

**UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA
FARMÁCIA**

**USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E A RELAÇÃO COM A
RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Camilla Maria Martins Alves

Vanessa Silva De Lima

DUQUE DE CAXIAS –RJ

2022

Camilla Maria Martins Alves - 4207660

Vanessa Silva De Lima - 4207820

USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E A RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA BACTERIANA

Trabalho de Conclusão de Curso como
requisito básico para a disciplina de PCA
Farmácia Tcc do curso de Graduação em
Farmácia da UNIGRANRIO/AFYA.

Orientador (a):

Prof^a. Lauracy Monzato

DUQUE DE CAXIAS –RJ

2022

Ficha Catalográfica

Alves, Camilla Maria Martins.

Uso irracional dos antimicrobianos e a relação com a resistência bacteriana / Camilla Maria Martins Alves, Vanessa Silva de Lima. – Duque de Caxias: UNIGRANRIO/AFYA, 2022. 28f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Curso de Ciências da Saúde Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy - UNIGRANRIO/AFYA, Duque de Caxias, 2022.

Orientador(a): Prof.^a Lauracy Monzato.

1. Antibióticos. 2. Uso irracional. 3. Resistência bacteriana. I. Lima, Vanessa Silva de. II. Uso irracional dos antimicrobianos e a relação com a resistência bacteriana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar condições para a oportunidade da realização deste sonho, me sustentando, dando saúde mesmo em meio a um cenário de pandemia.

Agradeço a família e amigos que me aturaram nesses anos de faculdade dando todo o suporte que foi muito necessário, acreditando em mim e me apoiando mesmo em meio as ausências para cumprir com meus compromissos.

Agradeço a instituição que me proporcionou toda a estrutura e ensino de qualidade, aos coordenadores e professores que tive acesso durante esses anos que se empenharam em oferecer o melhor conhecimento não só das matérias mas também de suas vivências me apresentando maiores oportunidades para a vida profissional, em especial a orientadora deste presente trabalho por toda a disponibilidade para nos orientar durante o processo de escrita e apresentação.

Agradeço também aos amigos de turma que foram essências ao completarem esta fase de grandes aprendizados e dificuldades que percorremos mas que hoje concluímos com sucesso.

Camilla Maria Martins Alves

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela realização deste sonho e por ter me sustentado ao longo do curso, mesmo enfrentando as dificuldades e a pandemia que tivemos.

Agradeço aos meus pais, Abel e Marisete e aos meus irmãos, Débora e Samuel, por sempre terem me apoiado e acreditado em mim e no meu potencial. Eles, sem duvida, foram os meus maiores incentivadores pra chegar até aqui. Obrigada principalmente pela paciência que tiveram comigo durante as semanas de provas e apresentações de seminários, pois não era nada fácil. Essa conquista não é só minha, mas de vocês.

Em especial, quero agradecer a Deus pela chegada da minha sobrinha Ísis, em 2020, ela foi uma das minhas maiores motivações para eu não desistir.

Agradeço aos professores por todo ensinamento compartilhado, pela dedicação e competência em passar todo conteúdo. Vocês foram essenciais na minha formação. Quero agradecer em especial, aos professores Lásaro Linhares e Wallace Pacienza, por todo apoio, compreensão e ajuda que me deram em 2019, quando passei por um processo familiar muito delicado e eles me deram total suporte.

Agradeço a orientadora, Lauracy Monzato, por todo auxílio, orientação, dedicação e paciência para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Agradeço aos colegas de turma por toda ajuda, apoio e paciência que tiveram comigo durante todo o curso, mesmo das vezes que não pude colaborar totalmente com meus afazeres acadêmicos. Juntos somos mais fortes e conseguimos concluir essa etapa com muito esforço e êxito! Desejo muito sucesso profissional para todos nós!

Vanessa Silva de Lima

Camilla Maria Martins Alves

Vanessa Silva De Lima

USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E A RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA BACTERIANA

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito básico para a disciplina de PCA Farmácia TCC do curso de Graduação em Farmácia da UNIGRANRIO/AFYA.

Aprovada em 08/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Lauracy Monzato

UNIGRANRIO/AFYA

Prof^o. Dr^a Andreia Bartachini Gomes

UNIGRANRIO/AFYA

Ms Michele Teixeira Machado Nardy

UNIGRANRIO/AFYA

RESUMO

Os antibióticos são medicamentos capazes de matar ou inibir o crescimento de bactérias. Eles devem ser usados apenas no tratamento de infecções bacterianas, de acordo com prescrição médica, e sua eficácia está diretamente relacionada ao agente causador da infecção. Nem todos os antibióticos são adequados para uma mesma infecção (Rocha, 2015). O indivíduo que utiliza um antibiótico inadequado, em dosagens diferentes da prescrição, ou que interrompem o tratamento sem recomendação médica se coloca em risco, uma vez que estas ações podem agravar a infecção e ocasionar o processo de seleção de bactérias resistentes, podendo tornar o uso do antibiótico ineficaz no caso de uma nova infecção (Rocha, 2015). O uso inoportuno de antibióticos, sem critérios científicos adequados, dificulta determinados diagnósticos, pode delongar o tratamento, além de possibilitar o surgimento de bactérias mais resistentes à eliminação (GARCIA; COMARELLA, 2021). As bactérias multirresistentes são de preocupação global para a saúde pública, com implicações econômicas, sociais e políticas. Casos de infecções por bactérias multirresistentes não estão mais limitados a área hospitalar, mesmo que em sua maioria ainda seja identificadas em áreas hospitalares, já se disseminam em comunidade, infecções antes tratadas com antibióticos de primeira escolha relativamente baratas já não mais eficazes, tendo muitas vezes que ser usados drogas muito mais caras. Conclui-se que o surgimento cada vez maior de bactérias multirresistentes está relacionada com fatores sociais, ambientais, comportamentais no uso inadequado dos antimicrobianos.

Palavras chaves: Antibióticos, Uso irracional, Resistência bacteriana.

ABSTRACT

Antibiotics are drugs capable of killing or inhibiting the growth of bacteria. They should only be used in the treatment of bacterial infections, according to medical prescription, and their effectiveness is directly related to the agent causing the infection. Not all antibiotics are suitable for the same infection (Rocha, 2015). The individual who uses an inappropriate antibiotic, in dosages different from the prescription, or who interrupts the treatment without medical recommendation puts himself at risk, since these actions can aggravate the infection and cause the process of selection of resistant bacteria, which may make the use of the ineffective antibiotic in case of a new infection (Rocha, 2015). The untimely use of antibiotics, without adequate scientific criteria, makes certain diagnoses difficult, can delay treatment, in addition to allowing the emergence of bacteria that are more resistant to elimination (GARCIA; COMARELLA, 2021). Multidrug-resistant bacteria are a global concern for public health, with economic, social and political implications. Cases of infections by multidrug-resistant bacteria are no longer limited to hospital areas, even though most are still identified in hospital areas, they are already disseminated in the community, infections previously treated with relatively cheap first-choice antibiotics are no longer effective, often having much more expensive drugs to be used. It was concluded that the increasing appearance of multiresistant bacteria is related to social, environmental and behavioral factors inappropriate use of antimicrobials.

Keywords: Antibiotics, Irrational use, Bacterial resistance.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 GERAL.....	12
3.2 ESPECÍFICO.....	12
4. METODOLOGIA.....	13
5. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	14
5.1 Antibióticos.....	14
5.2 Uso indiscriminado dos antibióticos.....	15
5.3 Resistência bacteriana.....	16
5.4 Fatores que contribuem para a resistência antimicrobiana.....	17
5.4.1 Globalização e a resistência.....	17
5.4.2 Uso de antibióticos na agropecuária.....	17
5.4.3 Falta de capacitação dos profissionais da área da saúde.....	18
5.4.4 A comunidade e os antibióticos.....	20
5.5 Bactérias multirresistentes.....	21
5.6 Antibioticoterapia na COVID – 19.....	24
5.7 O farmacêutico no combate a resistência bacteriana.....	24
5.8 Medidas preventivas contra resistência bacteriana.....	25
6. CONCLUSÃO.....	27
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

Os antibióticos são medicamentos capazes de matar ou inibir o crescimento de bactérias. Eles devem ser usados apenas no tratamento de infecções bacterianas, de acordo com prescrição médica, e sua eficácia está diretamente relacionada ao agente causador da infecção. Nem todos os antibióticos são adequados para uma mesma infecção (Rocha, 2015).

A resistência aos antibióticos acontece quando determinada bactéria se modifica em resposta ao uso desses medicamentos – são as bactérias que se tornam resistentes e não os seres humanos. Com o uso inadequado de antibiótico, pode ocorrer um processo de ‘seleção’: enquanto as bactérias ‘sensíveis’ são eliminadas a partir desse contato, as ‘resistentes’ permanecem e se multiplicam (Rocha, 2015).

O uso indiscriminado desses fármacos por instituições de saúde, pela população e em práticas agropecuárias tem contribuído para o aumento da resistência aos antibióticos. A rotina hospitalar, por exemplo, conta com uma série de procedimentos invasivos que são portas de entrada para as bactérias – como a utilização de ventilação mecânica e de cateteres venosos. Em consequência ao aumento das infecções hospitalares associadas a estes instrumentos, o uso de antibióticos é intensificado, o que promove a seleção de bactérias resistentes neste ambiente. Outro quadro alarmante que favorece este aumento de resistência é a falta de sistemas de saneamento eficazes, que permite o lançamento de esgoto de hospitais e domicílios, sem o tratamento adequado, no meio ambiente. Na natureza, estas bactérias entram em contato com outros micro-organismos e antibióticos, fomentando um novo processo de seleção que potencializa a resistência. Águas poluídas ou alimentos contaminados podem colocar os indivíduos em contato com a bactéria que retorna ao hospital criando um ciclo. Já as práticas da agricultura e da pecuária também contam com o uso dessas substâncias em grandes quantidades. Um exemplo é o emprego do antibiótico como agente promotor de crescimento em porcos e galinhas (Rocha, 2015).

A resistência eleva os custos de tratamentos, prolonga a permanência dos pacientes nos hospitais e pode aumentar índices de mortalidade. Conforme os antibióticos vão se tornando ineficazes, o número de infecções que se tornam mais difíceis de tratar tende a aumentar. Com o esgotamento das ações terapêuticas, infecções que hoje

são conhecidas por ter um tratamento simples, poderão, no futuro, causar danos maiores ao organismo, na medida em que teremos menos recursos para combatê-las (Rocha, 2015).

O indivíduo que utiliza um antibiótico inadequado, em dosagens diferentes da prescrição, ou que interrompem o tratamento sem recomendação médica se coloca em risco, uma vez que estas ações podem agravar a infecção e ocasionar o processo de seleção de bactérias resistentes, podendo tornar o uso do antibiótico ineficaz no caso de uma nova infecção (Rocha, 2015).

Conclui-se que o surgimento cada vez maior de bactérias multirresistentes está relacionado com fatores sociais, ambientais e comportamentais.

2. JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa justifica-se pelo aumento do surgimento de bactérias resistentes e o quanto este fato está relacionado com o uso indiscriminado dos antibióticos, sendo em ambientes de serviço de saúde, na agropecuária, como também pela população.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral citar fatores contribuintes para o surgimento de bactérias multirresistentes.

3.2 ESPECÍFICO

Esta pesquisa tem por objetivo específico levantar dados e informações da contribuição dos fatores sociais, ambientais, comportamentais no uso irracional, indiscriminado e inconscientes dos antimicrobianos e os relacionar com o surgimento de cepas de bactérias multirresistentes.

4. METODOLOGIA

O estudo aqui apresentado se dará por meio de pesquisas bibliográficas coletando informações referentes ao surgimento de bactérias resistentes e sua relação com o uso indiscriminado de antibióticos, sendo desenvolvida a partir de materiais publicados em livros, artigos, dissertações e teses. Com o uso das palavras chaves antibióticos, resistência bacteriana, uso irracional. Os estudos foram revisados e analisados pela qualidade e a pesquisa somente será baseada em materiais já publicados, novas teses ou teorias sem publicação ou estudo não serão levadas em consideração.

Foram analisados os estudos publicados originalmente nas línguas portuguesa e inglesa, no período de 2012 a 2022, por meio das bases de dados SciELO – Scientific Electronic Library Online – (Biblioteca Científica Eletrônica On-line), SPELL® – Scientific Periodicals Electronic Library e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada no período de setembro de 2022 a outubro de 2022, foram selecionados 10 estudos relacionados ao tema para revisão de literatura. Como critério de exclusão foi retirado artigos de língua estrangeira.

5. REFERÊNCIAL TEÓRICO

5.1 Antibióticos

Os antimicrobianos foram inicialmente definidos como substâncias naturais produzidas por diversas espécies de microrganismos que impediam o desenvolvimento ou à vida de outros microrganismos, contudo, com o passar do tempo, as substâncias sintéticas antibacterianas também foram inseridas nessa definição. Para ser efetivo e tolerável, o antibiótico precisa ser uma substância nociva às bactérias, mas relativamente segura para o ser humano. Isso não significa que não possa haver efeitos colaterais, mas por definição, um antibiótico deve ser muito mais tóxico para microrganismos invasores do que para o organismo invadido. O conhecimento dos princípios gerais que conduzem o consumo de antibióticos, assim como das propriedades e características básicas, tais como: químicas, físicas, farmacológicas, espectro e mecanismo de ação, são primordiais para uma escolha terapêutica apropriada (GOODMAN, GILMAN'S, 2008; CORDEIRO, BRITO, 2012; KATZUNG, 2010, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Com a inserção de novos antimicrobianos com o passar dos anos no mercado, tornou-se necessário criar uma classificação, baseada comumente nos mecanismos de ação dos mesmos. Assim são descritos as três principais formas de ação dessa classe de medicamentos (MURRAY, 2017, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Inibição da síntese da parede celular

A parede celular bacteriana é formada pela substância chamada peptidoglicano, os antibióticos que possuem esse mecanismo de ação atuam inibindo a síntese das transpeptidases, transglicosilases e carboxipeptidases também chamadas de proteínas ligantes de penicilina (PBP) que são enzimas que catalisam a etapa final das ligações cruzadas dessa substância, quando as bactérias crescem e são apresentadas a antibióticos que possuem esse mecanismo de ação, além de inibirem a formação de peptidoglicano, eles ativam autolisinas que destroem a parede celular bacteriana, causando a morte das bactérias (LEVISON, 2016; MURRAY, 2017, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Inibição da síntese proteica

Os antibióticos que possuem esse mecanismo de ação agem inibindo seletivamente a síntese proteica das bactérias, podendo tanto dificultar a tradução do RNA mensageiro (RNAm) quanto provocar a formação de proteínas defeituosas sem interferir de forma significativa na síntese proteica das células humanas, dado que as bactérias possuem ribossomos 70S com subunidades 50S e 30S e os seres humanos apresentam ribossomos 80S com subunidades 60S e 30S (LEVISON, 2016; MURRAY, 2017, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Inibição na síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos que possuem este tipo de mecanismo atuam inibindo a ação da DNA polimerase, ou seja, interferindo na replicação do DNA bacteriano, além disso, agem também impedindo a produção de ácido fólico que atua como um cofator para a síntese das bases nitrogenadas e bloqueando a produção de mRNA pela RNA-polimerase bacteriana (LEVISON, 2016; MURRAY, 2017, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

5.2 Uso indiscriminado dos antibióticos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso inadequado de medicamentos é caracterizado por falha na prescrição, com erros na dosagem ministrada, no tempo de uso, além da questão da automedicação (WANNMACHER, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011 in GARCIA; COMARELLA, 2021). [...]

O uso indiscriminado de antimicrobianos é cada vez mais frequente, bem como tem se tornado um hábito das pessoas que procuram por agilidade e praticidade na resolução de problemas de saúde. Todavia, importa salientar que a utilização desses fármacos, por conseguinte, torna maior a taxa de algumas doenças e infecções por conta de complicações advindas das toxicidades desses medicamentos (KOLLEF et al., 1999 in GARCIA; COMARELLA, 2021).

Devido os antibióticos serem largamente usados de maneira irracional pela população em decorrência do livre comércio desde a sua descoberta até meados de 2010 e o seu uso está diretamente ligado ao aumento das taxas de resistência bacteriana, que por sua vez, é responsável por ocasionar sérios danos à saúde pública do Brasil, a ANVISA, também estabeleceu a Resolução da Diretoria

Colegiada (RDC), nº 44 de 26 de outubro de 2010 que dispõe sobre a dispensação de antimicrobianos em farmácias e drogarias, a RDC diz que a venda de antimicrobianos deve ser realizada apenas mediante prescrição médica carimbada e assinada e que a mesma deve possuir duas vias, sendo que a primeira via deve ficar retida no estabelecimento farmacêutico para fins de fiscalização e a segunda via deve ser devolvida ao paciente como forma de comprovação do atendimento, além da obrigatoriedade de escrituração das receitas com medicamentos antimicrobianos no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) que é um sistema de informação de vigilância sanitária que capta dados de dispensação e consumo de antibióticos (ANVISA, 2010, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

O uso inoportuno de antibióticos, sem critérios científicos adequados, dificulta determinados diagnósticos, pode delongar o tratamento, além de possibilitar o surgimento de bactérias mais resistentes à eliminação (GARCIA; COMARELLA, 2021).

5.3 Resistência bacteriana

Nos dias atuais o avanço do uso inadequado de medicamentos está crescendo, principalmente os antibióticos, havendo seleção de microrganismos na qual as bactérias se alteram, resultando na resistência a alguns medicamentos. O tratamento feito com medicamentos é a primeira opção para a melhoria do quadro clínico, e entre as opções estão os antimicrobianos, que são capazes de inibir a reprodução ou destruir as bactérias, e são utilizados muitas vezes de forma inadequada para os tratamentos de doenças infecciosas. A comercialização desses medicamentos, o uso indiscriminado e a venda sem prescrição médica, são as causas que levam a população a adquirir com facilidade, e consumir de forma errada, tendo como consequência a resistência bacteriana (PASINATO, 2011; MORGADO, 2020, in MIRANDA; VIEIRA; SOUZA, 2022).

A resistência bacteriana aos antibióticos tornou-se um sério problema de saúde pública no mundo, atingindo tanto os países em desenvolvimento como os países desenvolvidos e é o resultado previsível do uso irracional e abusivo dos antibióticos, visto que, desde o início da utilização dos antimicrobianos como forma de tratamento para infecções bacterianas, os níveis de resistência vem aumentando gradativamente, e nos dias atuais atingiram grandes dimensões. Estima-se que até

o ano de 2050 mais de 10 milhões de pessoas irão morrer em todo o mundo em decorrência de infecções por bactérias multirresistentes, com isso, faz-se necessário a criação de medidas preventivas com o intuito de minimizar os efeitos da resistência como também evitar o aparecimento de novas bactérias resistentes. (DAVIES, DAVIES, 2010; PAIM, LORENZENI, 2014; LOUREIRO et al., 2016; O'NEILL, 2016, in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Os mecanismos de resistência desenvolvidos pelos microorganismos contra os antibióticos podem ser classificados como intrínsecos (naturais) ou adquiridos. Nos mecanismos intrínsecos, as bactérias são resistentes aos antibióticos mesmo sem uma exposição prévia aos mesmos, baseada no princípio evolutivo da adaptação genética de organismos a alterações no seu meio ambiente e ocorrem, basicamente, devido ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico, presença de enzimas que tenham capacidade de inativar o antibiótico (como por exemplo, produção de enzimas β lactamases que inativam antibióticos β -lactâmicos e que são responsáveis por surgimento de bactérias multirresistentes) e a existência de particularidades ligadas à morfologia bacteriana. Já os mecanismos de resistência adquiridos, são caracterizados por microorganismos que antes apresentavam sensibilidade a um determinado antimicrobiano e que devido a alteração da permeabilidade; a alteração do local de ação; a bomba de efluxo, no qual o antibiótico é retirado de dentro da célula bacteriana por meio de bombeamento ativo do meio intracelular para o meio extracelular, impedindo assim, a ação antimicrobiana do fármaco; ou a mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico, os mesmos desenvolvem resistência a esse fármaco em questão e essa resistência encontra-se inexistente nas células-mãe (ANVISA, 2008; BAPTISTA, 2013; OLVIERA et al., 2014; MURRAY, 2017 in SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

5.4 Fatores que contribuem para a resistência antimicrobiana

5.4.1 Globalização e a resistência

A globalização é apontado como um dos fatores que influenciam na resistência a antimicrobianos, por conta de viagens internacionais e intercâmbios comerciais, uma doença que se origina em uma parte do mundo em pouco tempo alcança o outro lado do globo.

5.4.2 Uso de antibióticos na agropecuária

O uso inadequado e de maneira excessiva dos antibióticos na agropecuária ocasiona uma grande contribuição no aumento dos índices de resistência bacteriana. Esses medicamentos são utilizados na produção animal tanto no tratamento de infecções quanto na sua prevenção, com o a finalidade de promover o crescimento animal, o que acaba ocasionando uma pressão seletiva nos microrganismos e consequentemente acaba deixando estes mais resistentes; a transmissão para humanos, por sua vez, pode ocorrer de forma direta pelo contato, ou indireta, no consumo do alimento. A OMS relatou a existência de uma relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacteriana em humanos após relatos de aparecimento de bactérias que apresentaram resistência a antibióticos em humanos após inserção desses medicamentos na produção de alimentos de origem animal. Alguns países como França, Alemanha, Irlanda, Países Baixos e Rússia notificaram que algumas cepas bacterianas apresentaram resistência aos antibióticos após a liberação do seu uso na agropecuária (BENGTTSSON-PALME; KRISTIANSSON; LARSSON, 2018; SILVA et al., 2020, IN BASTOS, 2022).

Em 2013 estimativas feitas por cientistas relataram que mais de 131 mil toneladas de antibióticos foram utilizadas em animais para o consumo humano; em 2030 essa estimativa deverá ultrapassar a marca de 200 mil toneladas, um aumento de 53%, o que é injustificável, pois não pode haver a substituição da boa higiene e boa nutrição na produção pecuária. No Entanto, em 2017, a Organização das Nações Unidas (ONU) divulgou novas diretrizes sobre o uso de antibióticos na agropecuária. Diretrizes que contem recomendações para conter o uso indiscriminado de antibióticos por parte dos produtores e por indústrias de alimentos. A OMS também recomenda a restrição da utilização de antibióticos para crescimento de animais na tentativa de controle da resistência bacteriana (MARIOTINI; CARVALHO, 2020 IN BASTOS, 2022).

5.4.3 Falta de capacitação dos profissionais da área da saúde

Há ainda a formação dos profissionais que atuam na área da saúde que abordam o assunto da resistência antimicrobiana superficialmente e é limitada a ensino dos especialistas, assim deixando esses profissionais sem conhecimento adequado para orientação dos pacientes, e este conhecimento não deve ser designado apenas a

classe médica mas para toda equipe multidisciplinar, entre outros que atuam não somente no atendimento ao paciente mas também na manutenção e limpeza de uma área de serviço de saúde.

Profissionais médicos são muitas vezes induzidos por pacientes para a prescrição de antimicrobianos, por uma cultura social que a cura só é alcançada através de remédios, quando prescritores se deixam levar por essa cultura ocasiona a prescrição de medicamentos sem necessidade, em alguns casos eles trabalham com falta de recursos ou sabendo que a população não tem acesso a exames específicos, por não serem ofertados na região ou de alto custo, então eles dão preferência para a utilização de antibióticos de largo espectro ao invés de algo específico de espectro estreito, na intenção de eliminarem o causador da infecção.

Visto que no âmbito hospitalar, os antibióticos estão entre as classes de medicamentos mais usadas, sendo responsável por aproximadamente 25% a 35% das prescrições para pacientes internados. A antibioticoterapia é utilizada tanto para prevenir como para tratar doenças, porém é estimado que mais da metade das prescrições são inadequadas tanto na via de administração, posologia, duração do tratamento como também na escolha do antibiótico, tornando a situação ainda mais agravante uma vez que essa prática em ambientes nosocomiais facilitam a seleção de bactérias resistentes a vários agentes antimicrobianos e sua disseminação mais rapidamente no ambiente (JACOBY, 2008; ROCHA, CARNEIRO, CASTILHO, 2009; ONZI, HOFFMAN, CAMARGO, 2011; VIEIRA, VIEIRA, 2017).

A aplicação de planos que têm como objetivo reduzir a utilização de antibióticos é seguida da diminuição dos níveis de resistência bacteriana, porém a maior problemática consiste em promover alterações das práticas na prescrição médica. Diante dessa situação, a ANVISA publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde que tem como intuito principal orientar os profissionais de saúde do âmbito hospitalar e da atenção primária para a criação e implementação de seus programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos baseado nas recomendações da OMS como uma das medidas para enfrentar a disseminação da resistência microbiana aos antimicrobianos no país (CARNEIRO et al., 2011; ANVISA, 2017).

Entretanto, o que tem se notado mundialmente é que as ações da população e dos profissionais da saúde se divergem das ações propostas pela OMS sobre o uso racional de medicamentos, já que conforme dados da própria OMS, 75% das prescrições com antibióticos são errôneas e 2/3 dos antibióticos são usados sem prescrição médica em muitos países. No Brasil, os índices também são preocupantes e há diversos fatores que contribuem para o uso indiscriminado dos antibióticos no país, dentre eles, a automedicação que refere-se ao consumo de determinados medicamentos sem prescrição/orientação de um profissional de saúde, onde o próprio paciente decide qual medicamento fazer uso para tratar sua doença ou aliviar seus sintomas, sendo esse um hábito comum dos brasileiros que pode ocasionar prejuízos à saúde, incluindo o desenvolvimento de resistência bacteriana, intoxicações, alergias, efeitos adversos e interações medicamentosas. O uso indiscriminado dos antibióticos é observado tanto nas classes com baixo nível econômico como nas classes com alto nível econômico, dado que a prática da automedicação trata-se de uma transmissão cultural, de modo instintivo sem nenhum fundamento racional ocasionado, na maior das vezes, pela facilidade de aquisição dos medicamentos (AQUINO, 2008; MORGAN et al., 2011; PAN et al., 2012; ZUTION, SILVA, CARMO, 2017).

5.4.4 A comunidade e os antibióticos

O perigo está também na forma em que a comunidade vê os antibióticos, que são medicamentos quando prescritos promovem eficácia terapêutica trazendo satisfação para os pacientes mas em alguns casos trazem uma visão para estes pacientes que o uso deste medicamento será sempre eficaz não só para aquela ocasião mas também se aplica em outras e assim a procura desses medicamentos específicos em consultórios e até mesmo em seus locais de venda são altos e de forma inadequada, onde não há recomendação para o uso, algumas vezes sem utilidade para a abordagem terapêutica, como o uso para gripes e resfriados, sendo usados de forma indiscriminada e até mesmo sem completarem o período certo de tratamento, desta forma contribuindo para a resistência antimicrobiana.

O pouco conhecimento dos usuários também foi comprovado em estudo realizado por Thiago, Barros e Jimenez (2009), onde somente 48% dos pacientes que fazem uso de antibióticos sabem que os mesmos são usados para o controle de infecções

bacterianas; 31% dos pacientes declararam que os antibióticos são usados para tratamento de inflamações e dores em geral; 13% não souberam informar a indicação do uso de antibióticos; 7% dos pacientes declaram que são usados para gripes/resfriados e 1% dos entrevistados declararam que são usados para qualquer tipo de doença (SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

A falta de compreensão de como irá funcionar o método terapêutico, leva muitas vezes, a má adesão dos usuários ao tratamento, fazendo com que os mesmos abandonem parcial ou totalmente o uso das medicações antes da sua finalização, a principal causa para o abandono da terapia com antibióticos é o desaparecimento dos sinais e sintomas que representa para os pacientes a cura da doença que estava sendo tratada.[...] ((MUCCILLO-BAISCH et al., 2009; TRAVASSOS, MIRANDA, 2010 IN SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Com a não finalização do tratamento de forma adequada pelos usuários e consequentemente, a não utilização de toda a quantidade de medicamentos previamente prescrita, cria-se possibilidades para a prática de outro hábito da população brasileira, armazenar medicamentos em domicílio, incluindo os antibióticos. Conforme foi observado em um estudo realizado na cidade de Palmitos no estado de Santa Catarina/SC com usuários do SUS que receberam prescrição de antibióticos, no qual 88,2% dos indivíduos entrevistados que interromperam o tratamento, guarda as “sobras” do medicamento em casa, podendo então ocasionar o uso indiscriminado do antibiótico quando houver o desenvolvimento de novas infecções, no qual o paciente atribui decerto a eficiência do fármaco em questão na cura dos sintomas, sem que haja necessidade de consultar um profissional de saúde para conseguir uma prescrição novamente. Prática essa que foi identificada em um estudo descritivo feito com pacientes de uma farmácia particular localizada na cidade de Goiânia no estado de Goiás/GO, onde 55% da população estudada já havia utilizado antibióticos prescritos em receitas de tratamentos anteriores (KORB, GELLER, 2009; TRAVASSOS, MIRANDA, 2010; SILVA, GOULART, LAZARINE, 2014; BARBOSA, RESENDE, 2018, IN SALDANHA; SOUZA; RIBEIRO, 2018).

5.5 Bactérias multirresistentes

Superbactérias é como as bactérias multirresistentes são conhecidas popularmente. Um dos primeiros casos conhecidos de bactérias resistentes foi de uma cepa de

Staphylococcus aureus penicilina- resistentes e logo após cepas resistentes de gonococo, *Shigella flexnery* e *Salmonella* foram encontradas.

A Organização Mundial de Saúde emitiu notificações de extrema importância que causaram diversas preocupações para órgãos públicos de saúde. Em seu relatório global de vigilância em resistência bacteriana a OMS notificou espécies de microrganismos, com importância mundial (Quadro 01), que apresentam certa resistência a alguns antibióticos (MACHADO et al., 2021 in BASTOS, 2022).

Patógeno	Antibiótico de resistência
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina de terceira geração e fluoroquinolonas
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos
<i>Staphylococcus áureos</i>	Meticilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
<i>Salmonela spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Susceptibilidade reduzida a cefalosporina de terceira geração

Quadro 1 - Microrganismos resistentes segundo alerta global da OMS.

Fonte: Adaptado de DA SILVA; AQUINO, 2018, in BASTOS, 2022

Ao longo dos anos foram observadas altas taxas de resistência a antibióticos em todo o mundo, indicando que os antibióticos estão cada dia menos eficazes. Infecções 25 bacterianas comuns, incluindo infecções do trato urinário, sepse e infecções sexualmente transmissíveis, tiveram registradas altas taxas de resistência aos antibióticos usados frequentemente para o tratamento destas infecções. A taxa de resistência à ciprofloxacina, um antibiótico utilizado para tratar infecções do trato urinário variou de 8,4% a 92,9% para *Escherichia coli* e para a *Klebsiella pneumoniae* variou de 4,1 % a 79,4%. Segundo a OMS, é preciso ter cuidados quando os níveis de resistência se aproximam de 20%. A resistência aos antibióticos

fluoroquinolonas em *E. coli*, usados para o tratamento de infecções do trato urinário, é generalizada; existem países em muitas partes do mundo onde esse tratamento agora é ineficaz em mais da metade dos pacientes. Um estudo realizado para análise de uroculturas de pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas encontrou prevalência de 56,81% de infecções urinárias por *Escherichia coli* resistentes à ciprofloxacina, mostrando assim, uma taxa de resistência elevada para um antibiótico que é considerado o fármaco de primeira escolha para o tratamento desta enfermidade e que a cada dia se mostra menos eficaz (DINIZ; SANTOS, 2017; OMS, 2020 in BASTOS, 2022).

A *Klebsiella pneumoniae* é uma espécie de bactéria intestinal comum que pode causar infecções potencialmente fatais; estes microrganismos apresentam resistência ao tratamento de último recurso, que são os antibióticos carbapenêmicos e apresentou uma dissipação para todas as regiões do mundo. Esta bactéria é uma das principais causas de infecções adquiridas em hospitais, como pneumonia, infecções da corrente sanguínea e infecções em recém-nascidos e pacientes em unidades de terapia intensiva. Em alguns países, os antibióticos carbapenêmicos não funcionam em mais da metade dos pacientes tratados para infecções por *K. pneumoniae* devido à resistência. A colistina é o tratamento de último recurso para infecções potencialmente fatais causadas por Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos como a *E. coli* e *Klebsiella*, porém bactérias resistentes à colistina também foram detectadas em vários países e regiões, que podem vir a causar infecções que não há tratamento antibiótico eficaz no momento. Um estudo realizado no Instituto Maternal Perinatal de Lima no Peru em cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no Instituto Materno Perinatal de Lima, *Klebsiella spp.* lidera a resistência às cefalosporinas de terceira geração na região, com valores relatados de até 75% de resistência (OMS, 2020b; NAOMI-MATSUOKA et al., 2021). As infecções causadas pela *Staphylococcus* são uma das causas mais comuns de infecções na comunidade e nos centros de saúde; é uma espécie de bactéria que habita em comensalismo a pele e mucosa do ser humano. A baixa da imunidade pode causar infecções leves de pele e graves como endocardite, pneumonia, bacteremia e sepse, podendo ser fatais principalmente em pacientes internados cujo sistema imunológico já está acometido por doenças de caráter crônico. Pessoas com infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

têm 64% mais probabilidade de morrer. Em 2019, países forneceram dados sobre infecções da corrente sanguínea por *E.coli* e *Staphylococcus aureus*. Embora os dados ainda não sejam nacionalmente representativos, a taxa média observada para *S. aureus* resistente à metilicina foi de 12,11% e para *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração foi de 36,0% (RODRIGUES; CAMARGO; MACIEL, 2019; OMS, 2020 IN BASTOS, 2022).

As infecções causadas pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* são frequentes em humanos; apresentam uma resistência generalizada em cepas que comprometem o controle da gonorréia tornando-se de extrema importância para a vigilância epidemiológica. A resistência desta bactéria atingiu rapidamente às sulfonamidas, penicilinas, tetraciclina, macrolídeos, fluoroquinolonas e cefalosporinas de primeira geração. Atualmente, na maioria dos países, ceftriaxona é única opção restante para o tratamento da gonorreia levando a OMS a considerar que a gonorreia pode se tornar uma doença incurável (ARAÚJO et al., 2021 IN BASTOS, 2022).

5.6 Antibioticoterapia na COVID – 19

De acordo com Wei e colaboradores (2020), diversos antibióticos foram prescritos ainda durante a admissão de cerca de 59% dos pacientes com COVID-19, apesar da ausência de coinfeção bacteriana nesses pacientes. Bactérias comumente relacionadas em casos de infecções respiratórias virais estão sendo utilizadas como parâmetro para a profilaxia por antibioticoterapia (SILVA, ALVES, NOGUEIRA, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, há relatos de que apenas 15% dos pacientes com COVID-19 realmente desenvolvem coinfeção bacteriana e necessitam da antibioticoterapia. Todavia, cerca de 75% dos pacientes infectados pela COVID-19, estão sendo tratados por profissionais de saúde com tais medicamentos (WHO, 2020, SILVA, ALVES, NOGUEIRA, 2022).

Apesar do fato dos antibióticos não tratarem ou prevenirem a COVID-19, é possível observar que a venda e utilização de antimicrobianos em todo o mundo, aumentou durante a pandemia. Seja por desconhecimento da população da sua ineficácia ou por coincidência, muitas pessoas acreditam que este uso impediu que se infectassem com o vírus ou que sua cura foi resultado dessa utilização (SILVA, ALVES, NOGUEIRA, 2022).

De acordo com estudos realizados nos estados de Minas Gerais e Bahia, a venda de antibióticos aumentou exponencialmente no ano de 2020, dados preocupantes para a relação com o surgimento de bactérias resistentes, sendo um risco iminente para a saúde pública mundial, tendo uma nova pandemia, dessa vez com bactérias pan-resistentes, como perspectiva futura (Oliveira et al, 2020; Nepomuceno et al, 2020; Silva e Nogueira, 2021).

5.7 O farmacêutico no combate a resistência bacteriana

O farmacêutico é um profissional que está diretamente ligado na política de uso racional de medicamentos, possuindo um papel muito importante, pois é com ele que acontece o último contato do paciente com um profissional da saúde, no momento da dispensação, sendo responsável por uma boa orientação que consequentemente garantirá o sucesso no tratamento e o uso correto e seguro dos antibióticos (PERUCHI, 2021 IN BASTOS, 2022).

O cuidado farmacêutico é colocado como um conjunto de ações realizadas nos serviços de saúde para garantir que a assistência terapêutica seja prestada a população na proteção e recuperação da saúde. A atuação do farmacêutico pode ser destacada na prevenção do uso inadequado de antibióticos, avaliação da prescrição quanto aos aspectos legais, identificação de erros, orientação farmacêutica através de instruções quanto ao modo de uso, posologia, horário prescrito, armazenamento e importância da adesão ao tratamento antimicrobiano. Para o paciente, uma das etapas mais importantes é o momento da dispensação de medicamentos, pois a sua prescrição é revista e orientações realizadas com a intenção de otimizar a farmacoterapia e identificar os possíveis erros, os quais são minimizados com a atuação do farmacêutico (SOARES; GARCIA, 2018, IN BASTOS 2022).

O farmacêutico deve ter atitudes que agreguem na promoção de saúde, não somente buscando cumprir o que foi disposto por leis, demonstrando que as farmácias são ambientes de promoção de saúde. A assistência farmacêutica pode ir muito além, com profissionais que sempre busquem conhecimento, capacitando-se e interagindo com os demais profissionais da saúde envolvidos na promoção de saúde através da utilização de medicamentos. Desta forma, o farmacêutico não estará apenas cuidando da saúde dos pacientes, mas também contribuindo para

que a farmácia seja ainda mais reconhecida como estabelecimento de saúde (VIEIRA; DE FREITAS, 2021 IN BASTOS, 2022).

5.8 Medidas preventivas contra resistência bacteriana

A OMS divulga algumas medidas que podem ser tomadas em todos os níveis da sociedade para reduzir o impacto da resistência aos antibióticos, informando que os formuladores de políticas podem garantir um plano nacional de ação para o combate da resistência, melhorar a vigilância de infecções resistentes, implementar medidas para controle e prevenção das infecções, regular e promover o uso e descarte dos medicamentos e informar sobre o impacto da resistência bacteriana. Já as medidas que podem ser abordadas pelos profissionais de saúde são: evitar infecções garantindo higiene das mãos, instrumentos e ambientes, prescrição e dispensação de antibióticos apenas quando necessário e seguindo as diretrizes, informação aos pacientes tanto sobre o uso correto dos antibióticos quanto sobre medidas que podem ser tomadas para controle das infecções. Para o setor agrícola, a OMS sugere que a utilização de antibióticos em animais ocorra apenas com supervisão do veterinário, e que não sejam utilizados antibióticos para promoção do crescimento ou para prevenir doenças em animais saudáveis, além da aplicação de boas práticas em todas as etapas da produção de alimentos de origem animal, de modo que, as melhorias na higiene irão, conseqüentemente, prevenir infecções (OMS, 2020 in BASTOS, 2022).

[...] a OMS lista algumas medidas (Quadro 02) preventivas que são cruciais contra a resistência bacteriana (DE JESUS; DE ANDRADE; DE ABREU, 2021; PECORARO et al.,2021).

Número de Ações	Medida Preventiva
Ação 1	Nunca usar antibióticos sem a indicação de um medico especialista ou um dentista.
Ação 2	Obedecer a prescrição da dose e dos horários corretos, pois o uso de doses maiores não acelera a cura.
Ação 3	Nunca parar o tratamento antes do prazo indicado, mesmo que os sintomas tenham melhorado ou desaparecido.
Ação 4	Não usar antibióticos fora do prazo de validade, pois podem não fazer efeito e favorecer a resistência bacteriana.
Ação 5	Evitar guardar sobras de antibióticos em casa, pois a quantidade geralmente não é suficiente para um novo tratamento.

Quadro 2 - Medidas preventivas contra a resistência bacteriana.

Fonte: MONTEIRO et al., 2020, in BASTOS, 2022

6. CONCLUSÃO

O uso irracional através de prescrições para tratamentos com os antibióticos sem necessidade, ou a escolha do medicamento mais caro ou de maior espectro por falta de exames específicos acarretam em disseminação de uma cultura do uso indiscriminado dos antimicrobianos por uma população que tem alto índice de automedicação e já consomem antibióticos através de sua alimentação no consumo de animais previamente tratados com antibióticos.

Conclui se que o surgimento cada vez maior de bactérias multirresistentes está relacionada com fatores sociais, ambientais, comportamentais.

É necessário a capacitação dos profissionais que atuam na área da saúde para que seja formada a consciência do risco que corremos de regredirmos no tratamento de infecções pela falta de medicamentos eficazes contra as cepas resistentes que surgem a cada dia, continuando a demonstrar a eficácia dos cuidados básicos como a lavagem corretas das mãos, contra a proliferação desses microrganismos, orientação correta sobre o uso dos antibióticos e fiscalização da venda desses medicamentos.

Bem como aumentar o empenho para conscientização do setor agropecuário para o risco do uso de antibióticos na criação dos seus animais, trabalhos que já são feitos pela OMS e OIE, porém que podem ser ainda mais eficazes se apoiados pelos governos, implementando diretrizes mais rígidas para o comércio desses produtos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

BASTOS, IAGO DE OLIVEIRA. **O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, [S. l.], 2022. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/24080/1/IAGO%20DE%20OLIVEIRA%20BASTOS%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%20C%81CIA%20CES%202022.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2022.

FATORES QUE CONTRIBUEM PARA RESISTÊNCIA/ Publicado em: 6 de junho de 2014. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/fatores-que-contribuem-para-resistencia/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

GARCIA, Josefa Vancleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa. O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E AS RESISTÊNCIAS BACTERIANAS. **SAÚDE E DESENVOLVIMENTO**, [s. l.], 13 abr. 2021. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-edesenvolvimento/article/view/866>. Acesso em: 27 nov. 2022.

LAVAGNOLI, Lilian Silva. ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS EM DOIS HOSPITAIS DA ÁREA METROPOLITANA DE VITÓRIA-ES E SEUS FATORES ASSOCIADOS. 2016. Disponível em: https://repositorio.ufes.br/bitstream/10/7163/1/tese_9890_Disserta%C3%A7%C3%A3o%20L%C3%ADlian%20Lavagnoli.pdf. Acesso em: 3 nov. 2022.

MENEZES, Maíra. Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. **FIOCRUZ**, [S. l.], p. 1-1, 23 nov. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>. Acesso em: 3 nov. 2022.

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016
Disponível em: <http://45.170.157.12/home/bitstream/123456789/699/1/837-2902-1-PB.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2022.

ROCHA, Lucas. Pesquisadora fala sobre a resistência causada pelo uso indiscriminado de antibióticos. **Portal Fio Cruz**, [S. l.], p. 1-1, 17 nov. 2015. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisadora-fala-sobre-resistencia-causada-pelo-uso-indiscriminado-de-antibioticos>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SALDANHA, Danielle Maria dos Santos; SOUZA, Marly Barbosa Maia de; RIBEIRO, Joyce Fonteles. O USO INDISCRIMINADO DOS ANTIBIÓTICOS: UMA ABORDAGEM NARRATIVA DA LITERATURA. **O USO INDISCRIMINADO DOS ANTIBIÓTICOS: UMA ABORDAGEM NARRATIVA DA LITERATURA**, [s. l.], 30 jun. 2018. Disponível em: https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/2_IS_20181.pdf. Acesso em: 21 nov. 2022.

SILVA, Lílian O. P; ALVES, Emanuele A.; NOGUEIRA, Joseli M. R. Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-

19. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], p. 10381-10397, 9 fev. 2022. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar_url?url=https://scholar.archive.org/work/ixiu2f6qnjdxlgrfq5j3iy54cq/access/wayback/https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/43883/pdf&hl=pt-BR&sa=X&ei=OnaOY_b-MpqM6rQP2YCugAc&scisig=AAGBfm11bKC3YJA2wcucT6xGOMjldECliQ&oi=scholar. Acesso em: 5 dez. 2022.

SOARES, Izabel Conceição. RESISTÊNCIA BACTERIANA. **A relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias**, [s. l.], 1 fev. 2017. Disponível em: http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/RESISTENCIA_BACTERIANA_a_relacao_entre_o_consumo_indiscriminado_de_antibioticos_e_o_surgimento_de_superbacterias1.pdf. Acesso em: 12 nov. 2022.]. Acesso em: 12 nov. 2022.

VIEIRA, P. B., & PICOLI, S. U. (2016). ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS. Revista Brasileira De Ciências Da Saúde, 19(2), 151–156. Recuperado de <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/23055>.

Acesso em: 03 nov. 2022.