qual o esquema terapêutico é estreitado para isoniazida mais rifampicina por mais quatro meses. A utilização de monoterapia é contraindicada pelo risco de recidivas e resistência bacteriana. A combinação de dose fixa no medicamento associado rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol é recomendada pela Organização Mundial de Saúde, uma vez que apresenta biodisponibilidade equivalente àquela dos fármacos separados em formulações isoladas, e que permite melhorar a

adesão do paciente ao tratamento pois reduz a quantidade de comprimidos a serem administrados, além de facilitar a dispensação do medicamento, simplificar a prescrição médica, e inibir a monoterapia, reduzindo a resistência bacteriana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

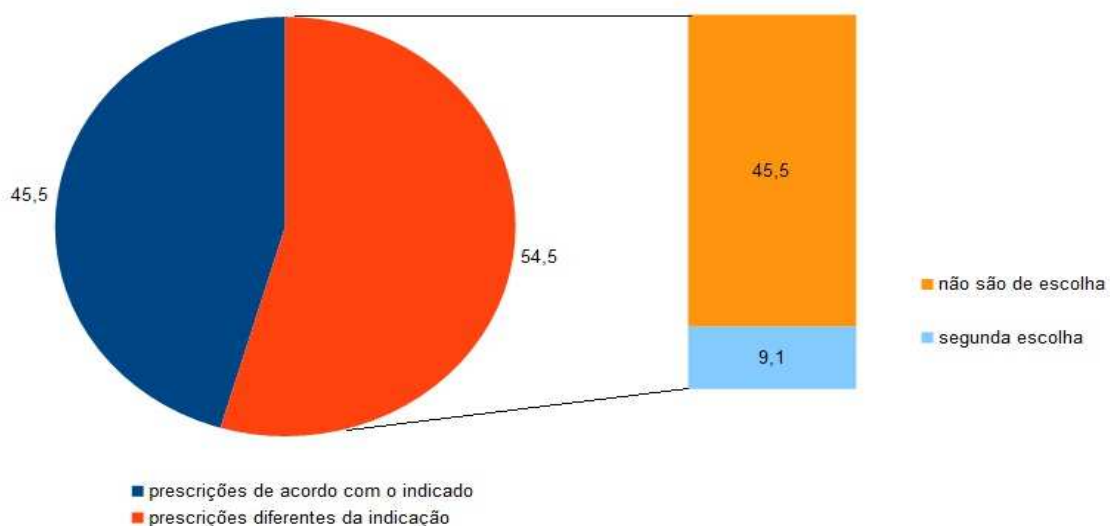
As características dos fármacos utilizados para o tratamento da tuberculose são diversificadas, o que pode justificar o seu uso associado: a isoniazida estruturalmente é um derivado hidrazínico do ácido isonicotínico, atua provavelmente inibindo a biossíntese de ácido micólico, constituinte importante da parede celular das micobactérias. A rifampicina é um derivado semi-sintético de rifamicina B, um antimicrobiano macrocíclico complexo. Atua inibindo a RNA-polimerase DNA-dependente bacteriana (em microrganismos intracelulares e extracelulares) ao formar um complexo fármaco-enzima estável, suprimindo o início da formação (mas não o alongamento) da cadeia na síntese do RNA. O etambutol apresenta estrutura química simples, diidroxiimínica. Trata-se de um tuberculostático que inibe a polimerização de arabinose, arabinogalactanos e lipoarabinomanoses, que servem de ligação para o ácido micólico ser incorporado à parede celular das micobactérias. E, por fim, a pirazinamida é o análogo pirazínico sintético da nicotinamida, com atividade bactericida intracelular, com mecanismo de ação não inteiramente elucidado. Sabe-se que após penetração na bactéria, é convertida em sua forma ativa (ácido pirazinóico) por enzimas bacterianas. Sugere-se que o fármaco atinja altas concentrações no citoplasma bacteriano em virtude de um ineficiente sistema de efluxo, reduzindo o pH citoplasmático e inativando enzimas (como a ácido graxo sintase, necessária para biossíntese do ácido micólico) (HAUSER, 2009; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012; RABAHI *et al.*, 2017).

e) Outros diagnósticos perfizeram 21,8%, sendo tratados com os antimicrobianos ceftriaxona, metronidazol, levofloxacino, ciprofloxacino, cefazolina, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima.

O gráfico a seguir apresenta os resultados observados quanto aos

medicamentos prescritos comparando-se com os medicamentos indicados para as enfermidades e a sua disponibilidade.

Gráfico 2: Perfil das prescrições de antimicrobianos durante o período estudado



Verifica-se que a escolha de determinado antimicrobiano pelo prescritor baseia-se não somente na sua indicação para a enfermidade diagnosticada, mas também na sua disponibilidade dentro da unidade, remetendo ao serviço de gestão logística da Assistência Farmacêutica.

A Assistência Farmacêutica constitui um dos sistemas de apoio das redes de atenção à saúde, juntamente com o sistema de apoio diagnóstico e terapêutico e os sistemas de informação em saúde, com foco na garantia do acesso e do uso racional de medicamentos. Compreendem-se como componentes da Assistência Farmacêutica: A Gestão Técnica (ou logística) do medicamento – que se caracteriza como um conjunto de atividades farmacêuticas interdependentes e focadas na qualidade, no acesso e no uso racional de medicamentos, ou seja, na produção, seleção, programação, aquisição, distribuição, armazenamento e dispensação dos medicamentos –; e a Gestão Clínica do medicamento - relacionada com a atenção à saúde e os resultados terapêuticos efetivamente obtidos, tendo como foco principal o paciente, configurando-se como uma atividade assistencial fundamentada

no processo de cuidado (CORRER, OTUKI, 2013).

Sendo assim, prescrições não ideais motivadas por falhas na Assistência Farmacêutica demonstram necessidade de atenção pelo profissional farmacêutico no ciclo logístico, para garantir a acessibilidade ao medicamento no momento em que for necessário e em ótimas condições de uso, e também no ciclo assistencial, para garantir o uso mais adequado do medicamento. O uso racional e adequado de antimicrobianos levam a sua maior eficácia, sendo indispensável para a manutenção da atividade dessa valiosa classe terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A seleção dos medicamentos a serem disponibilizados para o tratamento das enfermidades diagnosticadas deve considerar a variabilidade destas enfermidades, e quais os medicamentos mais indicados para tratá-las. No levantamento realizado, 3,6% dos medicamentos mais indicados não foram prescritos por não serem padronizados na rede de assistência de urgência e emergência municipal. No entanto, verifica-se que se tratam de medicamentos para tratar infecções por bactérias multirresistentes, cuja prevalência é pequena no município, justificando a sua ausência na Relação Municipal de Medicamentos.

Outro problema logístico que interfere na prescrição médica é a não disponibilização de um medicamento padronizado, por motivos de ordem aquisitiva. Este representou 1,8% dos casos da não prescrição do medicamento mais adequado no levantamento realizado, demonstrando o risco à saúde pública que representam estas falhas na programação ou não priorização de verbas para este fim. Neste caso, a ausência do medicamento para tratar esta enfermidade levou à necessidade de prescrição de outro antimicrobiano.

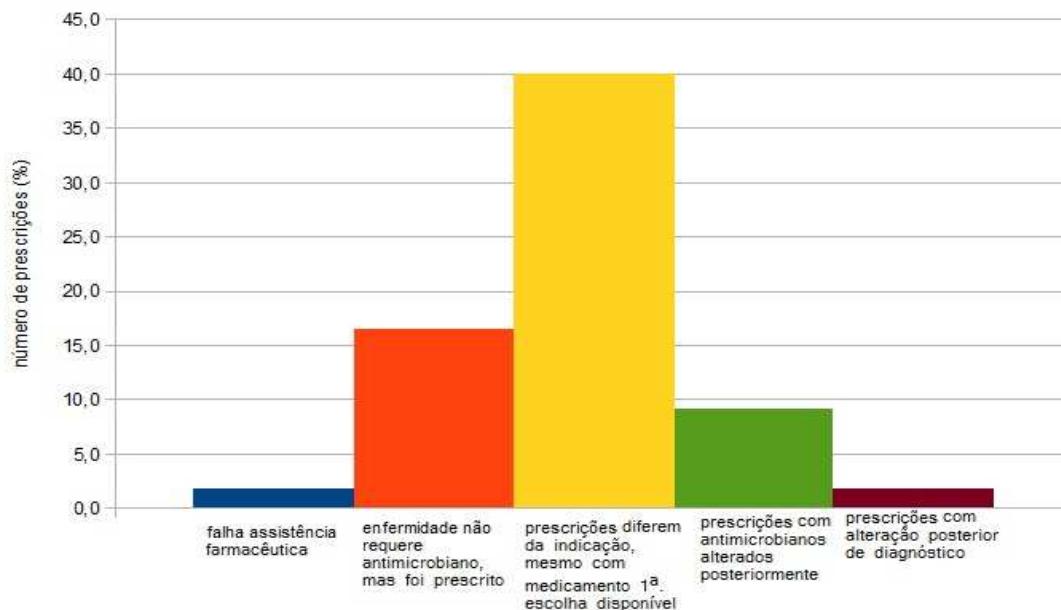
O ciclo de gestão clínica do medicamento também pode afetar a prescrição mais adequada do antimicrobiano: o acompanhamento clínico por parte do profissional do medicamento pode resgatar o conhecimento farmacológico mais aprofundado, incluindo riscos de eventos adversos e interações medicamentosas. No levantamento realizado, 7,3% dos casos tiveram alterações de prescrição possivelmente motivados pela percepção

tardia destes problemas.

Outra situação que pode levar à prescrição do medicamento menos adequado para o paciente é o erro de diagnóstico, uma vez que a avaliação diagnóstica incorreta acarreta na escolha inadequada do tratamento. O erro de diagnóstico consiste em falha na prestação, identificação e determinação da enfermidade acometida pelo paciente, motivada por diversas causas, principalmente pela não realização de exames complementares (PLEBANI, 2015). Mudanças de diagnóstico para um mesmo paciente, realizadas durante o seu período de internamento, ocorreram em 1,8% dos casos. Nestes casos, o tratamento antimicrobiano não sofreu alteração mesmo após a alteração do diagnóstico.

Há ainda a escolha do antimicrobiano inadequado ao diagnóstico realizado devido ao conhecimento não aprofundado por parte do profissional prescritor. Nesse contexto, houve prescrição inadequada em 40% dos casos em que o medicamento era padronizado e disponibilizado, e em que o diagnóstico não foi alterado durante o período de internamento do paciente; e ainda 16,4% de casos em que foram prescritos antimicrobianos para diagnósticos que não requerem o tratamento anti-infeccioso.

Gráfico 3: Perfil das prescrições de medicamentos diferentes dos de primeira escolha



Quanto à posologia indicada na prescrição, 16,4% demonstrou-se divergente daquela indicada para o medicamento em literatura, para a enfermidade diagnosticada (CAETANO *et al*, 2016).

Santos *et al.* (2017) cita que a escassez de conhecimento dos prescritores sobre as doenças infecciosas, durante a prescrição de um antibiótico, pode levar à utilização de antibióticos sem necessidade, tratamento com fármacos de última geração, em tempo prolongado, farmacoterapia essencialmente empírica e uso exagerado de associações de antibióticos.

CONCLUSÃO

Os resultados observados nos levam à percepção de que a prescrição médica nem sempre inclui o antimicrobiano mais indicado para a enfermidade infecciosa diagnosticada, motivado por diversos fatores, os quais incluem a não disponibilidade do medicamento mais apropriado, limitações no contato interprofissional para a decisão do melhor tratamento para o paciente, ou ainda inadequações durante a tomada de decisões quanto ao diagnóstico e quanto ao conhecimento farmacológico e

farmacoterapêutico aprofundado do prescritor.

Verificou-se que na maior parte dos casos, a prescrição inadequada deve-se a fatores que não consideram falhas na Assistência Farmacêutica, e nem mesmo diagnósticos equivocados. Novos estudos que busquem verificar o grau de conhecimento dos profissionais prescritores a respeito dos aspectos farmacológicos dos antimicrobianos poderá nos responder se há insuficiência sob esta ótica.

No entanto, é notável que existe uma lacuna a ser preenchida no que diz respeito ao apoio técnico ao profissional prescritor, em uma relação interprofissional para decisão conjunta do melhor tratamento para o paciente. A consultoria farmacológica pode ser realizada pelo farmacêutico, uma vez que é o profissional da área da saúde cuja formação é voltada ao medicamento. Com esta atuação clínica do farmacêutico, é possível a redução de prescrições de medicamentos divergentes às indicadas para as enfermidades diagnosticadas.

REFERÊNCIAS

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. J. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: Editora McGraw-Hill, 2012.

CAETANO, N.; FAVANO, A.; GODOY, F. Z.; ZANETTE, K. **Guia de Remédios**. 13 ed. Editora Escala : São Paulo, 2016.

CONCEIÇÃO, S.; MORAIS, D. C. M. Automedicação com antibióticos em estabelecimento farmacêutico do município de Mogi Mirim, SP, Brasil. **Revista Foco: Caderno de Estudos e Pesquisas**, n. 3, p. 23-34; 2012.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HAUSER, A. R. **Antibióticos na Prática Clínica: Fundamentos para escolha do agente antibacteriano correto**. Artmed : Porto Alegre, 2009.

LIMA, M. G.; ALVARES, J.; JUNIOR, A. A. G.; COSTA, E. A.; GUIBU, I. A.; SOEIRO, O. M.; LEITE, S. N.; KARNIKOWSKI, M. G. O.; COSTA, K. S.; ACURCIO, F. A. Indicadores relacionados ao uso racional de medicamentos e seus fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, Supl, p. 2:23s; 2017.

LUCENA, N. P.; ARAUJO, V. R.; ARAUJO, L. L. N. Levantamento das prescrições de antimicrobianos dispensadas na farmácia básica, no município de Niquelândia – GO. **FaseM Ciências - Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia**, n. 1, v. 7, p. 113-128; 2015.

MARINI, D. C.; ELISIÁRIO, J. E. D. Controle do uso de antimicrobianos no contexto atual em uma população do município de Mogi Guaçu – SP. **Revista Foco: Caderno de Estudos e Pesquisas**, n. 9, p. 1-25. 2015.

MENDES, C. B. N. M.; SILVA, S. S.; CAVALCANTI, R. L. Intervenção de excelência: atuação do farmacêutico na padronização de antimicrobianos frente às comissões de controle de infecção relacionada a assistência à saúde. **Revista Presença**, n. 3, v. 1, p. 40-64, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 210 p.

NETO, M. C.; SEEGMÜLLER, E. F.; DUCCI, L.; RICHA, C. A. **Memento Terapêutico da Relação Municipal de Medicamentos**. Curitiba : Secretaria Municipal da Saúde, 2005. Disponível em: <http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/images/institucional/arquivos/protocolos/protocolo_003.pdf>, acesso em: 12dez.2017

PLEBANI, M. Diagnostic Errors and Laboratory Medicine – Causes and Strategies. **Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v 26, n. 1, p. 7-14; 2015.

RABAHI, M. F.; JUNIOR, J. L. R. S., FERREIRA, A. C. G.; TANNUS-SILVA, D. G. S.; CONDE, M. B. Tuberculosis treatment. **Brasilian Journal of Pulmonology**, v 43, n. 6, p. 472-486; 2017.

SANTOS, L. F. S.; PESSOA, C. V.; ALVES, H. H. S.; BORGES, R. N.; BARROS, K. B. N. T. O papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde no uso racional de antibióticos. **Revista Saúde & Ciência**, v 6, n. 1, p. 79-88; 2017.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Veronesi: tratado de infectologia**. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.