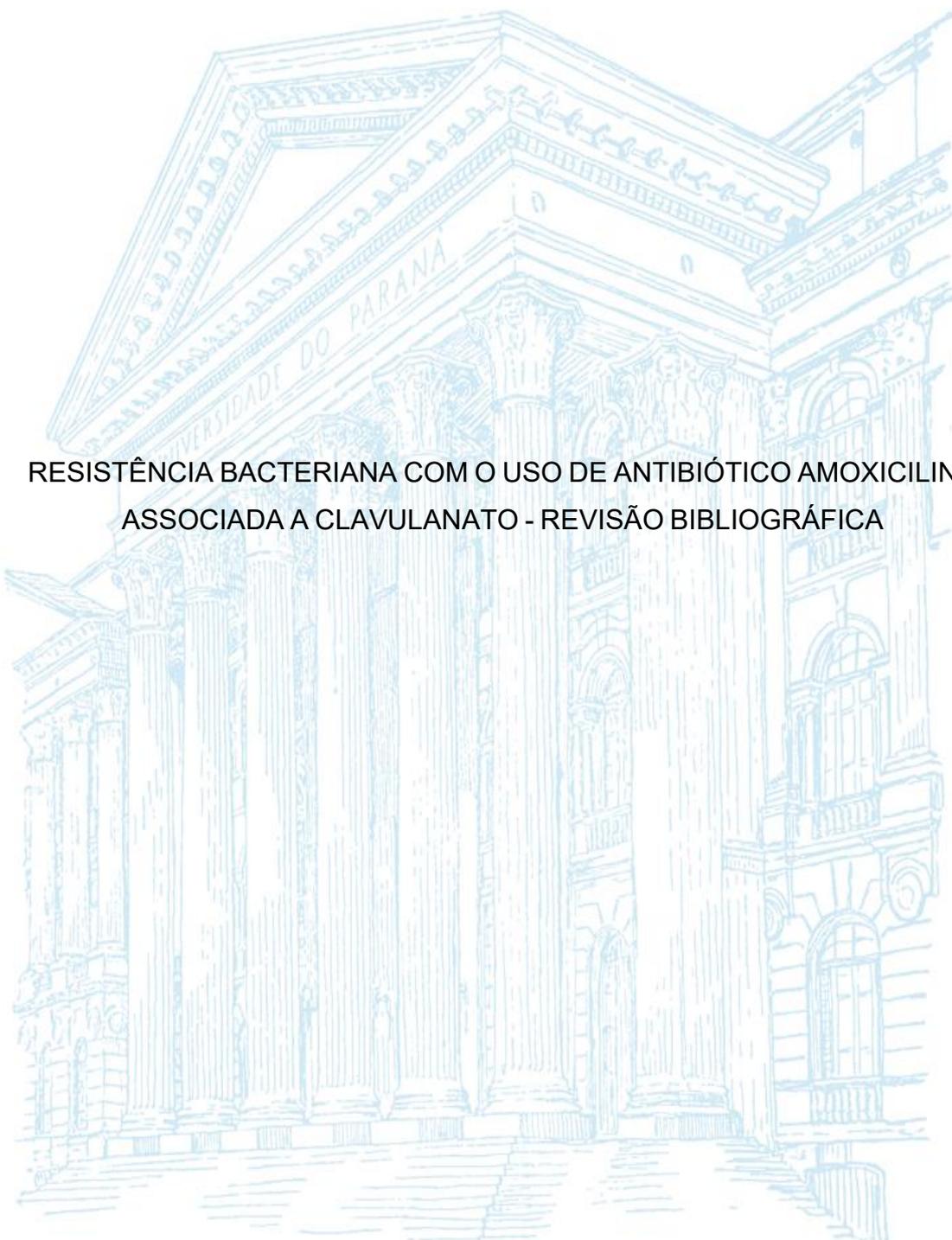


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA ALVES LOPES



RESISTÊNCIA BACTERIANA COM O USO DE ANTIBIÓTICO AMOXICILINA
ASSOCIADA A CLAVULANATO - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CURITIBA

2022

BRUNA ALVES LOPES

RESISTÊNCIA BACTERIANA COM O USO DE ANTIBIÓTICO AMOXICILINA
ASSOCIADA A CLAVULANATO - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Mauricio de Souza

CURITIBA

2022

Dedico esse trabalho aos meus pais que estiveram comigo nos momentos mais difíceis e me apoiaram e incetivaram a seguir meus sonhos. Aos meus amigos que me ouviram e me ajudaram quando mais precisei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar forças quando tudo parecia não ter solução e me dado sabedoria para encarar os desafios da vida.

Agradeço aos meus pais, Luiz e Lucinei por todo apoio, incentivo, criação e orações durante minha trajetória.

Agradeço ao professor Wesley por aceitar me orientar em meu trabalho de conclusão de curso.

Agradeço a toda minha família por estarem dispostos a me ajudar sempre que precisei, em especial aos meus tios Durval e Leonilda que não puderam me ver concluir esse caminho, mas que com certeza estarão felizes de onde estiverem.

Agradeço a todos os meus amigos que incentivaram, me apoiaram e que me ajudaram quando os momentos pareciam ser difíceis.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, Thayana, Rômulo, Aline, Gustavo, aos meus supervisores Emily e Matheus, as gerentes Mayara e Stefany e as farmacêuticas Kelly, Pamela, Isys, Aline, Amélia e Beatriz que me incentivaram e me apoiaram durante minha trajetória na empresa e ensinaram muito mais do que exercer meu trabalho.

Agradeço a cada docente da Universidade Federal do Paraná que me guiaram durante a graduação e auxiliaram em meu crescimento acadêmico.

*“As palavras são como remédios, dependendo da dosagem
podem curar ou matar”*

Elizabeth Santos

RESUMO

Os antibióticos são utilizados para tratamento de diversas infecções bacterianas, porém com o passar dos anos o surgimento de bactérias resistentes a esses medicamentos tem se tornado uma preocupação mundial. A classe de antibióticos β -lactâmicos atua na parede celular das bactérias e seu principal representante é a penicilina. A amoxicilina é um antibiótico pertencente aos β -lactâmicos e comumente é associado ao ácido clavulânico, um inibidor suicida, ambos são antibióticos usados no tratamento de diversas infecções bacterianas. Estudos apontam que uma das principais causas da resistência a esses antibióticos é o uso inadequado desses medicamentos, muitas vezes sendo usados em uma terapia incompleta, prescritos de forma errônea e muitas vezes sem necessidade de tal tratamento. Os profissionais da saúde envolvidos no tratamento podem auxiliar na diminuição do aparecimento de mecanismo de resistência desses antibióticos, auxiliando na dispensação desses fármacos e orientando o mesmo sobre os diversos efeitos de um tratamento incompleto, além de uma fiscalização mais rígida por parte dos órgãos competentes.

Palavras-chave: amoxicilina-clavulanato. Resistência bacteriana. Beta lactâmicos.

ABSTRACT

Antibiotics are used to treat various bacterial infections, but over the years the emergence of bacteria resistant to these drugs has become a worldwide concern. The class of β -lactam antibiotics acts on the cell wall of bacteria and its main representative is penicillin. Amoxicillin is an antibiotic belonging to the β -lactams and is commonly associated with clavulanic acid, a suicide inhibitor, both are antibiotics used in the treatment of various bacterial infections. Studies indicate that one of the main causes of resistance to these antibiotics is the inappropriate use of these drugs, often being used in incomplete therapy, wrongly prescribed and often without the need for such treatment. Health professionals involved in the treatment can help to reduce the emergence of a resistance mechanism of these antibiotics, helping in the dispensing of these drugs and advising them on the various effects of incomplete treatment, in addition to stricter supervision by the competent organizations.

Keywords: amoxicillin-clavulanate. Bacterial resistance. Beta lactams.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PAREDE CELULAR BACTERIANA.....	13
FIGURA 2 - ESTRUTURA DO ANEL BETA LACTÂMICO	15
FIGURA 3 - ESTRUTURA DA AMOXICILINA.....	16
FIGURA 4 - ESTRUTURA DO CLAVULANATO DE POTÁSSIO	16
FIGURA 5 - ESTRUTURA DOS BETA LACTÂMICOS	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β	Beta
μm	Micrometro
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CIM	Concentração Inibitória Mínima
NAG	N-acetilglicosamina
NAM	Ácido N-acetilmurâmico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
WHO	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3 METODOLOGIA.....	12
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
4.1 AS BACTÉRIAS	13
4.2 ANTIBIÓTICOS.....	14
4.3 ANTIBIÓTICOS BETA LACTÂMICOS	15
5 RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS E O PAPEL DO FARMACÊUTICO	18
6 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

O uso de antibióticos é considerado um avanço importante para a humanidade, uma vez que resultou na redução de doenças causadas por bactérias, bem como o controle e tratamento de infecções graves que possuíam alta taxa de mortalidade (SALDANHA et al., 2018).

Os antibióticos são substâncias naturais, sintéticas ou semissintéticas que possuem a capacidade bacteriostática, ou seja, inibe o crescimento bacteriano ou ação bactericida, que é a ação de destruir ou matar uma bactéria ou outros microrganismos, e essas substâncias podem ser produzidas por outras espécies de organismos, como por exemplo, fungos ou outras bactérias (MULLER, 2009; MARIA, 2019; SALDANHA et al., 2018).

Os antibióticos representam 12% das prescrições médicas em humanos e mais da metade são prescritas de forma inapropriada ou sem prescrição e em conjunto, a adesão incompleta e/ou errônea por parte dos pacientes que estão fazendo uso de antibióticos contribui para o aumento de casos relacionados à resistência bacteriana (MANZI, 2022).

Em 2019, a resistência bacteriana matou cerca de 5 milhões de pessoas e só nos Estados Unidos, 2,8 milhões de infecções por ano ocorrem em decorrência de resistência à antibióticos (CDC, 2021).

Com o objetivo de avaliar a resistência de antibióticos, visando o uso da associação de amoxicilina com clavulanato e o grande número de prescrições que contém essa associação, o presente estudo buscou avaliar se a resistência bacteriana ocorre por mecanismos criados pelos microrganismos ou se pode ocorrer por erros de prescrição, falta de orientação clara por parte dos atendentes e farmacêuticos nas farmácias para garantir um tratamento correto e eficaz.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a resistência bacteriana pelo uso do antimicrobiano amoxicilina em associação com o clavulanato.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho são:

- Apresentar uma revisão de literatura sobre a resistência aos antibióticos que possuem associação da amoxicilina com o clavulanato.
- Discutir os dados levantados e avaliar o papel do farmacêutico para diminuição de resistência aos antibióticos.

3 METODOLOGIA

O estudo é uma revisão bibliográfica e foram utilizadas algumas pesquisas científicas realizadas entre 2009 e 2022, analisando através do resumo de artigos científicos e excluindo artigos que não debatiam sobre prescrições médicas e que não abordasse a associação de amoxicilina com clavulanato, com o intuito de debater a resistência bacteriana ao antibiótico amoxicilina associada ao clavulanato. Foram utilizadas bases de dados como Scielo, Pubmed e Google Acadêmico com buscas na língua portuguesa e inglesa utilizando as palavras-chaves: antibióticos, resistência bacteriana, *amoxicillin-clavulanate resistance*, amoxicillin clavulanate mechanism of action.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 AS BACTÉRIAS

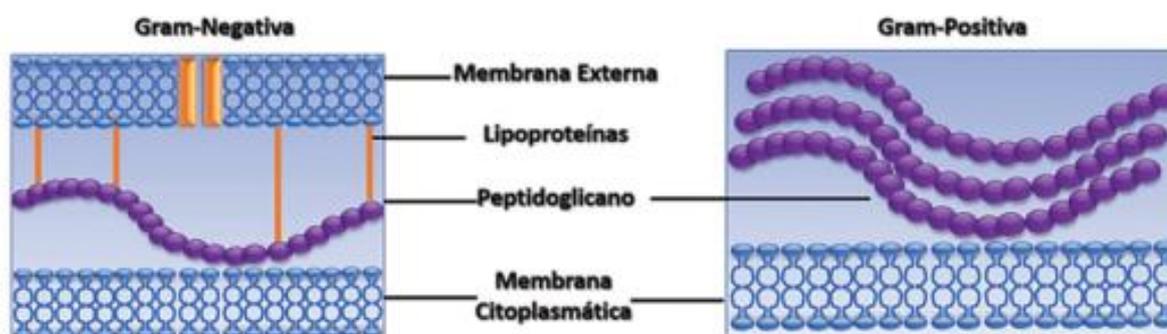
Bactérias são seres classificados como procariontes, ou seja, são seres que não possuem uma célula complexa como as dos seres humanos e podem ter tamanhos de cerca de 0,2 a 5 μm (LEVINSON, 2010).

As bactérias podem ser diferenciadas como bactérias gram-positivas e bactérias gram-negativas, sendo as mesmas diferenciadas através de suas paredes celulares (MACHADO et al., 2019).

A parede celular (Figura 1) é uma estrutura complexa que é responsável pela forma da célula e tem a função de prevenção da ruptura por parte de diferenças de pressão do meio interno com o meio externo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A parede celular das bactérias gram-positivas é composta por uma espessa camada de peptidoglicano que é uma macromolécula composta pela alternância entre o N-acetilglicosamina (NAG) e o ácido N-acetilmurâmico (NAM) e ácidos teitóicos, enquanto que a parede celular das bactérias gram-negativas é mais complexa, tendo uma fina camada de peptidoglicano e uma membrana externa, sendo o espaço presente entre a membrana citoplasmática e a membrana externa denominado espaço periplasmático e dessa forma a parede celular das gram-negativas são menos resistentes quando comparada a parede celular das gram-positivas (ALTERTHUM, 2015).

FIGURA 1 – PAREDE CELULAR BACTERIANA



FONTE: MACHADO et al., 2019

Embora o corpo humano seja habitado por esses microrganismos, muitos destes são de caráter inofensivo e vivem em equilíbrio no organismo humano, fazendo

parte da flora do corpo humano e variam conforme idade, alimentação, condições fisiológicas e o ambiente ao qual o homem vive e portanto, o conhecimento sobre os microrganismos comumente encontrados e como é seu comportamento no organismo humano é importante para um diagnóstico e tratamento adequado, para avaliar a real necessidade de um tratamento farmacológico (MACHADO et al., 2019).

4.2 ANTIBIÓTICOS

Em 1928, após voltar de uma viagem, o médico inglês Alexander Fleming encontrou as culturas de *Staphylococcus aureus* contaminadas por fungos e observou que onde havia crescido este fungo não havia colônias dessas bactérias e concluiu que determinada substância inibia o desenvolvimento das bactérias (MACHADO et al., 2019). A penicilina, como foi chamada, é um antibiótico natural produzido por fungos do gênero *Penicillium* e esse antibiótico é pertencente à classe dos antibióticos β -lactâmicos (MACHADO et al., 2019).

Os antibióticos podem exercer a função bacteriostática, que inibem o crescimento bacteriano, ou podem ser bactericidas, cuja a função é matar as bactérias de forma direta e são utilizados para tratar infecções bacterianas sendo que nem todos os antibióticos são utilizados para uma mesma infecção, (ROCHA, 2015; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Além disso, os antibióticos são classificados através do seu mecanismo de ação, microrganismo alvo, estrutura química, entre outros critérios e dependendo da fisiologia dos microrganismos podem ocorrer mecanismos de resistência por parte das bactérias resultando na ineficácia dessas substâncias (MULLER, 2009).

Todavia, para se obter o resultado esperado, o antibiótico necessita ser uma substância nociva para as bactérias, porém segura ao organismo humano ou animal, ou seja, mesmo possuindo efeitos colaterais, um antibiótico precisa ser tóxico às bactérias e relativamente seguro ao hospedeiro (SALDANHA et al., 2018).

Como descrito por Buffé (2001) a concentração inibitória mínima (CIM) é um parâmetro utilizado em terapias antimicrobianas e definida como a concentração mínima que um antibiótico impede o crescimento bacteriano.

Da mesma forma, é utilizado a concentração bactericida mínima (CBM), definida como a concentração mínima para matar 99,9% do número original de bactérias pelo antibiótico (DUARTE et al., 2019). Logo, essa relação entre CIM e CBM

determina se a terapia antimicrobiana tem efeito bactericida ou bacteriostática (MACHADO et al., 2019; DUARTE et al., 2019).

Machado et al. (2019) e Buffé (2001) descrevem que quando o CBM é maior que o CIM o medicamento é considerado bactericida, sendo os pertencentes aos antibióticos β -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas; e se a relação entre CBM e CIM for semelhante, considera-se bacteriostática, como por exemplo, tetraciclina, cloranfenicol e macrolídeos.

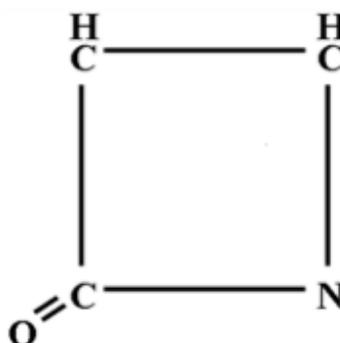
4.3 ANTIBIÓTICOS BETA LACTÂMICOS

A penicilina é classificada como um fármaco β -lactâmico, possuindo ação bactericida, inibindo as enzimas que participam da síntese de peptidoglicano denominadas proteínas de ligação à penicilina (PBPs) e quando as bactérias são expostas a esses antibióticos, as PBPs se ligam aos antibióticos e inibem a síntese de peptidoglicano culminando na morte das células bacterianas (MURRAY et al., 2010)

Os β -lactâmicos são o maior grupo de medicamentos e possuem um anel β -lactâmico (Figura 2) que é responsável pela inibição da síntese do peptidoglicano, além de conferir baixa toxicidade (MARIA, 2019; MULLER, 2009; CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2020).

O anel β -lactâmico é composto por três átomos de carbono e 1 de nitrogênio, além disso é o principal mecanismo de resistência bacteriana e pode ter diversos radicais (CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2020).

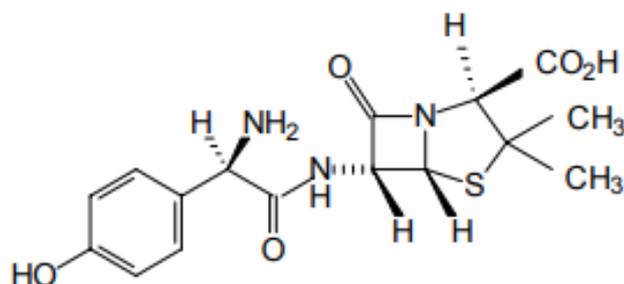
FIGURA 2 - ESTRUTURA DO ANEL BETA LACTÂMICO



FONTE: MARIA, 2019

Segundo Muller (2009) a amoxicilina é uma penicilina de amplo espectro e pertencente à classe das aminopenicilinas. A amoxicilina (Figura 3) é o antibiótico comumente prescrito e possui melhor absorção do que outros fármacos β -lactâmicos, porém é mais suscetível a degradação por β -lactamases, que são enzimas capazes de hidrolisar os antibióticos β -lactâmicos (HANCU et al., 2016). É comumente recomendada para infecções do trato respiratório e usada como terapia de primeira linha na Europa, sendo responsável por quase a metade de prescrições na atenção primária em países europeus (MALHOTRA-KUMAR et al., 2016).

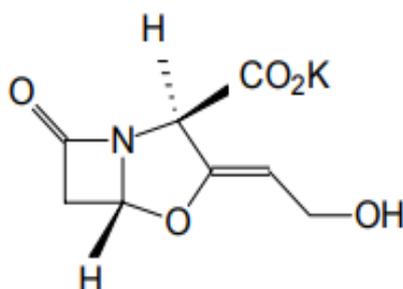
FIGURA 3 - ESTRUTURA DA AMOXICILINA



FONTE: MULLER, 2009

Assim como a amoxicilina, o ácido clavulânico ou clavulanato (Figura 4) é um derivado β -lactâmico que apresenta alta capacidade de inibir as β -lactamases bacterianas e além disso, é chamado de inibidor suicida (MULLER, 2009; PESTANA-NOBLES et al., 2016)

FIGURA 4 - ESTRUTURA DO CLAVULANATO DE POTÁSSIO

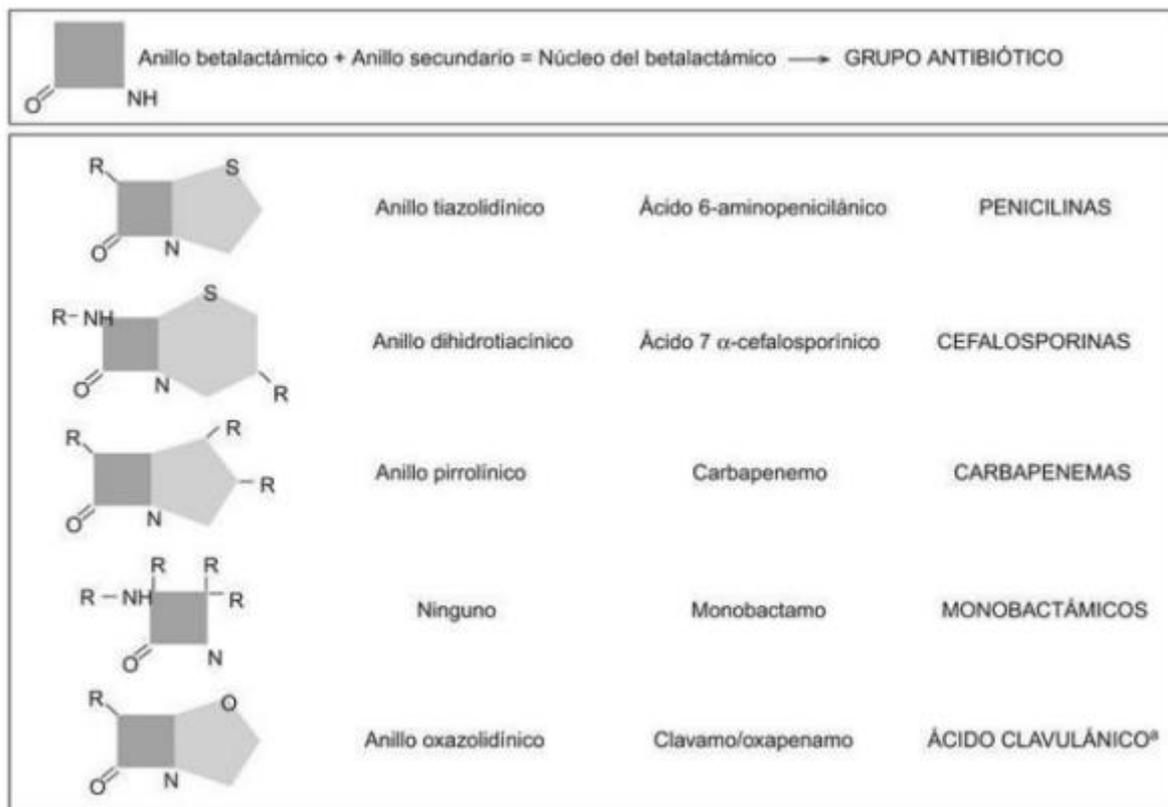


FONTE: MULLER, 2009

Para que o anel β -lactâmico exerça atividade, necessita que este esteja ligado a outro radical presente na estrutura química (Figura 5), normalmente sendo outro anel e conseqüentemente os classificando em outras estruturas dos β -lactâmicos (MARIA, 2019; AZEVEDO, 2014; ARRUDA et al., 2022).

Arruda et al. (2019) e Duarte et al. (2019) afirmam que os inibidores das β -lactamases, como o ácido clavulânico, por exemplo, são utilizados para ampliar a ação dos antibióticos ao qual são adicionados a fim de permitir que os inibidores se liguem as β -lactamases inativando a enzima e auxiliam para que o antibiótico atue na infecção. Como resultado, a associação de amoxicilina e clavulanato aumenta a eficácia e diminui a resistência à β -lactamase (HANCU et al., 2016).

FIGURA 5 - ESTRUTURA DOS BETA LACTÂMICOS



FONTE: MARIA, 2019

Conforme descrito por Arruda et al. (2019) mesmo apresentando um anel β -lactâmico, a química destes antibióticos é diferente e conseqüentemente, seu mecanismo também difere de acordo com a classe (ARRUDA et al., 2022).

5 RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS E O PAPEL DO FARMACÊUTICO

Dependendo da doença, a dose, a duração e a forma farmacêutica podem variar, sendo assim o uso incorreto de tais medicamentos pode afetar o sucesso do tratamento para determinada patologia (MIRANDA et al., 2022).

Maria (2019) aponta que durante a Segunda Guerra Mundial, a penicilina foi usada de forma indiscriminada, o que provocou o surgimento de bactérias gram positivas resistentes a esse antibiótico e de mesmo modo, foram surgindo antibióticos similares à penicilina. Portanto, a resistência aos β -lactâmicos, em determinados casos, pode ocorrer devido a uma redução da permeabilidade da membrana e uma expressão exacerbada de β -lactamases (MARIA, 2019).

A resistência aos antibióticos eleva os custos médicos, tempo de internações, e podem aumentar a taxa de mortalidade e conseqüentemente tem se tornado uma preocupação para todo o mundo ameaçando o tratamento de doenças comuns (WHO, 2020).

Da mesma forma, as prescrições de antibióticos para animais, como animais domésticos, por exemplo, se prescritas de forma errônea ou com a posologia inadequada podem gerar infecção por bactérias multirresistentes (MANZI, 2022).

A associação entre amoxicilina e clavulanato é a combinação mais comum entre antibióticos e embora sua resistência seja de baixa ocorrência, a resistência de antibióticos pertencente aos antibióticos β -lactâmico é uma preocupação mundial (DI CONZA et al., 2014).

Por ser a terapêutica mais utilizada, tem-se observado um aumento na resistência dos antibióticos β -lactâmicos, isso pode ser avaliado através de constantes mutações e a diminuição da absorção gerando um aumento na resistência dos microrganismos frente a esses antibióticos e conseqüentemente a busca por novas classes de inibidores das β -lactamases (BUSH; BRADFORD, 2018).

A fim de minimizar a resistência antimicrobiana, o uso racional desses medicamentos proporciona para uma redução dessas resistências tanto quando são usados na medicina veterinária quando usados na medicina em humanos (BELMAR-LIBERATO et al., 2011).

Duytschaever et al. (2013) descreve que o uso frequente de amoxicilina-clavulanato gera uma prevalência maior de *Enterobacteriaceae* resistentes na

microbiota fecal de pacientes com fibrose cística e aponta que o uso frequente desses antibióticos leva a um aumento da resistência.

A venda de antibióticos no Brasil é feita mediante receituário e regulamentada pela Resolução RDC Nº 471, de 23 de fevereiro de 2021 e pela Resolução RDC 20/2011 e conforme o Art. 12 da RDC 20/2011, a receita só pode ser aviada uma vez e não poderá ser usada para aquisições posteriores, exceto quando há a necessidade de tratamentos prolongados e dentro de um período de 90 dias. Entretanto, é comum o uso de antibióticos adquiridos de forma ilegal ou através de acesso em farmácia que possuem pouca ou nenhuma fiscalização o que auxilia na falta de orientação e o uso inadequado desses medicamentos auxiliando assim o aumento do aparecimento frequente de resistência aos antibióticos (MIRANDA et al., 2022).

Para prevenir falhas e aparecimento de novas cepas resistentes ao antibiótico amoxicilina-clavulanato, é necessário que se estabeleça um sistema eficaz de vigilância a fim de evitar o aumento do surgimento de cepas resistentes e analisar se o surgimento dessas cepas se dá pela região geográfica ou se pode ocorrer em casos esporádicos (PICOLI et al., 2014).

Sendo assim, o farmacêutico tem a função de avaliar e orientar sobre o uso de antibióticos, bem como de outros medicamentos, auxiliando na dispensação correta de antibióticos e orientando aos pacientes sobre a importância do uso racional de medicamentos e a suma importância de seguir um tratamento antimicrobiano de forma correta para assim evitar o surgimento de resistência não só de antibióticos, mas de outros microrganismos (FRANCO et al., 2015; LOPES et. al, 2019).

6 CONCLUSÃO

A descoberta dos antibióticos foi um evento de extrema importância para a humanidade, permitindo a cura e tratamento de doenças que ceifavam a vida de muitos seres humanos e animais, contudo com o passar dos anos e uso indiscriminado desses medicamentos e então foi preciso a inovação e criação de novos fármacos. Além disso, também surgiram associações de dois ou mais compostos para gerar um medicamento com uma eficácia maior no tratamento de diversas infecções.

Com isso o farmacêutico precisa estar atento e informado sobre os novos medicamentos presentes no mercado, porém é mais importante uma orientação correta sobre eles. Embora diversos profissionais possam prescrever medicamentos, cabe ao farmacêutico pode fazer uma orientação completa, clara e adequada aos pacientes que farão uso desses medicamentos.

Uma orientação sobre o uso correto do antibiótico auxilia em um tratamento eficaz e diminui o surgimento de bactérias cada vez mais resistentes a esse antibiótico. Diversas drogarias e farmácias têm investido no acompanhamento de pacientes que fazem uso de diversos medicamentos, o que auxilia na diminuição de possíveis dúvidas e tratamento incompleto por parte dos pacientes e assim diminuindo o surgimento de microrganismos cada vez mais resistentes às terapias medicamentosas.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, C. J. M *et al.* Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. **Revista Saúde em Foco**, São Paulo, n. 11, p. 982-995, 13 ago. 2022. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf. Acesso em: 5 ago. 2022.
- AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf. Acesso em: 5 ago. 2022.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v. 6, 2018. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20180721124932/http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/8/a025247.full.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **About Antimicrobial Resistance**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 4., 2020, Foz do Iguaçu. **Dispensação do antibiótico amoxicilina: uma narrativa das evidências do papel do farmacêutico na prevenção da resistência bacteriana**. Foz do Iguaçu, 2020. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2020/TRABALHO_EV135_MD4_SA9_ID844_30102020000246.pdf. Acesso em: 30 jun. 2022.
- DI CONZA, J. *et al.* β -lactamases produced by amoxicillin-clavulanate-resistant enterobacteria isolated in Buenos Aires, Argentina: A new blaTEM gene. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 46, n. 3, p. 210-217, 2014. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo--lactamases-produced-by-amoxicillin-clavulanate-resistant-enterobacteria-S0325754114700756>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- DUARTE, S. M. S. *et al.* Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 5, n. 10, p. 21476-21489, 24 out. 2019. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/4068/3852>. Acesso em: 5 ago. 2022.
- DUYTSCHAEVER, G. *et al.* Amoxicillin-clavulanic acid resistance in fecal Enterobacteriaceae from patients with cystic fibrosis and healthy siblings. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 6, p. 780-783, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199313001112>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- FRANCO, J. M. P. L. *et al.* O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Semana Acadêmica**, Fortaleza,

v. 1, ed. 72, p. 1-17, 2015. Disponível em:
https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmaceutico_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf. Acesso em: 20 jul. 2022.

HANCU, G. *et al.* Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations by capillary zone electrophoresis. **Braz. J. Pharm. Sci.**, [s. l.], v. 52, n. 6, 2016. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/9cLNMgXGygf4xDBscz8BbFk/>. Acesso em: 17 ago. 2022.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

LOPES, Lara Mayza Almeida. *Et al.* **O uso inadequado dos antimicrobianos: revisão de literatura**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 04, Ed. 01, Vol. 05, pp. 37-51. Janeiro de 2019. Disponível em:
<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/antimicrobianos>. Acesso em: 20 jun. 2022.

MACHADO, O. V. O. *et al.* **Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas**. Fortaleza: LCR, 2019. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

MARIA, G.S. **Resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos: uma revisão da literatura**. 2019. Monografia (Bacharel em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, 2019. Disponível em:
<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2620/1/TCC%20GEBSON%20SILVA%20MARIA.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

MALHOTRA-KUMAR, S. *et al.* Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 11, p. 3258–3267, 2016. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jac/article/71/11/3258/2462025>. Acesso em: 17 ago. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 20, de 5 de maio de 2011**. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, 2011 Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html. Acesso em: 17 ago. 2022.

MANZI, G. M. **Resistência bacteriana às antibioticoterapias utilizadas na rotina médica de pequenos animais – Revisão bibliográfica**. 2022. Dissertação (Bacharel em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2022. Disponível em:
[https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/233453/REVIS%C3%83O%20BIBLIOGRAFICA%20-%20GIOVANNI%20MAGDANELO%20MANZI%20\(2\).pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/233453/REVIS%C3%83O%20BIBLIOGRAFICA%20-%20GIOVANNI%20MAGDANELO%20MANZI%20(2).pdf?sequence=1). Acesso em: 22 jun. 2022.

MIRANDA, I. C. S. *et al.* Consequências do uso inadequado de antibióticos: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/30225/26188/348341>. Acesso em: 17 ago. 2022.

MULLER, A. L. H. **Determinação simultânea de ácido clavulânico e amoxicilina em formulações farmacêuticas utilizando técnicas de reflexão no infravermelho médio e métodos de regressão multivariados**. 2009. Dissertação (Grau em Mestre em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/10452/MULLER,%20ALINE%20LIMA%20HERMES.pdf?isAllowed=y&sequence=1>. Acesso em: 22 jun. 2022.

MURRAY, P. *et al.* **Microbiologia Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

PESTANA-NOBLES, R *et al.* Docking and Molecular Dynamic of Microalgae Compounds as Potential Inhibitors of Beta-Lactamase. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, 2022. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/e833/f7ef9f62c31e15f77cbb00afa02f80124a8b.pdf?_ga=2.164566655.1390857309.1660850425-767911236.1660850425. Acesso em: 17 ago. 2022.

PICOLI, S. U. *et al.* Resistência à amoxicilina, claritromicina e ciprofloxacina de *Helicobacter pylori* isolados de pacientes do sul do Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 56, n. 3, p. 197–200., maio-jun 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085860/>. Acesso em: 17 ago. 2022.

ROCHA, L. **Pesquisadora fala sobre a resistência causada pelo uso indiscriminado de antibióticos**. 17 nov. 2015. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/30225/26188/348341>. Acesso em: 17 ago. 2022.

SALDANHA, D. M. S. *et al.* O uso indiscriminado dos antibióticos: uma abordagem narrativa da literatura. **Revista Interfaces da Saúde**, ano 5, n. 1, p. 12-37, 2018. Disponível em: https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/2_IS_20181.pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

WHO, World Health Organization. **Antibiotic resistance**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Acesso em: 17 ago. 2022.