Marcelo Nóbile Franco

Aspectos éticos relacionados à utilização de antibacterianos e à resistência bacteriana

Rio de Janeiro
2017

Marcelo Nóbile Franco

Aspectos éticos relacionados à utilização de antibacterianos e à resistência bacteriana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Universidade do Estado do Rio de Janeiro e a Universidade Federal Fluminense.

Orientadora: Prof.ª Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro.

Coorientadora: Prof.ª Dra. Ângela Fernandes Esher Moritz.

Rio de Janeiro

2017

Catalogação na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

F825a Franco, Marcelo Nóbile.
Aspectos éticos relacionados à utilização de antibacterianos e à resistência bacteriana / Marcelo Nóbile Franco. -- 2017.
76 f. ; il. ; graf.

Orientadora: Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro.
Coorientadora: Ângela Fernandes Esher Moritz.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Universidade do Estado do Rio de Janeiro e a Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2017.

1. Antibacterianos. 2. Farmacorresistência Bacteriana. 3. Uso de Medicamentos. 4. Bioética. 5. Doenças Transmissíveis - epidemiologia. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.9041098153

Marcelo Nóbile Franco

Aspectos éticos relacionados à utilização de antibacterianos e à resistência bacteriana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Universidade do Estado do Rio de Janeiro e a Universidade Federal Fluminense.

Aprovada em: 19 de julho de 2017

Banca Examinadora

Dr. Alexandre da Silva Costa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra. Cristiane Roberta dos Santos Teodoro
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.ª Dra. Ângela Fernandes Esher Moritz (Coorientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.ª Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2017

RESUMO

Apesar do sucesso no desenvolvimento de medicamentos, durante anos, as bactérias foram capazes de criar mecanismos de defesa, levando à resistência. A resistência é uma importante preocupação da saúde global que causa consequências financeiras para os sistemas de saúde, além de consequências clínicas, ambientais e sociais, sendo também uma preocupação bioética. Além de fatores biológicos e ambientais, fatores comportamentais e sociais contribuem para seu desenvolvimento e propagação. Considerando o contexto dos antibacterianos, envolvendo prescrição, dispensação e uso não racionais, além de sua regulamentação sanitária, objetivou-se analisar questões pertinentes à regulação, provisão e consumo no Brasil, sob o olhar da bioética da proteção. As discussões acerca das questões morais envolvidas nesse aspecto são essenciais. Primeiramente, fez-se uma revisão bibliográfica, seguido de estudos de casos que ilustram questões levantadas quanto à resistência bacteriana. Como ferramenta para avaliação detalhada de situações clínicas específicas, os casos foram discutidos frente à bioética da proteção. Como ética de responsabilidade social, a bioética da proteção propõe que o Estado deva se posicionar frente a seus deveres sanitários para proteção da população, proporcionando qualidade de vida, além de garantir a devida cobertura à saúde. Discutiu-se o recente desabastecimento da benzilpenicilina, levando ao aumento nos casos de sífilis; a utilização de antibacterianos e o aumento da resistência em ambientes hospitalares; e a resistência aos medicamentos antituberculosos, tornando árduo o controle efetivo da tuberculose. Destacam-se ações que o Estado, mediante obrigações sanitárias, deva executar junto a profissionais da saúde e agência reguladoras a fim de proteger a população dos riscos da resistência, desenvolvendo e fiscalizando políticas de combate ao uso não racional de antibacterianos, além de garantir acesso a medicamentos eficazes. Fundamentando-se na bioética da proteção, os princípios morais relacionados à proteção dos indivíduos devem estar no escopo das delegações do Estado, contemplando políticas que protejam dos riscos provenientes da escassez de novas classes de antibacterianos bem como do uso inapropriado, da prevalência de micro-organismos resistentes e das consequências potencialmente desastrosas que a resistência pode causar.

Palavras-chaves: Antibacterianos. Resistência bacteriana. Uso racional de medicamentos. Bioética da proteção.

ABSTRACT

Despite the successful trends in drug development over the years, bacteria were able to create defense mechanisms, leading to bacterial resistance. Bacterial resistance is an important global health concern that causes financial consequences for health systems, as well as clinical, environmental and social consequences; furthermore, it is also a bioethical concern. In addition to biological and environmental factors, behavioral and social factors also contribute to development and dissemination of bacterial resistance. Considering the context of antibacterial drugs, involving prescription, dispensing and non-rational use, and including their sanitary regulation, the main objective of this study was to analyze issues related to regulation, provision and consumption in Brazil, considering the bioethics of protection. The discussions involving moral issues related to bacterial resistance are essential. Initially, a literature review was performed, followed by case studies illustrating some questions about bacterial resistance. As a tool for detailed evaluation of specific clinical situations, the cases were discussed in relation to the bioethics of protection. Bioethics of protection, as a social responsibility ethic, proposes that the State should position itself in front of its sanitary duties to protect the population, providing quality of life, as well as ensuring adequate health coverage. The recent shortage of benzylpenicillin and the increase of the number of syphilis cases; the use of antibacterials and the increase of resistance in hospital environments; and the resistance to antituberculosis drugs, that contribute to make effective tuberculosis control harder were the chosen cases. Duties and sanitary obligations that the State must execute together with health professionals and regulatory agencies are highlighted. State actions such as developing and supervising policies to combat the non-rational use of antibacterials are carried out to protect the population from the risks of resistance, besides guaranteeing access to effective medicines. Based on the bioethics of protection, moral principles related to the protection of individuals should be within the scope of State delegations, including policies that protect against risks arising from the scarcity of new classes of antibacterials, inappropriate use of existing ones, the prevalence of resistant organisms, as well as the potentially disastrous consequences that resistance can lead to.

Keywords*:* Antibacterial drugs. Bacterial resistance. Rational use of medicines. Bioethics of protection.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 8
2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS 8
2.2 AGENTES ANTIMICROBIANOS E O DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA 12
2.2.1 Agentes antimicrobianos 12
2.2.2 Antibacterianos 13
2.2.3 Bactérias e resistência bacteriana 14
2.3 A EVOLUÇÃO DA PESQUISA ACERCA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA E O MERCADO FARMACÊUTICO 17
2.4 USO NÃO RACIONAL DE ANTIBACTERIANOS E O PAPEL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS 21
2.5 A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA: CONTROLE DE ANTIBACTERIANOS E REGISTRO DE MEDICAMENTOS 24
3 REFERENCIAL TEÓRICO 26
3.1 A BIOÉTICA 26
3.2 A BIOÉTICA DA PROTEÇÃO 26
4 OBJETIVOS 31
4.1 OBJETIVO GERAL 31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 31
5 METODOLOGIA 32
5.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 32
5.2 ESTUDOS DE CASO 33
5.3 ASPECTOS ÉTICOS 36
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 37
6.1 O DESABASTECIMENTO DA BENZILPENICILINA E O AUMENTO NOS CASOS DE SÍFILIS 37
6.2 A UTILIZAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS E O AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM AMBIENTES HOSPITALARES 43
6.3 A RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS E O DIFÍCIL CONTROLE DA TUBERCULOSE 49
7 CONCLUSÃO 55
REFERÊNCIAS 59

1 **INTRODUÇÃO**

PROBLEMÁTICA

Toda forma de vida está sujeita à infecção; embora evoluídos, os seres humanos também estão susceptíveis às doenças causadas por micro-organismos, incluindo as doenças bacterianas, que ocupam uma grande parcela das doenças infecciosas. Grande parte das doenças infecciosas é, portanto, tratada com os fármacos antibacterianos (RANG E DALE, 2011). Desde sua introdução, em meados do século XX, esses fármacos, oferecidos como medicamentos de vários tipos, têm tido consumo cada vez mais intenso ao redor do mundo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS, mais de 50% das prescrições de antibacterianos são consideradas inapropriadas e cerca de 2/3 dos antibacterianos são utilizados de forma inadequada. Além disso, 50% dos consumidores adquirem algum antibacteriano para uso apenas para um dia, enquanto 90% adquirem para período igual ou inferior a três dias, o que contraria a terapia racional para essa classe de fármacos. Os antibacterianos correspondem a aproximadamente 12% de toda prescrição ambulatorial, o que reflete em torno de 15% dos 100 bilhões de dólares gastos anualmente com medicamentos (WANNMACHER, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015).

Apesar do grande sucesso da humanidade no desenvolvimento de fármacos que possuem ação sobre os micro-organismos, estes foram capazes de criar mecanismos de defesa de grande importância ao contra-atacar os efeitos dos fármacos levando, assim, à tão temida resistência bacteriana (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; RANG E DALE, 2011). Apesar de todas as propriedades dos antibacterianos, não há dúvidas de que a resistência criada a eles é uma séria preocupação, pois causa grandes consequências clínicas, ambientais e sociais, além de consequências financeiras para os sistemas de saúde em todo o mundo. Inúmeros fatores comportamentais e sociais contribuem para o desenvolvimento e propagação da resistência bacteriana, além, é claro, de fatores biológicos e ambientais. Ações intervencionistas que exigem compromisso e engajamento, principalmente no nível governamental, nem sempre são difundidas, mesmo que vidas humanas possam ser salvas (DAVIES E DAVIES, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA reconhece que os antibacterianos são fármacos utilizados diariamente, em hospitais e na comunidade, que não exercem efeitos somente nos pacientes que os utilizam, mas em todo o ambiente, já que alteraram a ecologia microbiana de uma forma ampla e complexa. Vale ressaltar que os antibacterianos são de extrema importância para o funcionamento e sucesso da saúde, mas a progressiva exaustão da eficácia desses medicamentos traz um dilema para os profissionais de saúde e para as políticas de saúde: por um lado, há a necessidade de restringir o uso, a fim de assegurar a eficácia continuada dessa terapia; por outro, ainda não foi possível garantir a prestação de um acesso adequado em muitas regiões do mundo. Há décadas os antibacterianos são utilizados de forma inapropriada ou de forma excessiva, seja no meio hospitalar ou mesmo externo a ele, em todas as partes do mundo. Infelizmente, devido ao uso regular de antimicrobianos (SPELLBERG, 2016), mas, em grande parte devido ao uso excessivo e não racional desses medicamentos, a resistência se tornou um problema de saúde pública mundial de grande relevância, levantando alguns questionamentos éticos discutidos a seguir (SANTOS, 2002; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; RANG E DALE, 2011; LITTMANN E VIENS, 2015).

Dados levantados em 2014 pela OMS, na elaboração do "Relatório de Vigilância Global da Resistência Antimicrobiana", revelam que a resistência não é mais um prognóstico do futuro, ocorrendo agora em todo o mundo e colocando em risco até mesmo a capacidade de tratar pequenas infecções. Um levantamento referente ao ano de 2013, também publicado pela OMS, registrou cerca de 480.000 novos casos de tuberculose multi-resistente, o que requer tratamentos mais longos e menos eficazes. De acordo com a organização, a resistência bacteriana é uma preocupação global por causar grande número de óbitos ou sequelas, dificultar o controle de doenças infecciosas, colocar em risco os ganhos da saúde para a sociedade e aumentar os custos dos cuidados com saúde, seja na prevenção ou tratamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015).

Nos Estados Unidos, por exemplo, isoladamente, estima-se que o custo com resistência bacteriana está em torno de 4 a 5 bilhões de dólares por ano e que há cerca de 160 milhões de prescrições de antibacterianos anualmente. Esse valor corresponde a 2,5 toneladas de antibacterianos e acredita-se que apenas 50% disso são para uso humano, sendo o restante repassado, muitas vezes, para uso animal e agrícola, além de pesquisas laboratoriais. De acordo com a *Wellcome Trust*, uma fundação internacional

dedicada à melhoria da saúde humana e animal, apesar de ser um problema global, envolvendo seres humanos, animais e a agricultura, o foco principal dos programas atualmente existentes é a resistência aos antibacterianos no contexto humano; a saúde animal, assim como a agricultura, ainda não é priorizada (WANNMACHER, 2004; DEL FIOL *et al.*, 2010; *WELLCOME TRUST* 2014).

Segundo a *Food and Drug Administration* - FDA (2011), agência reguladora estadunidense, quando ocorrem falhas terapêuticas com os antibacterianos pode-se obter, como resultado, doenças mais persistentes e mais complicadas, maior número de consultas médicas, necessidade de uso de medicamentos cada vez mais fortes e mais caros e, infelizmente, mais mortes e danos causados por infecções bacterianas. De acordo com a referida agência, a resistência aos antibacterianos é uma preocupação crescente para saúde pública, pois quando um paciente é infectado com uma bactéria resistente não somente o seu tratamento é afetado, podendo alcançar um raio imensurável, não só no território em que vive.

A resistência bacteriana tem sido relacionada a um dos maiores riscos individuais e coletivos do século 21, sendo recomendadas ações urgentes para seu controle, por organizações nacionais e internacionais. Como a frequência de resistência em muitos patógenos está aumentando em todo o mundo, as falhas resultantes da "antibioticoterapia" vêm causando milhares de mortes por ano, o que mostra que a evolução e disseminação da resistência é sim uma ameaça para a saúde pública global. Um relatório emitido pelo Reino Unido em 2014 presume que o número de mortes causadas pela resistência bacteriana pode chegar a 300 milhões de pessoas até o ano de 2050, com uma estimativa de gastos em até 100 trilhões de dólares (DAVIES E GIBBENS, 2013; *WORLD ECONOMIC FORUM*, 2013; PALMER E KISHONY, 2013; O'NEILL, 2014).

Ainda é baixo o número de bactérias resistentes a todos os antibacterianos. No entanto, muitos antibacterianos já produziram resistência em todas as cepas bacterianas conhecidas, até então sensíveis aos medicamentos disponíveis. A expectativa é que os micro-organismos resistentes continuem a surgir, crescer e se espalhar. Há receio de que muitos se tornem resistentes a todos os fármacos, colocando a humanidade de volta às condições que existiram na chamada "era pré-antibiótica" (US CONGRESS, 1995).

Ao contrário do que se pudesse esperar, no contexto da resistência bacteriana, uma importante falha no mercado de medicamentos é notada pelo fato de haver pouco desenvolvimento de novas classes de antibacteriano nos últimos anos. O

desenvolvimento de novos medicamentos para combater bactérias resistentes é necessário e é urgente. Se a carência de novos medicamentos antibacterianos não for resolvida, chegaremos ao ponto de termos pouca ou nenhuma intervenção clínica para as infecções bacterianas existentes, contraindo, consequentemente, doenças intratáveis. Dessa forma, retrata-se uma importante questão de saúde pública relacionada à resistência bacteriana, uma vez que comunidades inteiras estão suscetíveis aos riscos de doenças infecciosas (SELGELID, 2007; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; MOREL E MOSSIALOS, 2010).

Depois de décadas nas quais a resistência bacteriana foi quase exclusivamente um tópico de discussão entre especialistas das áreas médicas, biomédicas e microbiológicas, um recente impulso para ampliar a abordagem e colocá-la de forma mais proeminente na agenda política resultou em sensibilização do público sobre a ameaça que realmente representa. Como parte do processo de ações políticas e conscientização pública, as questões éticas relacionadas à resistência vêm ganhando, lentamente, maior destaque nas discussões, como será apresentado ao longo do trabalho (LITTMANN E VIENS, 2015).

JUSTIFICATIVA

A resistência aos antibacterianos atualmente disponíveis na prática clínica, como mostrado, é uma importante questão de saúde pública a ser discutida em todo mundo. É também uma questão ética importante, principalmente, por resultar no aumento das bactérias resistentes, que não são mais controladas por medicamentos. Além disso, a resistência é um problema que passa pela equidade do acesso: pode resultar do excesso de consumo de antibacterianos pelos que possuem acesso mais fácil e, ironicamente, do subconsumo pelos que não têm como comprar ou conseguir o medicamento e padecem de maior necessidade (SELGELID, 2007).

A gama de consequências relacionadas à resistência bacteriana é mais do que um problema oriundo de complicações do tratamento de doenças infecciosas, é um complexo desafio global multifatorial que afeta o meio ambiente, a saúde humana e animal, a agricultura e até mesmo a economia. Dado o grande número de indivíduos afetados e os impactos sociais causados, o processo de resistência apresenta uma distinta e significativa questão ética, que está colocando populações atuais e futuras em risco substancial, proporcionando questionamentos a respeito de quem é moralmente

responsável pela situação (LITTMANN E VIENS, 2015). Alguns problemas éticos da prática cotidiana não vêm sendo discutidos na bioética. Cada prescrição que é benéfica para um indivíduo é, ao mesmo tempo, um passo para a criação de bactérias multirresistentes, as chamadas superbactérias; isso faz com que esses mesmos antibacterianos se tornem inúteis. Quando um paciente desenvolve uma resistência, sua doença se torna ainda mais perigosa e com mais riscos para os demais usuários (BJÖRNSDÓTTIR E HANSEN, 2002; SELGELID, 2007).

O fracasso de uma terapia pode, então, levar a custos altos, podendo onerar ainda mais os sistemas de saúde. O desencadeamento do processo de resistência e uma terapia fracassada levam a novas consultas médicas, novos exames diagnósticos, novas prescrições, além de haver possibilidade de internações e ocupação de leitos hospitalares (DEL FIOL *et al.*, 2010). O problema da resistência bacteriana, assim como a vigilância e o controle dos antibacterianos, é hoje de competência dos profissionais de saúde, o que os torna uma questão de bioética. Espera-se, portanto, que os profissionais de saúde reconheçam proativamente o quão crítico essa situação é, refletindo sobre os aspectos éticos que estão envolvidos (SANTOS, 2002).

Considerando que as prescrições médicas devam ser feitas após um diagnóstico preciso e uma avaliação do risco e benefício entre o medicamento e possíveis efeitos negativos da terapia; considerando que o profissional farmacêutico deva dispensar o medicamento apenas com a conferência e retenção da receita, sempre orientando o paciente a cumprir o esquema posológico prescrito; e considerando que os pacientes devam sempre cumprir a prescrição e as orientações dos profissionais da saúde, não realizando automedicação nem utilizando antibacterianos para quadros infecciosos não bacterianos, há importantes questões éticas envolvidas diretamente aos antibacterianos, sendo essenciais as discussões acerca desse assunto e se justificando, portanto, os estudos realizados nesta área.

Espera-se, com o desenvolvimento deste trabalho, apontar problemas de cunho ético e bioético que estejam ligados à utilização de medicamentos antibacterianos e à resistência bacteriana. Espera-se, ainda, apontar os possíveis entes moralmente responsáveis pela problemática apresentada no texto, explicitando o papel dos profissionais da saúde, bem como do Estado, seja na disposição de regulamentações sanitárias para controle da utilização de medicamentos e controle da resistência bacteriana ou na provisão de medicamentos e incorporação de novos antibacterianos no Sistema Único de Saúde (SUS). Por fim, espera-se mostrar, de forma clara, a real

importância do uso racional de antibacterianos e de políticas que garantam a segurança e bem estar dos indivíduos.

2 **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

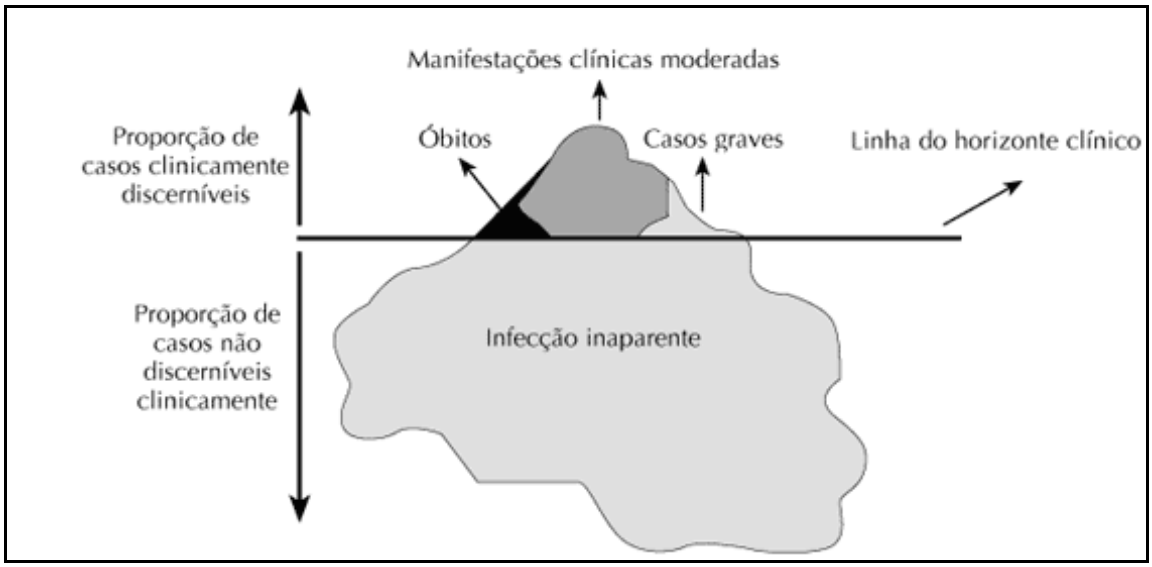
Conforme dados publicados pelo Ministério da Saúde, em seu Informe Epidemiológico, no início do século XX as doenças infecciosas eram a principal causa de morte nos grandes centros urbanos brasileiros, alcançando 1/3 dos óbitos registrados na época. Por diversas razões, em especial pelos avanços tecnológicos e científicos na área da saúde, esse quadro se modificou muito, chegando a 6,2% dos óbitos já no final do século, sendo então a quinta maior causa de morte. Ainda de acordo com o Informe Epidemiológico do SUS, apesar da redução no índice de mortalidade das doenças infecciosas, o impacto sobre a morbidade ainda permanece, sendo as doenças infecciosas um evidente problema de saúde pública no Brasil e o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999).

A importância das doenças infecciosas para saúde pública faz da vigilância epidemiológica uma ação indispensável para o monitoramento das doenças. Desta forma é possível acompanhar aquelas com tendência declinante, aquelas com quadro persistente, as doenças emergentes ou mesmo as doenças re-emergentes. A vigilância epidemiológica se torna também importante na determinação da distribuição espacial e temporal das ocorrências (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2011).

O diagnóstico de uma infecção é, geralmente, realizado quando se iniciam os sintomas, período denominado “horizonte clínico” (linha limite entre o período de incubação e a manifestação clínica) e que divide o estágio de doença propriamente dito e o estágio em que há predominância apenas de alterações bioquímicas e fisiológicas. Entretanto, por haver variações individuais, esse período pode não ocorrer ou ter uma duração diferenciada, o que impacta na gravidade da doença quando, de fato, identificada (ROUQUAYROL, 2013). O espectro clínico das doenças infecciosas é amplo, podendo ocorrer nas seguintes situações: casos inaparentes, casos com manifestações clínicas moderadas ou até mesmo casos graves (SOARES *et al*, 2001). De acordo com a Organização Pan-americana da Saúde (2010), conhecer a real proporção de casos inaparentes é fundamental, para que se tenha proporção da prevalência dessas doenças.

A figura a seguir apresenta, de modo ilustrativo, que considerável parte dos casos fica abaixo do horizonte clínico e, portanto, não é identificada:

Figura 1 - O conceito "*iceberg*" das doenças infecciosas.



Fonte: Adaptado de "Epidemiologia e Indicadores de Saúde, Bases da Saúde Coletiva, 2001". Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/11_Epidemiologia_Indicadores_Saude.pdf.

Com relação à figura acima, compreender o desenvolvimento clínico das doenças infecciosas é fundamental para o entendimento de sua importância na sociedade, havendo possibilidade de criar estratégias para melhoria no diagnóstico e controle epidemiológico das doenças, alcançando, assim, melhor qualidade de vida.

De acordo com Instituto Nacional do Câncer - INCA, em seu relatório "A situação do câncer no Brasil", há razoáveis evidências de que as bactérias, assim como outros fatores de riscos, estão associadas a algumas infecções crônicas, estando também por sua vez relacionadas à etiologia de alguns tipos de câncer. Acredita-se que, na última década, quase 20% dos casos de câncer no mundo estavam relacionados a agentes infecciosos, porcentagem que se aproxima de fatores como o fumo. Os dados mostram o quão impactantes são as consequências causadas pelos agentes infecciosos e as doenças que acometem todo o mundo; exemplo disso é a estimativa de que aproximadamente 8% dos cânceres de estômago no mundo são causados por infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (BOFFETTA, 1997; INCA, 2006; CESSE, 2007).

Apesar de terem sido algumas das maiores descobertas do último século, revolucionando a medicina, os antibacterianos, como citado, vêm perdendo sua eficácia, não mais surtindo efeito em função do aparecimento das bactérias resistentes. Ironicamente, essas bactérias são originadas pelo uso indiscriminado dos antibacterianos; o excesso e má administração desses medicamentos potencializam mutações nas bactérias e as tornam ainda mais capazes de sobreviver a adversidades. Mais do que um problema para a saúde, algumas doenças infecciosas se tornaram um entrave ao desenvolvimento humano e econômico de grande parte do mundo, configurando um importante desafio epidemiológico (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012; ANTUNES, 2016).

A tuberculose e a hanseníase, por exemplo, são doenças que acometem populações vulneráveis, principalmente nos países em desenvolvimento. A hanseníase, embora tenha deixado de ser endêmica em 119 países, apresenta alta prevalência no Brasil, respondendo por 16% dos novos casos; a terapia antibacteriana contra a doença é eficaz, mas a resistência aos medicamentos ainda é motivo de preocupação para o mundo científico e requer desenvolvimento de novos medicamentos e busca de novos esquemas terapêuticos (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012).

Em relação às doenças sexualmente transmissíveis, em agosto de 2016, através de um alerta em sua página na internet, a OMS recomendou fortemente alterações no tratamento para algumas delas, lançando novas diretrizes para terapêutica medicamentosa para combate à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *T. pallidum*, que causam doenças bacterianas que infectam grande número de pessoas, proporcionando sérios riscos à saúde pública. As recomendações alertam para a necessidade de tratamento dessas infecções com o medicamento correto, com a dose certa e em tempo adequado, para minimizar o desenvolvimento da resistência e aumentar o sucesso da terapia. De acordo com a organização, aproximadamente 131 milhões de pessoas são infectadas anualmente pela *C. trachomatis*, 78 milhões pela *N. gonorrhoeae* e 5,6 milhões pelo *T. pallidum*. Entre estas, a gonorréia se apresenta como a mais crítica infecção, tendo a *N. gonorrhoeae* desenvolvido resistência aos medicamentos antibacterianos disponíveis; algumas cepas da bactéria que não mais são controladas por qualquer medicamento já foram diagnosticadas. Apesar de menos impactantes na saúde pública, os micro-organismos responsáveis pela clamídia e pela sífilis também já apresentam certo índice de resistência aos tratamentos disponíveis. Em todos os casos,

conforme orientações da OMS, a prevenção às doenças ainda é a melhor estratégia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

O quadro a seguir mostra taxas globais prevalentes envolvidas com o fenômeno de resistência bacteriana:

Quadro 1 - Taxas globais envolvidas com o fenômeno de resistência bacteriana.

Doença / Condição Clínica	**Situação descrita**
Tuberculose	0-17% de resistência primária ao esquema terapêutico
Pneumonia e meningite bacteriana	0-70 % resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae*
Diarréia associada à *Shigella sp*	10-90% deresistência à ampicilina; 5-95% de resistência a cotrimoxazol
Infecções hospitalares	Resistência de 0-70 % de *Staphylococcus aureus* a todas as penicilinas e cefalosporinas
Gonorréia	5-98 % resistência à penicilina em *Neisseria gonorrhoeae*

Fonte: Adaptado de *World Health Organization* (WHO), *Containing antimicrobial resistance*, 2005. Disponível em: who.int/management/anmicrobialresistance.pdf;

Um estudo realizado na Espanha mostrou que as taxas de resistência aos antibacterianos entre as populações nativas e imigrantes eram diferentes, revelando como o processo migratório afeta a emergência e reemergência de inúmeras doenças infecciosas, além de aumentar potencialmente a propagação de micro-organismos resistentes e, algumas vezes, incombatíveis. Tal situação é crítica, como apresentado pela OMS e outras organizações que trabalham pela melhoria da saúde global, já que a resistência a estes medicamentos é um dos maiores problemas mundiais da saúde pública, pois podem dificultar a capacidade, individual e coletiva, de controlar as doenças infecciosas, aumentando sua morbidade e mortalidade (GALÁN MONTEMAYOR *et al*., 2014).

De acordo com Galán Montemayor *et al*., (2014), no contexto atual das grandes epidemias, novas pandemias e infecções emergentes e reemergentes, as questões

relacionadas à resistência bacteriana também são pontos essenciais para a garantia da qualidade de vida e restabelecimento da boa condição de saúde. Segundo o autor, o acompanhamento e vigilância dos movimentos migratórios em grandes centros são de suma importância para auxiliar no controle da resistência. Dessa forma, grandes metrópoles e cidades que tenham alto potencial turístico para receber imigrantes devem sempre se preocupar com uma vigilância sanitária adequada, além de realizar frequentemente campanhas de conscientização para uso adequado de medicamentos, prevenção de doenças, hábitos de higiene, entre outros.

Em síntese, a resistência bacteriana é um problema que atinge todo o mundo, tendo altos índices de morbidade e mortalidade. A ocorrência do processo de resistência em bactérias gram-positivas e negativas resulta em doenças infecciosas de difícil tratamento. Mesmo antes da identificação do micro-organismo e de sua susceptibilidade aos medicamentos disponíveis, antibacterianos são usados em terapia empírica. Ainda que em alguns casos essa terapia seja aceitável, por dificuldades de identificação da bactéria infectante, em outros casos, os antibacterianos podem ser desnecessariamente usados, de forma errada e não racional. Este processo, como elucidado anteriormente, causou aumento no índice de resistência que, combinada à má prática de controle da infecção, torna as bactérias resistentes e facilmente disseminadas para outros pacientes e para o ambiente. Faltam, portanto, dados epidemiológicos atualizados acerca da resistência em bactérias e uma vigilância epidemiologia mais incisiva, para que se estruturem estratégias de diagnóstico, tratamento e um programa de gerenciamento de antibacterianos (AKOVA, 2016).

2.2 AGENTES ANTIMICROBIANOS E O DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA

2.2.1 **Agentes antimicrobianos**

De um modo geral, os agentes antimicrobianos são fármacos capazes de agir contra micro-organismos, inibindo a propagação e o crescimento, ou mesmo os matando. ‘Antimicrobiano’ é um termo geral que abrange algumas classes de fármacos, entre elas os antibacterianos, os antifúngicos, os antivirais e os antiprotozoários, entre outros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

O termo “antimicrobiano” é derivado do grego, anti (contra), mikros (pequenos) e bios (vida), e diz respeito a todos os agentes que agem contra micro-organismos, sejam de origem natural, semissintética ou sintética. Já o termo “antibiótico”, também derivado do grego, anti (contra) e biotikos (relativas à vida), engloba apenas as substâncias produzidas por micro-organismos, portanto de origem natural, que agem contra outros micro-organismos (MICHIGAN STATE UNIVERSITY, 2011).

Embora todos os antibióticos sejam agentes antimicrobianos, nem todos os agentes antimicrobianos são antibióticos. Ao contrário, os agentes antimicrobianos incluem todas as substâncias que atuam contra quaisquer micro-organismos, sejam bactérias (antibacterianos), fungos (antifúngicos), vírus (antivirais), protozoários (antiprotozoários) ou parasitos no geral (antiparasitários) (FDA, 2015).

2.2.2 **Antibacterianos**

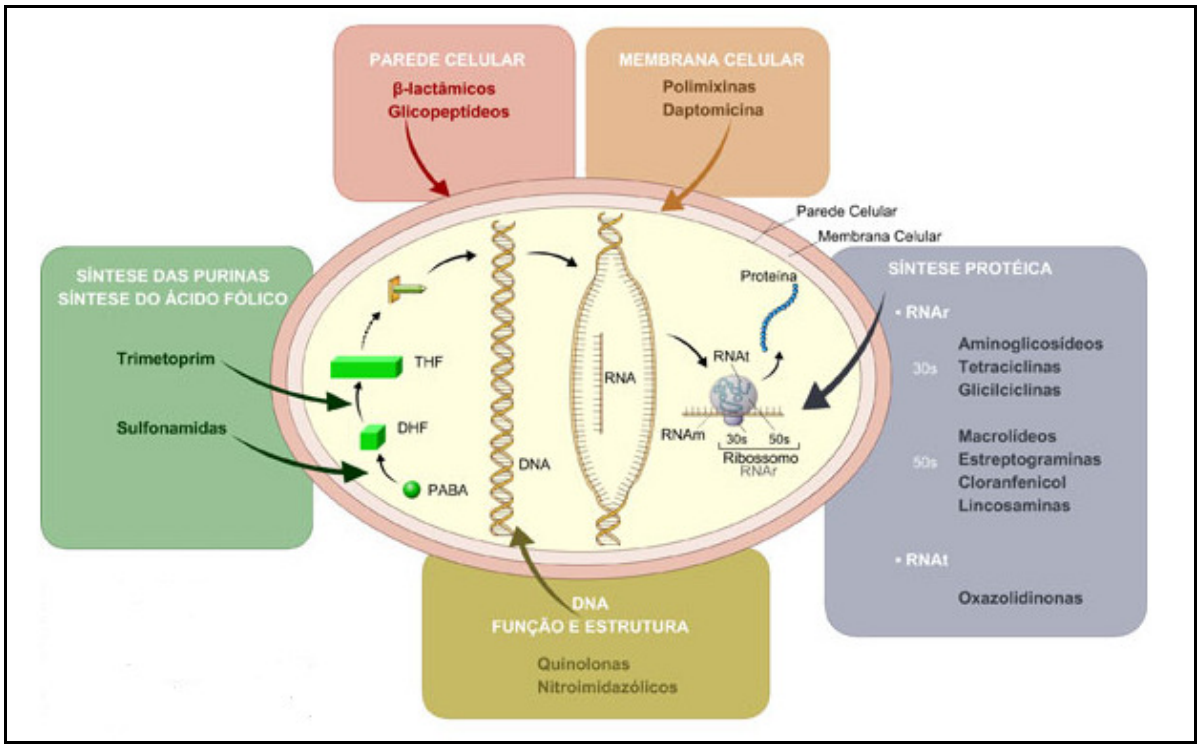
O termo "antibacteriano", por sua vez, refere-se à maior e mais amplamente conhecida e estudada classe de antimicrobianos, sendo composta por todos os medicamentos que agem contra as bactérias (MICHIGAN STATE UNIVERSITY, 2011).

Neste trabalho será utilizado o termo "antibacteriano", tendo em vista que o foco desta dissertação é discutir questões relacionadas a esta classe de medicamentos, como a resistência bacteriana, por exemplo. O termo “antibacteriano” será, então, o termo utilizado durante todo o texto, tendo sido o foco das buscas bibliográficas.

Além disso, a escolha do termo “antibacteriano” harmoniza com o código “J01” (*Antibacterials for systemic use*), do sistema de códigos alfanuméricos desenvolvido pela OMS para a classificação de medicamentos e outros produtos médicos, o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC). O subgrupo “J01”, antibacterianos, é parte do grupo anatômico “J”, que contém todos os demais agentes anti-infecciosos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

A figura a seguir ilustra os principais antibacterianos disponíveis no mercado farmacêutico, as diversas classes, e seus mecanismos de ação:

Figura 2: Principais antibacterianos e seus mecanismos de ação.



Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007. Disponível em: anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm.

2.2.3 **Bactérias e resistência bacteriana**

Grande parte dos tratamentos realizados com antibacterianos é iniciada sem conhecimento prévio acerca do patógeno que causa a infecção ou até mesmo de sua susceptibilidade. Como conseqüência direta tem-se um tratamento inadequado, que está relacionado a um aumento considerável nas taxas de falha terapêutica, resistência bacteriana e, até mesmo, mortalidade. O Ministério da Saúde defende que o princípio básico para o tratamento de infecções é a determinação do agente etiológico e a determinação da susceptibilidade frente aos fármacos disponíveis. Dessa forma, resultados bioquímicos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais deveriam preceder o diagnóstico de infecções. As bactérias são classificadas, principalmente, com base em

suas propriedades morfológicas e bioquímicas; identificar as diferentes espécies destes micro-organismos é importante para uma terapia mais eficaz e objetiva, sendo uma das etapas para um tratamento de sucesso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; MOTA *et al.*, 2010; LEIBOVICI *et al*, 2012).

Com a vasta utilização dos antibacterianos, as bactérias desenvolveram formas de defesas frente a essa terapia, como já introduzido, surgindo a resistência como consequência direta. Durante as décadas de 40 e 50, o uso desenfreado da penicilina levou ao aparecimento das primeiras cepas de bactérias gram-positivas não mais susceptíveis a antibióticos penicilínicos. Não diferentes, novos antibacterianos que entraram no mercado durante os anos seguintes foram se tornando pouco eficazes ao passar dos anos, devido ao desencadeamento da resistência em várias espécies de bactérias (SILVEIRA *et al.*, 2006).

Em alguns países, por exemplo, existem cepas de bactérias praticamente resistentes a todos os antibacterianos. Este enorme problema pode ser resultado da falta de uma política para os medicamentos dessa classe terapêutica, que tornou o seu consumo indiscriminado, aumentando o nível de resistência, quer no âmbito hospitalar ou na comunidade geral (UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL, 2012).

Segundo Antunes (2016), as mutações que geram resistência às bactérias estão sempre ocorrendo, de forma aleatória; entretanto, na ausência da terapia antibacteriana, essas mutações não beneficiam as bactérias que as carregam, se perdendo ao longo das gerações. Contudo, se um medicamento está agindo, a mutação irá trazer uma vantagem para a bactéria que a possui. Muitas bactérias se multiplicam com facilidade, transmitindo para outros grupos as mutações então selecionadas. É nessas condições, mais do que nunca, que se faz necessário o uso correto dos antibacterianos.

A resistência é um fenômeno complexo que engloba cepas de bactérias com a capacidade de crescer e multiplicar-se mesmo na presença de antibacterianos, geralmente em concentrações maiores comparadas às doses terapêuticas. É um fenômeno natural e inevitável que surgiu com a introdução destes medicamentos na prática clínica (WANNMACHER, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

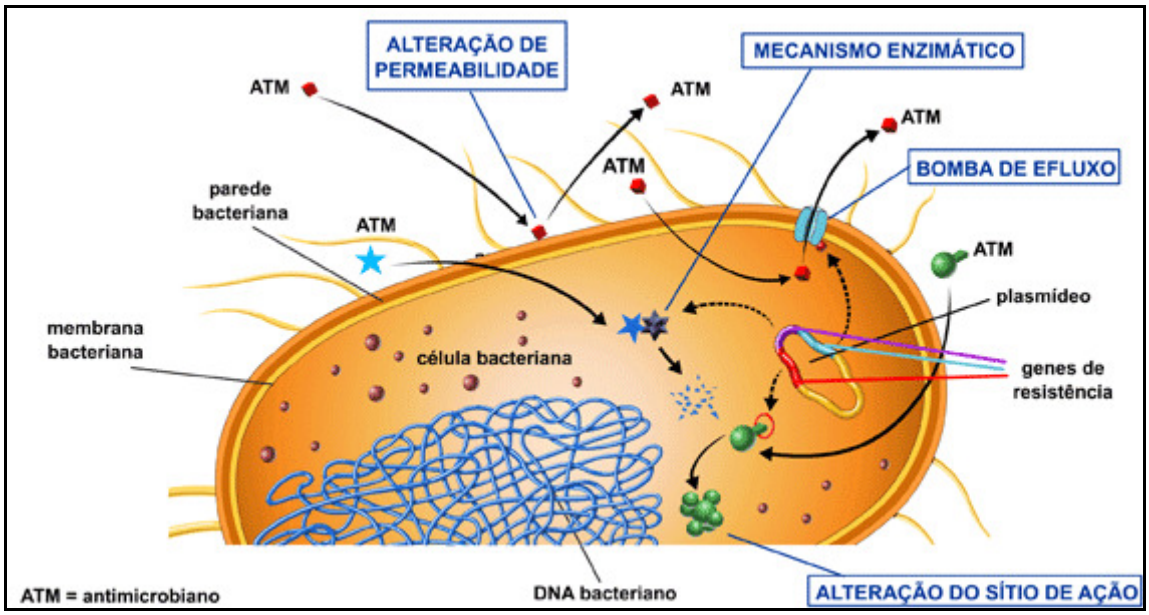
A resistência pode constituir uma propriedade intrínseca de uma espécie ou uma capacidade adquirida, no nível estrutural ou funcional. Para adquirir resistência, a bactéria pode alterar seu DNA de duas formas: indução de mutação no DNA nativo ou introdução de um DNA externo, através dos plasmídeos, por exemplo (AGÊNCIA

NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007). Neste segundo caso, o mais comum inclusive, o gene responsável pela resistência é transmitido, frequentemente, de uma bactéria para outra, o que se configuro o mecanismo plasmidial. Dessa forma, a interrupção do uso de um antibacteriano não é suficiente para restaurar sua sensibilidade. Em termos práticos, o processo é, em grande parte, irreversível (LACHMANN, 1998).

Ainda de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2007), as estratégias de desenvolvimento da resistência bacteriana são baseadas, principalmente, nos seguintes mecanismos: a) alteração de permeabilidade da membrana celular externa, alterando a permeabilidade de proteínas porinas específicas e estabelecendo uma limitação na passagem de fármacos; b) alteração do sítio de ação do antibacteriano, através da codificação de um novo produto que substitui o alvo original, de modo a impedir a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida; c) bomba de efluxo, no qual há um bombeamento ativo do fármaco do meio intracelular para o extracelular; d) mecanismo enzimático, no qual ocorrerá a degradação do antibacteriano por enzimas específicas codificadas por plasmídeos.

A figura a seguir ilustra os principais mecanismos de resistência bacteriana:

Figura 3: Mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007. Disponível em: anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm.

2.3 A EVOLUÇÃO DA PESQUISA ACERCA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA E O MERCADO FARMACÊUTICO

Segundo a *Wellcome Trust* (2014), programas de vigilância e monitoramento da resistência bacteriana são importantes, mas a pesquisa básica é também fundamental para encontrar soluções, mesmo que em longo prazo, no combate aos mecanismos de resistência.

A evolução da resistência tem sido rapidamente rastreada com tecnologias para genotipagem e fenotipagem bacterianas. Diversas metodologias associadas a novas abordagens, tanto no desenvolvimento da resistência em nível laboratorial quanto na caracterização de agentes patogênicos clinicamente resistentes, estão revelando a base molecular e a taxa de evolução da resistência aos antibacterianos. Essas tecnologias vêm mostrando como a genômica poderia transformar o diagnóstico, o tratamento e a

previsibilidade das resistências aos medicamentos em infecções bacterianas (PALMER E KISHONY, 2013).

Entretanto, a falta de investimentos em pesquisa e desenvolvimento é justificada pelas indústrias farmacêuticas por razões financeiras, sendo mais lucrativo e economicamente desafiador investir em outras áreas terapêuticas, como neurologia, cardiologia e, principalmente, oncologia. Faltam iniciativas políticas para que esta questão comece a ser solucionada. Embora o estado emergencial, pelo fato do aumento nas taxas de resistência junto à diminuição da disponibilidade de antibacterianos eficientes, ameace o tratamento de futuras infecções, os gastos com pesquisas voltadas para esta área ainda são muito baixos (HEAD *et al*., 2014; BETTIOL E HARBARTH, 2015).

Em curto e médio prazo, o desafio é desenvolver novos medicamentos para controlar a resistência bacteriana aos antibacterianos de hoje. No entanto, a "corrida armamentista" entre o desenvolvimento de novos fármacos e a evolução da resistência em patógenos está cada vez mais acirrada. Enfrentar o desafio em longo prazo, representado por patógenos resistentes aos medicamentos, exigirá, entre outras medidas, estratégias terapêuticas e o desenvolvimento de novos composto, considerando maneiras para manipular e retardar a evolução da resistência (PALMER E KISHONY, 2013).

Desde a introdução da penicilina, em 1928, e durante muitos anos, novas classes de medicamentos que tratassem infecções foram regularmente desenvolvidas e registradas. Entre os anos de 1940 e 1962, mais de 20 diferentes classes de antibacterianos foram desenvolvidas e comercializadas em todo o mundo. No entanto, nos últimos 20 anos houve redução de novas pesquisas e desenvolvimento de antibacterianos; apenas duas novas classes foram desenvolvidas e chegaram ao mercado farmacêutico. Por outro lado, o desenvolvimento de medicamentos análogos[1] se manteve intenso durante as últimas décadas, mesmo com o alto ritmo de surgimento da resistência bactérias; contudo, agora, até mesmo os análogos já não são mais suficientes, estando o mercado carente de mecanismos de ação distintos e diferenciados. O registro

[1] Medicamentos análogos, classificados como análogos estruturais, análogos farmacológicos ou análogos estruturais e farmacológicos, são fármacos que apresentam semelhança na estrutura química e/ou ação farmacológica. Para o caso acima, trata-se dos análogos estruturais e farmacológicos, os quais apresentam mínimas diferenças em sua estrutura molecular e ação farmacológica equivalente, havendo, principalmente, benefícios com relação à ocorrência de eventos adversos. Porém, tais análogos não trazem vantagens quanto aos mecanismos de resistência bacteriana, não evitando sua ocorrência (SILVA, T. F. *et al*, 2013).

de novos medicamentos está declinando, havendo agora uma grave falta de novos antibacterianos, especialmente contra bactérias multirresistentes (INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2010; COATES *et al*., 2011; BOUCHER *et al*., 2013).

Em alguns países como a Suíça e Estados Unidos, por exemplo, embora novos antibacterianos estejam disponíveis no mercado nos próximos anos, os mesmos não apresentam novos mecanismos de ação, não sendo, necessariamente, eficazes contra a resistência bacteriana e as bactérias multirresistentes (BETTIOL E HARBARTH, 2015).

Uma estimativa do custo para a pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco antibacteriano aprovado, incluindo as etapas regulatórias e também o custo de projetos fracassados, é na ordem de 1,6 bilhões a 2,2 bilhões de dólares. A indústria farmacêutica, nos últimos anos, tem sido relutante em investir em pesquisa e desenvolvimento para novos antibacterianos, não só pelo alto custo, mas pela extensa duração de todo o projeto de pesquisa, desenvolvimento e registro. Em 2004, pouco mais de 1% dos medicamentos em desenvolvimento por 15 das maiores empresas farmacêuticas do mundo, na época, pertenciam às classes desses medicamentos. A falta de investimento se deve a vários fatores, principalmente pelo grande número de antibacterianos genéricos no mercado, apontam alguns estudos (MOREL E MOSSIALOS, 2010; SCANNELL, 2014).

Diante de todos os desafios que surgem como empecilhos para a pesquisa de novos medicamentos, o resultado é um número ínfimo de antibacterianos eficazes disponíveis no mercado, embora o crescimento da resistência bacteriana e a necessidade de novos fármacos sejam rápidos e contínuos. Adicionalmente, requisitos desfavoráveis para a realização de ensaios clínicos têm sido declarados pela indústria farmacêutica e outros órgãos, públicos e privados, como os principais obstáculos para o desenvolvimento de novos antibacterianos. Isto inclui, por exemplo, regulamentações burocráticas, o custo e a duração dos estudos clínicos, além de dificuldades no recrutamento de participantes da pesquisa (REX *et al*., 2013; SCANNELL, 2014).

Como dito, o portfólio de antibacterianos existentes, juntamente à infraestrutura que o sustenta, não é o bastante para controlar o emergente aumento nas taxas de resistência bacteriana em todo o mundo. Há alertas de que, caso não sejam desenvolvidos novos medicamentos, brevemente a utilização de antibacterianos chegará ao fim. O processo necessário para que um medicamento antibacteriano seja

desenvolvido, registrado e, então, comercializado é desafiador, pois a descoberta de novos fármacos é um procedimento difícil, além de existirem rigorosos requisitos para a realização de ensaios clínicos, seguindo as normas reguladoras vigentes, éticas e sanitárias. Outro motivo que desestimula o desenvolvimento de antibacterianos pelas indústrias é o fato de a recompensa econômica ser limitada se o uso dos novos medicamentos for restrito, justificam alguns laboratórios farmacêuticos. De forma geral, estudos apontam como dificuldades na realização de pesquisa, desenvolvimento e registro de novos antibacterianos, principalmente: desafios durante a descoberta de fármacos, obstáculos regulatórios, dificuldades para a realização de ensaios clínicos, como já levantado, e falta de incentivos econômicos, diretos e indiretos (COATES *et al*., 2011; REX *et al.*, 2013; BETTIOL E HARBARTH, 2015).

Apesar das dificuldades e desafios enfrentados, há índices que vêm mostrando um aumento no investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos antibacterianos, mesmo que para algumas áreas específicas apenas. Algumas outras áreas ainda carecem de investimento, como pesquisas para o tratamento da tuberculose multirresistente e outras doenças negligenciadas (HEAD *et al*., 2014).

A tentativa em influenciar a percepção da sociedade sobre os riscos que correm é extremamente necessária. Alguns aspectos regulatórios relativos ao registro de novos antibacterianos são importantes, pois, em muitos casos, as companhias farmacêuticas são aversas ao risco, não o levando em consideração. Mudanças no campo econômico, muitas vezes, produzem resultados favoráveis, razão pela qual os interesses políticos deveriam ser expressos com maior ênfase e objetividade para estimular o desenvolvimento de novos fármacos neste campo (WISE, 2011; HEAD *et al*., 2014).

Em suma, concluído de acordo com o FDA, um dos importantes passos para conter a resistência bacteriana em todo o mundo é estimular o desenvolvimento de novos antibacterianos, preservando, claro, a eficácia dos medicamentos já existentes. Entre as medidas a serem tomadas, uma delas seria rever as recomendações regulatórias, nacionais e internacionais, para tornar o processo de desenvolvimento mais prático e menos moroso. Não menos importante, a descoberta de novos medicamentos se faz necessária e urgente, o que exigirá a intervenção governamental no nível global, além de universidades e órgãos reguladores também precisarem se adequar, a fim de incentivar a pesquisa e desenvolvimento na área (COATES *et al*., 2011; FDA, 2013).

2.4 USO NÃO RACIONAL DE ANTIBACTERIANOS E O PAPEL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

O uso racional de antibacterianos é preconizado pela OMS como a eficácia de um tratamento em relação ao custo com o qual cada paciente apresenta o máximo de efeito terapêutico com o mínimo de toxicidade e potencial para o desenvolvimento da resistência bacteriana. Alguns dados mostram que o uso de combinações de fármacos antibacterianos pode também reduzir a taxa de aparecimento de resistência. Dessa forma, para a promoção do uso racional e prevenção do surgimento da resistência, é importante que todos os profissionais de saúde atentem para a seleção e prescrição de medicamentos de forma consciente, havendo necessidade urgente de um melhor controle da infecção, principalmente no nível hospitalar, e da racionalização do uso desses medicamentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001; TAVARES *et al*., 2008; COATES *et al*., 2011).

De acordo com o FDA, o mau uso e/ou o uso excessivo de antibacterianos têm contribuído para gerar a resistência bacteriana. O uso errôneo, como por exemplo, em infecções virais ou não bacterianas, causa uma série de desfechos, como infecção não tratada, ocorrência de eventos adversos prescindíveis e, principalmente, contribuição para o desenvolvimento da resistência bacteriana. O direito dos pacientes para comprar os medicamentos que precisam, assim como a liberdade do médico para prescrever um medicamento atendendo a um interesse individual, toma precedência sobre a saúde pública. Isto leva à utilização de antibacterianos em formas que são claramente hostis para preservar sua eficácia contra micro-organismos resistentes (LACHMANN, 1998; FDA, 2011).

Uma das medidas propostas pela agência reguladora estadunidense para o controle da resistência bacteriana foi a publicação de normas que regulamentam a elaboração de bulas para medicamentos pertencentes à classe dos antibacterianos, nas quais é aconselhado ao profissional de saúde que os medicamentos devam ser usados apenas quando se acredita fortemente que a infecção seja causada por bactérias. Outra disposição é que se recomende, por parte dos prescritores, o uso racional de antibacterianos pelos os pacientes (FDA, 2011).

No Brasil, desde 2010 a ANVISA instituiu que os medicamentos à base de antimicrobianos sejam usados sob prescrição médica, com retenção da receita. Atualmente, mais de 120 fármacos dessa classe já estão sendo regulados e controlados

pela vigilância sanitária. Farmácia e drogarias, após reterem a receita dos medicamentos, devem notificar periodicamente um balanço das quantidades adquiridas, quantidade em estoque e comercializadas desses medicamentos, a fim de facilitar o acompanhamento e fiscalização da venda destes produtos em todo o país, por parte da ANVISA, vigilâncias sanitárias locais e regionais e também conselhos de classe profissional, como os Conselhos Regionais de Farmácia de todos os estados. Tal notificação deve ser realizada por escrituração em um portal eletrônico, o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), importante medida nacional que vem repercutindo positivamente na vigilância sanitária e epidemiológica das infecções bacterianas. Em paralelo, foi também orientado aos prescritores (médico, odontólogo ou veterinário) normas para a redação da prescrição, mitigando possíveis erros de interpretação durante a dispensação e atenção farmacêutica. Segundo a agência, o objetivo desta medida é minimizar os riscos e danos causados pelo uso indevido, ou sem orientação, de medicamentos à base de antimicrobianos, já que seu uso incorreto leva ao aumento da resistência e, em médio prazo, torna os medicamentos menos eficazes, levando a um tratamento mais difícil para inúmeras doenças (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

Programas que incentivem o uso racional de antibacterianos, impeçam a transmissão das doenças e estimulem o desenvolvimento de novos medicamentos são pertinentes e devem ser executados. De acordo com a diretoria do *Centers for Disease Control and Prevention - CDC*, uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos para controle e prevenção de doenças, as atividades de programas desenvolvidos para controle da resistência bacteriana estão focados em dois objetivos principais: prevenir a criação e propagação de micro-organismos resistentes e defender o uso correto de antibacterianos para aumentar sua eficácia terapêutica. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010).

Em 1995, a Dinamarca foi o primeiro país a estabelecer um programa de acompanhamento sistemático e contínuo do consumo de antibacterianos e dos casos de resistência bacteriana. O monitoramento da resistência aos medicamentos por esse programa dinamarquês contribuiu, por exemplo, para restrições ou proibições de utilização de vários agentes antibacterianos em animais de produção na Dinamarca e outros países da União Européia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2007).

O SNGPC, como elucidado acima, sistema nacional para captação do balanço periódico da comercialização de antibacterianos em farmácias e drogarias brasileiras, tem como principais objetivos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA - CFF, 2008): monitorar a dispensação de medicamentos antibacterianos; otimizar o processo de escrituração; permitir o monitoramento de hábitos de prescrição e consumo dos antibacterianos em determinada região para propor políticas especiais de controle; permitir a rastreabilidade dos produtos e seu monitoramento permanente; captar dados que permitam a geração de informação atualizada e fidedigna para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária para a tomada de decisão; e dinamizar as ações de controle e fiscalização da vigilância sanitária em todo o país.

De acordo com Leibovici *et al* (2012), pacientes com infecções graves ou em fases terminais da doença muitas vezes não recebem um tratamento completo e efetivo, por força de efeitos adversos que se deseja evitar. Esta prática pode levar ao aumento da resistência bacteriana. Dois dilemas éticos estão relacionados a esta prática clínica: por um lado pergunta-se se o risco para os pacientes atuais deve, de fato, ser aumentado em prol de futuros pacientes; por outro lado, critica-se o fato de essa ação ser tomada sem o consentimento prévio dos pacientes, não sendo respeitada sua autonomia e seus direitos. Mas até quando o direito dos presentes pacientes é maior que o direito dos futuros pacientes e da população em relação ao tratamento antibacteriano que receberão, mesmo sabendo que a escolha dos medicamentos e sua posologia têm importantes consequências para a saúde de todos?

O uso não racional de antibacterianos, dessa forma, constitui uma ameaça para a vida humana e animal. O equilíbrio entre as considerações ecológicas e a preocupação individual, quando há prescrição de antibacterianos, é considerado, consequentemente, um importante e difícil dilema. Para que as orientações para o diagnóstico de infecção e a prescrição possam ser seguidas, a prática baseada em evidência deve ser levada em consideração para a tomada de decisões. A prescrição de antibacterianos deve ocorrer mediante comprovação clínica, junto à experiência médica; deve-se pensar além de um paciente ao prescrever um medicamento, e até mesmo expandir o pensamento de sociedade para o pensamento global. Assim, cada vez que houver uma prescrição, será equilibrado o benefício terapêutico para o paciente com o dano ecológico para toda a sociedade. Além disso, é importante haver uma formação sólida dos estudantes dos cursos na área de saúde quanto ao desafio representado pelo uso abusivo de

medicamentos e pela resistência gerada por esse fenômeno (BJÖRNSDÓTTIR E HANSEN, 2002; ANTUNES, 2016).

2.5 A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA: CONTROLE DE ANTIBACTERIANOS E REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Desde 2010, a ANVISA vem estruturando o controle de medicamentos à base de antimicrobianos. Para isso, publicou uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), a RDC 44, de 26 de Outubro de 2010, atualmente revogada pela RDC 20, de 05 de Maio de 2011. Esta última dispõe sobre o controle de antimicrobianos, estabelecendo os critérios para a prescrição, dispensação, embalagem e rotulagem destes medicamentos, além da escrituração por parte das farmácias e drogarias, como já explicitado.

A RDC atualmente vigente, como apresentada acima, estabelece normas para a embalagem dos produtos e, principalmente, normas para a prescrição destes medicamentos, determinando, como mandatória, a retenção da prescrição (receituário médico) para a entrega do medicamento ao paciente. A publicação da resolução e o maior monitoramente das drogarias e farmácias visam impedir o comércio ilegal de medicamentos sem prescrição médica, promovendo o seu uso racional e contribuindo para o controle da resistência bacteriana, além de evitar os riscos da automedicação. Apesar de trazer a proposta para controlar a dispensação de medicamentos antimicrobianos, estas novas atividades realizadas pela ANVISA estabelecem mecanismos que cobrem apenas o controle de fármacos antibacterianos. Fármacos das classes dos antifúngicos, antivirais, antiprotozoários e antiparasitários se mantêm ainda descobertos pela regulamentação sanitária brasileira, propiciando o surgimento de resistência a outros agentes microbianos, capazes de causar infecções (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

Entretanto, no Brasil, as mudanças no campo da regulamentação preventiva ao desenvolvimento e perpetuação da resistência bacteriana não iniciaram apenas recentemente, com a publicação da RDC 44 da ANVISA.

Antes mesmo da criação da agência de vigilância sanitária brasileira foi publicada uma regulamentação para a constituição de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em todos os estabelecimentos prestadores de serviços de saúde (Portarias do Ministério da Saúde nº 196, de 24 de junho de 1983, e nº 2616, de 12 de maio de 1998), além da elaboração de medidas para uma política nacional de uso

de antimicrobianos. A criação das CCIH em todo o país foi de extrema importância, uma vez que as ações básicas, como o ato de lavar as mãos, não mais surtiam efeito e barravam a contaminação entre os indivíduos no meio hospitalar, evitando, assim, as infecções hospitalares. O ato de lavar as mãos foi, por muitas e muitas décadas, não apenas uma medida de higiene, mas uma estratégia preventiva para o quadro de infecções presente nos hospitais de todo o mundo. Porém, com o passar dos anos e desenvolvimento de bactérias ainda mais resistentes, foram necessárias medidas mais efetivas, que tratassem e controlassem de fato as infecções, dentro e fora dos hospitais, apesar da lavagem das mãos ainda ser a medida mais importante para evitar a transmissão de infecções hospitalares (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

Com relação à solicitação de registro ou renovação de registro dos medicamentos, a ANVISA, em seu arcabouço normativo, não possui nenhum regulamento que disponha, exclusivamente, sobre medicamentos antibacterianos, conforme resposta dada pela própria agência em consulta realizada sobre o tema[2]. Todas as RDC disponíveis e vigentes atualmente para esta finalidade (RDC 31 de 29 de maio de 2014 e RDC 60 de 10 de outubro de 2014) não estabelecem requisitos para o registro desta classe específica de medicamentos (Correspondência pessoal, 2015).

[2] Consulta realizada à ANVISA, através do portal ANVISA Atende, para conhecimento de regulamentações acerca do registro de medicamentos, no intuito de conhecer normas específicas para antibacterianos. O contato foi feito através da página eletrônica da Agência e a resposta recebida por e-mail, sob o número de protocolo 2015358569.

3 **REFERENCIAL TEÓRICO**

3.1 A BIOÉTICA

De acordo com Kottow (1995), a bioética é considerada como "*o conjunto de conceitos, argumentos e normas que valorizam e legitimam eticamente os atos humanos, que podem ter efeitos irreversíveis sobre fenômenos vitais*", indo muito além da simples "*ética da vida*". Segundo Pontes e Schramm (2004), a bioética se desenvolve como uma ética aplicada, uma ética prática, visto que se dispões a ir além de uma reflexão, pretendendo dirimir conflitos e dilemas morais existentes nas relações e interações entre instituições, na coletividade e nos ambientes.

Segundo Santa Rosa (2006), a bioética seria uma forte ligação entre a filosofia e as ciências biológicas, ligação esta que é responsável por estudar as consequências do desenvolvimento tecnológico sobre o meio ambiente, sobre o ser humano e, também, sobre a saúde pública, entre outros, refletindo sobre determinadas condutas morais.

Em outras palavras, a bioética, como ética aplicada, é definida como o pensamento moral, reflexivo e crítico acerca dos conflitos éticos causados pelos humanos. Estes conflitos envolvem os atores morais, sendo os responsáveis pela ação conflituosa, além de envolver também os vulnerados, sendo estes não apenas susceptíveis, mas afetados pelos danos e riscos dos conflitos estudados (SCHRAMM, 2011).

Adicionalmente, segundo Schramm (2002), a bioética deve ser uma ferramenta abrangente, de cunho teórico e prático, a ponto de: i) entender os conflitos morais que permeiam a vida humana as atitudes do homem; ii) propor soluções efetivas para os conflitos, no que tange responsabilidades aos atores moralmente envolvidos; iii) proteger a sociedade e os indivíduos envolvidos nos conflitos. A bioética, no escopo da ética aplicada, surge como um ideal capaz de proporcionar moralidade à vida humana, mitigando riscos e lutando contra desafios, vencendo obstáculos, para proporcionar melhoria da qualidade de vida. Por fim, ainda de acordo com Schramm (2002), devem-se coexistir as propostas resolutivas juntamente a cada fato conflitante da vida humana, assegurando a proteção e bem-estar geral dos indivíduos, momento em que surge a Bioética da Proteção.

3.2 A BIOÉTICA DA PROTEÇÃO

Considerando o contexto global dos antibacterianos, envolvendo a prescrição, dispensação e uso não racionais, além de sua regulação e regulamentação sanitária, os objetos de estudo para a este trabalho são os aspectos bioéticos relacionados à utilização destes medicamentos e ao surgimento da resistência bacteriana sob a luz da Bioética da Proteção, utilizando o princípio da proteção desenvolvido por Schramm & Kottow, uma vez que há questões morais envolvidas diretamente com estes fármacos.

Baseado no que defende Boy e Schramm (2009), faz-se necessário, então, delinear as ferramentas conceituais que serão utilizadas para ancorar as discussões acerca dos problemas apresentados, a fim de discutir os problemas morais no âmbito da saúde pública. Como corrente Bioética, o principialismo, inicialmente elucidada por Beauchamp e Childress, se baseia em quatro princípios fundamentais para a tomada de ação humana (beneficência, não-maleficência, justiça e autonomia), sendo idealizado para ponderar situações pontuais e individualizadas em um dado conflito. Todavia, considerando a problemática envolvida nos conflitos morais da saúde pública, como descrito neste trabalho, para os danos e riscos causados pela resistência bacteriana e utilização não racional de antibacterianos, percebe-se que o foco são as interações entre alguns órgãos institucionais, o Estado e as populações, tendo um âmbito de coletividade (PONTES E SCHRAMM, 2004). Em paralelo, contudo, o modelo principialista não se mostraria adequado para uma aplicação neste escopo da saúde pública global, uma vez que não é desenhado para aplicações em populações, sendo atribuído, tradicionalmente, no âmbito dos indivíduos (SCHRAMM, PALACIOS E REGO, 2008).

De acordo com Kottow (2005), a Bioética da Proteção se distanciaria do ideal principialista por este não abranger os problemas de cunho biomédico do ponto de vista da coletividade e da variabilidade de vulneração entre grupos populacionais. Em síntese, portanto, a teoria bioética do Principialismo, não se aplicaria aos objetos de estudo para o trabalho proposto, já que se pretende trabalhar a problemática apresentada no contexto da saúde pública global, em nível individual e, principalmente, coletivo.

A Bioética da Proteção, como uma corrente oriunda da Bioética, será utilizada como referencial teórico deste trabalho por conter "*ferramentas capazes de entender, descrever e resolver conflitos de interesses entre quem tem os meios que os capacitam a viver e quem não os tem*"; ou seja, a Bioética da Proteção defende medidas adequadas para proteger suficientemente os envolvidos em tais conflitos de interesse, garantindo sua sobrevivência. Além disso, a teoria visa, no contexto da globalização, proteger os

indivíduos contra todos e quaisquer riscos e danos. Entende-se, em vista disso, que a Bioética da Proteção se adéqua ao tema proposto por estudar conflitos no âmbito da saúde global e problemas morais envolvidos na vulnerabilidade humana, além dos riscos de vulneração, e também riscos a danos e carências reais, já que a resistência bacteriana vem se tornando um problema real de saúde pública, em nível individual e coletivo, em todo o mundo, afetando a todos e causando mortes e agravos à saúde (SCHRAMM, 2005; SCHRAMM, 2008).

De acordo com Schramm (2008):

> *A expressão Bioética da Proteção contém dois conceitos: 1) "bioética", com o significado genérico de "ética da vida", e 2) "proteção", que indica uma prática consistente em dar amparo a quem necessita e que se refere à função principal do ethos, que é, justamente, a de proteger os vulnerados (e não genericamente "vulneráveis"). Mas, bioética pode ter um significado mais restrito, pois é, literalmente, a ética aplicada ao bíos, à vida humana naquilo que ela teria de específico: a vida moral, isto é, a competência em distinguir entre o bem e o mal, que constituiria – de acordo com Montalcini – o mais alto grau da evolução darwiniana (páginas 2 e 3).*

Ainda segundo Schramm (2005), para que haja programas de saúde pública baseados na Bioética da Proteção, é necessário um risco grave à saúde pública que fosse suficiente para justificar a proteção do Estado. Além disso, as ações sanitárias tomadas pelo Estado devem ser eficazes e resolutivas, mesmo que aplicadas a uma população socialmente inferior. Dessa forma, faz-se viável uma avaliação precisa entre os riscos e benefícios da proteção, assegurando que o Estado intervenha na vida da população, respeitando a autonomia de cada indivíduo, sempre que necessário e devidamente justificado. Ainda de acordo com o autor, o princípio da proteção deve atender: i) o resguardo de necessidades essenciais; ii) a garantia de que requerimentos moralmente legítimos sejam atendidos; e iii) a satisfação dos interesses que dependem da satisfação das necessidades essenciais de pessoas necessitadas. Para que não haja ações de cunho paternalista, e apenas de responsabilidade social frente à proteção dos indivíduos, o

Estado deverá reconhecer as situações de desigualdades de acesso e desenvolver políticas públicas para a sua resolução. Uma ponderação sempre deverá ser realizada quando houver conflito entre a proteção do Estado e a autonomia do vulnerado.

Segundo Santa Rosa (2006), a Bioética da Proteção seria o compromisso do governo, enquanto Estado, de proteger os indivíduos dos riscos e da vulnerabilidade, principalmente frente às ações realizadas por profissionais da saúde. Compreendido como atributos reflexivos, críticos e normativos, voltados para o conflito moral, o ideal da Bioética da Proteção pode ser interpretado como uma ética aplicada à saúde pública, estando relacionado a questões, entre outras, de justiça de acesso e escassez de recursos necessários para a plena saúde. Adicionalmente, sabe-se que a Bioética da Proteção tem antecedentes "institucionais" oriundos, por exemplo, do Código de Nuremberg (1947), da Declaração de Helsinque (1964) e o Relatório de Belmont (1979), documentos estes que passaram a regulamentar a pesquisa biomédica após arbitrariedades cometidas por pesquisadores e profissionais da saúde, prezando, então, pela proteção dos indivíduos que estão sujeitos a riscos, danos e injustiças. (SCHRAMM, 2008; SCHRAMM, 2011).

Fundamentado por Schramm e Kottow (2001), a Bioética da Proteção, além do que já fora dito, incorpora o princípio da responsabilidade social junto ao princípio da proteção e o papel protetor do Estado, abordando problemas morais ocorridos no contexto da saúde pública. Dessa forma, a Bioética da Proteção se proporia como uma ética de responsabilidade social, onde o Estado deve, em suma, se posicionar frente a suas obrigações sanitárias para proteção da população humana, proporcionando e assegurando a qualidade de vida, além de garantir a devida cobertura universal à saúde por todos os cidadãos (NORONHA, 2013). É razoável, então, segundo Schramm (2005), requerer do Estado medidas de proteção que sejam capazes, não apenas, de tratar doenças já instaladas, mas também de prevenir e antecipar respostas à vulneração dos indivíduos frente, por exemplo, aos riscos como a resistência bacteriana.

[3]Há uma distinção entre os vulnerados e os vulneráveis, sendo estes todos os humanos, uma vez que somos mortais; os indivíduos vulnerados, então, são aqueles realmente afetados, não sendo somente expostos à vulnerabilidade, mas sim indivíduos e comunidades sem as condições mínimas para viverem sozinhos e gozarem de sua plena autonomia (BOY E SCHRAMM, 2009). Schramm (2008 e 2011) ainda ressalta as

[3] Fermin Roland Schramm, pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que há anos estuda a Bioética da Proteção com o também professor e bioeticista chileno Miguel Kottow, em entrevista ao centro de Bioética do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP), disponível em http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=Destaques&id=134.

nuances entre a proteção que é defendida por essa corrente bioética e as ações paternalistas do Estado; é deixado claro que na Bioética da Proteção as ações são ofertadas aos vulnerados, e não impostas como no paternalismo.

4 **OBJETIVOS**

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar questões pertinentes à regulação, provisão, consumo e utilização de antibacterianos no Brasil sob o olhar da bioética da proteção.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Destacar a influência da prescrição, dispensação e usos não racionais de antibacterianos sobre o surgimento da resistência bacteriana e falha terapêutica e discutir seus impactos para a saúde pública, no nível individual e coletivo;
- Apontar questões relacionadas à provisão de antibacterianos e às necessidades de novos antibacterianos;
- Revisar a regulação sanitária vigente para controle e registro destes medicamentos, incluindo a análise técnica da ANVISA;
- Identificar atores moralmente envolvidos, direta ou indiretamente, com a utilização de antibacterianos e a resistência bacteriana.

5 **METODOLOGIA**

Segundo Ventura (2007), para toda pesquisa realizada é necessário definir um objeto de estudo e delinear um processo para investigação. Para este trabalho, o objeto de estudo são as questões relacionadas à utilização de antibacterianos. A metodologia utilizada consiste, primeiramente, em uma revisão bibliográfica da literatura disponível, baseada em uma busca sistemática. A seguir, estudos de casos que ilustram as questões levantadas quanto à resistência bacteriana serão apresentados e discutidos para atender aos objetivos propostos.

5.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Além de literatura científica indexada, para a revisão bibliográfica foram usados documentos oficiais, guias e manuais, nacionais e internacionais, publicados por órgãos como ANVISA, OMS, FDA, entre outros. Foi utilizada também a regulamentação brasileira sobre registro de medicamentos e sobre controle de antimicrobianos. O intuito de incluir na revisão deste trabalho documentos que regulamentam o registro de medicamentos e o controle de antimicrobianos no Brasil é entender como a agência reguladora brasileira, a ANVISA, se posiciona perante um tema tão importante na atualizada circunstância e que, potencialmente, se tornou um dos maiores problemas da saúde pública. Neste sentido, outros trabalhos, além daqueles provenientes da busca da literatura, foram incluídos na discussão.

Foi realizada uma busca exploratória e sistemática de artigos indexados e foram utilizadas as plataformas de busca *PubMed*, *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando como descritores "*anti-bacterial drugs*", "*drug resistance*", "*bioethics*", "*ethics*" e "*bioethics of protection*" (e também suas versões em português) unidos em termos únicos de busca utilizando conectores *booleanos* AND e OR. Não foram utilizados filtros temporais.

Foram buscados, em vários momentos durante a construção do trabalho, artigos científicos relacionados com seres humanos, excluindo estudos com animais, no período de agosto de 2015 a maio de 2017, publicados nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa. Em um primeiro momento, os resumos de artigos disponíveis na íntegra foram lidos para verificar a possibilidade de inclusão do material. Uma vez incluídos, os artigos foram lidos integralmente.

Os resultados da busca foram finalizados de acordo com a (i) disponibilidade integral do texto e (ii) relevância ao tema, sendo esta delimitada por artigos que tragam uma análise crítica do processo de resistência bacteriana ou que relacionem a resistência a alguma questão ética ou de impacto para a saúde pública.

5.2 ESTUDOS DE CASO

Foram também utilizados neste trabalho estudos de casos que abordam os problemas discutidos até então e que subsidiam uma discussão para os objetivos traçados. Os estudos de casos, de acordo com Ventura (2007), tiveram origem na pesquisa médica, como uma ferramenta para avaliação detalhada de um caso específico que exemplifique a dinâmica de uma determinada situação clínica.

O Método de “Estudo de caso”, segundo Goode e Hatt (1969 - página 422), “não é uma técnica especifica, é um meio de organizar dados sociais preservando o caráter unitário do objeto social estudado”. Segundo Tull e Hawkins (1976 - página 323), "um estudo de caso refere-se a uma análise intensiva de uma situação particular". Por último, de acordo com Bressan (2000 - página 4), a utilização deste tipo de metodologia “possibilita o estudo de inúmeros problemas com difícil abordagem e com dificuldade para isolá-los em seu contexto”.

O estudo de casos, como uma das muitas maneiras de se fazer pesquisa, tratando-se uma investigação empírica, proporciona o melhor entendimento de situações enquadradas como contemporâneas e contextualizadas sob problemas reais. Essa metodologia busca esclarecer decisões tomadas e implementadas, e a razão pela qual foram planejadas, para certa problemática. Portanto, segundo Yin (1989), é cabível utilizar o método de estudo de casos para contextualizar situações específicas a serem estudadas e apresentadas. O planejamento para estudo inclui estratégias tanto para a coleta quanto para a análise de dados, sendo abrangente e podendo incluir casos múltiplos. Ainda de acordo com Yin, a utilização de estudo de casos múltiplos favorece para uma generalização mais fidedigna de alguma conclusão encontrada, visto que há razoável possibilidade de obter-se a mesma resposta na avaliação de dois ou mais casos analisados nesta metodologia de pesquisa, característica de uma linha convergente de investigação. Dessa forma, foi aconselhável trabalhar com pelo menos dois casos, coletando e organizando dados oriundos de múltiplas fontes.

Os estudos de casos propostos para este trabalho são:

1. O desabastecimento da benzilpenicilina e o aumento nos casos de sífilis:

Pretendeu-se, com este caso, discutir o papel do Estado na disponibilização de medicamentos, assim como as consequências de sua não realização, principalmente tratando-se de medicamentos críticos para a saúde pública, como alguns antibacterianos, neste caso a benzilpenicilina. Além disso, pretendeu-se também apontar a criticidade dos episódios de tratamentos incompletos, suspensos ou não realizados, devido ao fato retratado de impactar na propagação da resistência bacteriana, causando tratamentos prejudicados e muitas vezes ineficazes.

Como atores morais envolvidos neste caso, têm-se o Estado e os profissionais da saúde, responsáveis diretos pela provisão de medicamentos em unidades de saúde, sua compra, seu planejamento e fornecimento.

2. A utilização de antibacterianos e o aumento da resistência bacteriana em ambientes hospitalares:

Com este caso, esperou-se enfatizar a necessidade do controle e prevenção das infecções hospitalares, e ainda a necessidade do trabalho em conjunto para assegurar o uso racional de medicamentos, principalmente por parte dos pacientes e profissionais da saúde, além de assegurar que, por parte do Estado, medidas preventivas para não propagação dos agentes infecciosos sejam tomadas, através de políticas públicas de alcance nacional, principalmente em ambientes hospitalares.

Referente a este caso, os atores moralmente envolvidos são o Estado, os profissionais da saúde e, também, os pacientes hospitalares. No hospital acontece pressão seletiva dos micro-organismos pelo uso de antimicrobianos – além disso, os pacientes estão imunodeprimidos. Assim, funcionam como verdadeiros 'repositórios' de cepas resistentes, situação que piora devido ao uso não racional de medicamentos e falta de medidas para o controle da infecção.

3. A resistência aos medicamentos antituberculosos e o difícil controle da tuberculose:

A tuberculose tem se mostrado uma doença grave e de difícil tratamento, apesar da disponibilização gratuita de medicamentos por parte do Estado, em suas unidades de saúde credenciadas. Diante disso, pretendeu-se com este caso ressaltar a real

necessidade de políticas que garantam o efetivo controle da doença e sua propagação, além da devida atenção e, principalmente, devida conscientização aos pacientes que carecem de tratamento e do devido respeito aos direitos da população, que se expões muitas vezes aos riscos de contaminação.

Por último, referente a este caso, os atores morais envolvidos são o Estado, os profissionais da saúde, os pacientes diagnosticados com tuberculose e, bem como, a população saudável, que incessantemente sofre as conseqüências dos tratamentos fracassados dos pacientes portadores de tuberculose, que, por vezes, trata-se de tuberculose resistente.

Para os estudos de casos listados acima, foram utilizados, como fonte de informação e de busca, artigos científicos indexados e também dados, matérias e reportagens publicados na internet, devidamente analisados e referenciados. Para cada caso foi feita busca bibliográfica específica nas mesmas bases já elencadas para a revisão inicial. Nesta etapa as palavras de busca foram: "*syphillis*" e "*benzylpenicillin*", "*hospital infection*", "*nosocomial infection*", "*tuberculosis*", "*antituberculosis drug*" "*DOTS*" (e seus congêneres em português), isolados ou em combinação, utilizando os conectores booleanos AND e OR. Também não foram utilizados filtros temporais.

Em cima dos casos apresentados, foram elencados os atores morais da problemática apresentada na introdução e desenvolvimento deste trabalho, pormenorizando os fatos através de discussões técnicas e bioéticas. Para a finalidade deste trabalho, atores morais são definidos como os entes que possuem responsabilidade moral, possuindo uma parcela de compromisso ético em situações específicas (MONTEIRO *et al*, 2005)

Foram apresentadas e discutidas questões éticas e bioéticas acerca de situações cotidianas contextualizadas pelos casos estudados.

Os casos trabalhados e apresentados foram, muitas vezes, citados ao longo do desenvolvimento desta dissertação, com intuito de discutir a responsabilidade como papel de Estado, principalmente, dos profissionais da saúde e das agências reguladoras, entre outros, no controle e utilização racional dos antimicrobianos, sinalizando o impacto causado pela resistência bacteriana. Os casos foram estudados e analisados sob a luz da Bioética da Proteção, visando reconhecer o real papel do Estado em proporcionar qualidade de vida aos indivíduos e comunidades, garantindo a proteção e a

cobertura à saúde, além do acesso aos serviços prestados nesse âmbito, para isso, implementando políticas eficazes de saúde.

Alinhando com o referencial teórico deste trabalho, a Bioética da Proteção, segundo Schramm (2002), faz-se uso de uma ferramenta abrangente, envolvendo teoria e prática, capaz de reconhecer situações em que haja conflitos morais, capaz de propor soluções efetivas e, principalmente, de proteger a sociedade e os indivíduos vulnerados. Sendo assim, como descritos acima, os casos estudados e analisados a seguir trazem essa discussão e demonstram a aplicação da Bioética da Proteção, como ética aplicada e como ferramenta crítica para elucidar as importantes questões morais ligadas ao aumento desenfreado dos casos de resistência bacteriana.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

O autor desta dissertação declara não haver conflitos de interesse com o trabalho proposto. A dissertação é parte integrante do curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), sem possuir vínculos com centros de pesquisas, hospitais, laboratórios farmacêuticos ou agência reguladoras. O trabalho não envolve pesquisa com seres humanos, constituindo-se em elaboração teórica sobre fatos científicos e informações da literatura científica, além do estudo de casos.

6 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

6.1 O DESABASTECIMENTO DA BENZILPENICILINA E O AUMENTO NOS CASOS DE SÍFILIS

Introdução

A sífilis é uma infecção bacteriana de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. É causada pelo *T. pallidum*, uma bactéria Gram-negativa do grupo das espiroquetas, descoberta em 1905. De acordo com "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis", publicado pelo Ministério da Saúde em 2015, a penicilina (ou benzilpenicilina) é o medicamento de primeira escolha para o tratamento da sífilis, e é o único com evidência científica para evitar a sífilis congênita, devendo ser administrada em todas as unidades básicas de saúde, conforme a portaria de Ministério da Saúde nº 3.161 de 27 de dezembro de 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Apesar de ter diagnóstico simples e tratamento eficaz na maioria das vezes, quando realizado corretamente e de forma completa, a sífilis ainda causa muitas preocupações, principalmente em países pobres e/ou em desenvolvimento, onde o risco de transmissão vertical pode variar de 30% a 100% (BROSO, 2013).

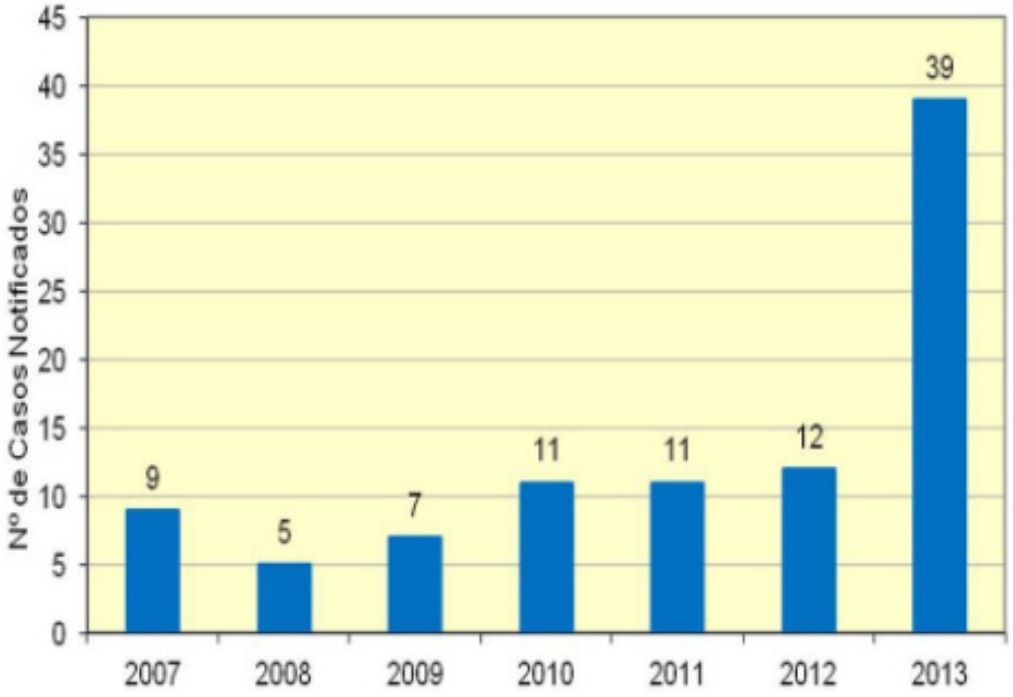
De acordo com o protocolo terapêutico citado, concentrações do medicamento em torno de 0,018 mg/L são suficientes e devem ser mantidas por, pelo menos, 7 a 10 dias para sífilis recente, e por duração mais longa na sífilis tardia. No entanto, quando o tratamento não ocorre no primeiro ano de latência, ou ocorre sem sucesso, a infecção não mais é eliminada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2016, publicado pelo Ministério da Saúde, a sífilis adquirida teve um aumento de 32,7%, a sífilis em gestantes 20,9%, e a sífilis congênita de 19%, no período entre os anos de 2014 e 2015. No período de 2010 a 2016, foi registrado um total de 227.663 casos de sífilis adquirida no Brasil. Apenas em 2015, o número total de casos de sífilis adquirida notificados foi de 65.878. Já em gestantes, também no ano de 2015, a taxa de detecção foi de 11,2 casos de sífilis em gestantes a cada 1.000 nascidos vivos, considerando o total de 33.365 casos da doença nessa população. Com relação à sífilis congênita, em bebês, em 2015,

foram notificados 19.228 casos da doença, uma taxa de incidência de 6,5 por 1.000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

De acordo com a figura abaixo, percebe-se o crescimento exponencial apresentado pelo aumento das notificações de casos de sífilis congênita apenas na cidade de Florianópolis/SC, o que, de acordo com o Conselho Regional de Enfermagem de Santa Catarina - COREN/SC, é representativo para todo o país, que mantém proporcionalmente o aumento destes índices (COREN/SC, 2013):

Figura 4: Casos notificados de sífilis congênita, de 2007 a 2013, para a cidade de Florianópolis/SC.



Fonte: Conselho Regional de Enfermagem de Santa Catarina - COREN/SC, 2013. Disponível em: http://www.corensc.gov.br/2013/11/28/alerta-epidemiologico-aumentam-casos-de-sifilis-congenita-em-florianopolis/.

A sífilis congênita é causada pela disseminação do agente infeccioso oriundo da gestante infectada não-tratada ou inadequadamente tratada para o bebê, por via placentária. Os casos de sífilis em gestantes são preocupantes, portanto, por causar a sífilis congênita, podendo afetar as condições de saúde do neonato, causando graves

sequelas, má-formação fetal ou até mesmo o óbito do bebê (BROSO, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O caso

Canais de comunicação vinculados ao Ministério da Saúde, recentemente, alertaram sobre a situação da dispensação de benzilpenicilina no Brasil nos últimos semestres, afetada pela escassez de matéria-prima para a produção do medicamento em nível mundial, conforme relatado pelo próprio Ministério da Saúde, ANVISA e até mesmo pelos laboratórios farmacêuticos responsáveis pela produção nacional do produto. Conforme os esclarecimentos da Nota Técnica publicada pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, em 2015, era de conhecimento geral a falta deste medicamento em nível nacional, havendo grande dificuldade para sua aquisição (NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2015, SES-SP).

O desabastecimento não atingiu apenas o Sistema Único de Saúde, mas também as redes privadas, onde ainda se encontram alguns pacientes acometidos pela doença e que são lá atendidos (BROSO, 2013; NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2015, SES-SP).

As secretarias estaduais de saúde objetivaram, então, apresentar uma priorização do uso da benzilpenicilina nas situações de desabastecimento deste insumo, fornecendo tratamento aos recém-nascidos e às gestantes com sífilis. Nestes casos, o tratamento para as gestantes se justificou pelo fato da benzilpenicilina ser o único medicamento que atravessa a barreira placentária e evitar, dessa forma, a sífilis congênita. Para tratamento dos demais pacientes, foram recomendadas outras terapias, como doxiciclina 100 mg por via oral ou ceftriaxona 2 g por via intravenosa (BROSO, 2013; NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2015, SES-SP).

Desta forma, crianças, homens e mulheres não grávidas ficaram sujeitos a receber terapias alternativas para o tratamento da sífilis, havendo possibilidade real de falhas terapêuticas ou ineficácia farmacológica total, uma vez que são fármacos menos eficazes e carecem de maior acompanhamento. Adicionalmente, tais pacientes ainda correram o risco de se expor à resistência bacteriana, uma vez que não estariam fazendo uso do medicamento indicado como padrão de tratamento (NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2015, SES-SP; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b; HICKS, 2016).

De acordo com o departamento de DST, AIDS e Hepatite Virais do Ministério da Saúde, o Brasil enfrentou um aumento na incidência de sífilis em mulheres grávidas desde 2013, junto ao grave desabastecimento da benzilpenicilina. Embora a falta do medicamento possa não ser a única causa direta do aumento nos casos de sífilis, o desabastecimento da benzilpenicilina contribuiu muito para o agravamento da doença e nos casos de óbito por sífilis congênita no país. Segundo o Ministério da Saúde, na ocasião, entre 2013 e 2014, 41% dos estados já estavam com estoque zero do produto e cerca de 60% já haviam relatado algum tipo de desabastecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b; AGÊNCIA CÂMARA, 2015).

Emergencialmente, então, a priorização proposta para a dispensação de benzilpenicilina teve como finalidade conter a infecção por sífilis nas populações mais vulneráveis e manter o abastecimento estável deste medicamento nas unidades de saúde, públicas e privadas. Esta situação possibilitou o tratamento de alguns e o não tratamento de outros. Entretanto, medidas como a diminuição da dose ou do tempo de tratamento dos pacientes com sífilis pode ter causado aumento da resistência bacteriana e seleção de cepas resistentes de *T. pallidum*, além da chance real de uma terapia sem sucesso (HICKS, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde (2016), aproximadamente 60% dos estados brasileiros apresentaram falta do medicamento no início de 2016. Como tentativa de solucionar o problema e mitigar as conseqüências, o governo federal trabalhou na aquisição do medicamento para assegurar sua distribuição em nível nacional. Já a ANVISA, como medica emergencial para suprir a falta de tratamento nas unidades de saúde, dispensou o registro de algumas matérias-prima para a produção da benzilpenicilina.

Discussão

De acordo com o Conselho Federal de Medicina - CFM (2017), o desabastecimento da penicilina, utilizada como primeira escolha para a sífilis adquirida e sífilis congênita, certamente levou à instalação de uma epidemia de sífilis no Brasil.

Houve falha nas medidas definitivas para controle do estoque, principalmente por se tratar de medicamento essencial, que é utilizado em doença prevalente com alta demanda no Sistema Único de Saúde, e, neste caso, com poucas opções terapêuticas disponíveis, como mostrado. Tais medidas vão desde a garantia da compra do

medicamento, assegurando a produção do mesmo por laboratórios farmacêuticos públicos ou privados, até a devida priorização do estoque em situações emergenciais e de crise (DUTRA, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2015).

Baseado no que o Ministério da Saúde preconiza e vem harmonizando como boas práticas para o uso da benzilpenicilina no tratamento da sífilis, diante o seu desabastecimento no mercado farmacêutico brasileiro, algumas questões éticas que impactam a saúde pública podem ser levantadas: primeiro, se a priorização realizada para dispensação do medicamento entre os pacientes está sendo conduzida de forma prudente e de forma que atenda às reais necessidades da população vulnerada, frente ao quadro de sífilis (HICKS, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Adicionalmente, levanta-se a questão da existência de uma produção ativa e constante de antibacterianos como a benzilpenicilina, bem como de suas matérias-primas, entre as indústrias farmacêuticas e farmoquímicas no Brasil, principalmente para doenças infecciosas de alta morbidade e mortalidade com resistência bacteriana conhecida, uma vez que se trata de um problema de saúde pública de abrangência coletiva e nacional; levanta-se, ainda, a questão da utilização de laboratórios farmacêuticos públicos para a produção destes medicamentos, já que vêm se enquadrando como medicamentos essenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015c; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Por último, destaca-se também como uma questão ética importante, o possível uso não racional da benzilpenicilina, junto à sua prescrição e dispensação não racionais, uma vez que o tratamento para sífilis somente será adequado quando estiver de acordo com o estágio da doença, sendo documentado e realizado integralmente, quando realizado até 30 dias antes do parto, para prevenção de transmissão vertical, e quando houver o devido tratamento concomitante do parceiro com diagnóstico de sífilis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015c).

É possível que, no caso apresentado, em função da falta, tenha havido tratamento inadequado, menor ou mais curto. Além disso, a priorização de alguns doentes pode ter levado ao aparecimento de cepas resistentes (HICKS, 2016).

De forma geral, este caso retrata a necessidade de uma assistência farmacêutica responsável, executada de forma contínua e satisfatória por parte dos profissionais farmacêuticos, durante todo o processo de seleção e aquisição de medicamentos, além de um planejamento coerente para o fornecimento do medicamento por parte das secretarias de saúde e unidades de saúde, com intermédio do Estado e entes reguladores

das três esferas. Este caso retrata, ainda, como a falta de um único medicamento impacta diretamente no agravamento das doenças, principalmente quando pode desencadear mecanismos de resistência entre os patógenos, o que torna o problema ainda mais grave e crítico, envolvendo mais co-responsáveis e gerando mais consequências para a saúde (DUTRA, 2015).

Por fim, mas não menos importante, retrata-se como o Estado deve enfrentar as questões apresentadas, onde, por meio do seu poder de compra, em aquisições centralizadas por consórcios públicos, por exemplo, poderia controlar a garantia da compra, com melhores preços e maior facilitação. Adicionalmente, ainda sobre as ações do Estado, dever-se-ia fazer proveito dos laboratórios públicos oficiais, que estão capacitados para produzir medicamentos, para assegurar a produção de certos fármacos (DUTRA, 2015).

De acordo com Schramm (2005), referente às situações em que há desabastecimento de medicamentos importantes para o tratamento de infecções e imprescindíveis para o controle e manejo da resistência bacteriana, e, claro, baseado no princípio de proteção por parte do Estado, as secretarias de saúde e profissionais da saúde, além de toda a gestão das redes de atenção à saúde, deveriam, como provedores de medicamentos, trabalhar incansavelmente e de forma preventiva para que situações como esta não ocorra de forma descontrolada e brusca, já que é o Estado o responsável pelo controle sanitário e proteção da população.

O recente desabastecimento de benzilpenicilina no mercado farmacêutico torna uma grande parcela da população brasileira vulnerada, estando completamente afetada e ficando sujeita ao risco de não mais obter eficácia no tratamento e controle de seu quadro clínico, chegando até mesmo a uma condição de doença intratável ou incurável, além, claro, de contribuir negativamente para o desencadeamento da resistência bacteriana e riscos de transmitir um micro-organismo multi-resistente a outros indivíduos sadios ou, até mesmo, a populações inteiras. Segundo Broso (2013), por haver pacientes diagnosticados com sífilis em unidades de saúde públicas e privadas, comprova-se que é uma doença passível de acometer qualquer indivíduo, independente da classe social.

O Estado, para proteger a população, deveria assegurar fortemente que a produção, bem como o processo de aquisição de medicamentos essenciais, funcione efetivamente e, antes disso, que o mercado de medicamentos não se desabasteça de forma tão brusca e inconseqüente. Os casos de sífilis ilustram, dessa forma, sendo uma

doença sexualmente transmissível e que acomete uma população vulnerada, o importante papel que o Estado exerce, como agente moral, para provimento de medicamentos e controle sanitário e social, além da prevenção de doenças (SCHRAMM, 2008; BOY E SCHRAMM, 2009).

6.2 A UTILIZAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS E O AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM AMBIENTES HOSPITALARES

Introdução

De acordo com Albuquerque (2007), a infecção hospitalar é toda complicação infecciosa decorrente da assistência prestada em serviços de saúde, sendo adquirida durante ou após a hospitalização, podendo se relacionar com a internação ou até mesmo qualquer procedimento hospitalar. Ainda de acordo com a autora acima, quanto maior a complexidade da assistência prestada, seja por profissionais da saúde ou não, maior o risco para a que se contamine com algum agente infeccioso.

Segundo Ferraz (2016), pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são mais suscetíveis à infecção hospitalar, principalmente devido aos procedimentos invasivos e terapia antibacteriana, requeridos pela situação clínica em que se encontram. A terapia antibacteriana fracassada pode levar a um quadro de infecção hospitalar, bem como infecções reincidentes levam também aos mecanismos de resistência.

As infecções hospitalares se apresentam como um importante risco sanitário da atualidade, não apenas por levar a doenças graves e de difícil tratamento, causando o aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mas por proporcionar a seleção de cepas bacterianas resistentes, reduzindo o número de medicamentos eficazes disponíveis (ALBUQUERQUE, 2007; FERRAZ, 2016).

O impacto das bactérias resistentes no meio hospitalar, junto ao uso indiscriminado de antibacterianos, é um problema mundial, já que não há nenhum hospital no mundo sem índices de infecções hospitalares. Tal problemática tem se intensificado e novas medidas para o controle da infecção hospitalar têm sido necessárias; a lavagem das mãos, medida epidemiológica de grande sucesso nos hospitais desde sua implementação, já não é suficiente para o controle das infecções hospitalares. Há políticas de conscientização para a necessidade do uso racional de

medicamentos, como sugestão de medida para solucionar a emergente questão das bactérias resistentes, principalmente em ambientes hospitalares (FREITAS, 2000; SANTOS DE QUEIROZ, 2004).

O Caso

A terapia com medicamentos, em especial com antibacterianos, cresceu consideravelmente em todo o mundo nos últimos anos, proporcionando evidências reais de que passamos por um processo de “farmaceuticalização”, conforme defendido por Busfield (2014) como "o processo pelo qual as condições sociais, comportamentais ou corporais são tratadas ou consideradas necessitadas de tratamento medicamentoso por médicos".

A “farmaceuticalização” é o exemplo claro do que pode levar ao uso excessivo de medicamentos. O fruto mais conhecido desta problemática, tratando-se dos antibacterianos, é a resistência bacteriana, levando aos altos índices de falhas terapêuticas e ineficácia farmacológica. Estes fundamentos ferem o que vem se lutando e defendendo como uso racional de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; BUSFIELD, 2014).

O direito dos médicos de prescrever novos medicamentos, mesmo havendo algum outro medicamento já comercializado ou selecionado, muitas vezes com melhor custo-benefício ou até mesmo classificado como medicamento referência, vem causando um aumento da resistência aos medicamentos pertencentes a várias classes, de forma geral, uma vez que o fato de substituir uma terapia já eficaz por outra de amplo espectro pode favorecer os mecanismos já apresentados para desenvolvimento da resistência bacteriana (BUSFIELD, 2014).

Vale lembrar que o uso de medicamentos novos não necessariamente está relacionado a uma nova entidade molecular, podendo tratar-se de um análogo, que não expressa um novo mecanismo de ação e, portanto, não irá vencer os mecanismos de resistência bacteriana (COATES *et al*., 2011).

Da mesma forma, ainda sobre o direito de prescrição dos médicos e as prescrições não racionais, o uso de uma sub ou superdosagem, ao invés da dose terapêutica usual, também acarreta os mesmos mecanismos. Tudo isso, como elucidado, contraria a proposta do uso racional de medicamentos, tornando sua utilização

indiscriminada e imprudente (WANNMACHER, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016b).

Segundo Busfield (2014), baseando, entre outros, nas discussões da OMS sobre uso racional, haveria cinco tipos de uso inapropriado de medicamentos muito comuns na prática clínica: a) não utilizar o medicamento que é clinicamente necessário; b) utilizar um medicamento que não é eficaz para a condição que se trata; c) utilizar um medicamento para o qual não há indicação clínica apropriada; d) utilizar o medicamento correto, porém na posologia errada; e e) utilizar um medicamento caro, sendo que o medicamento mais barato apresenta eficácia equivalente.

Estudos mostram que as infecções hospitalares podem aumentar o tempo de permanência de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva em 8 dias e o tempo de hospitalização por até 14 dias. Além disso, dados mostram que a taxa de mortalidade nestes casos pode chegar a 35% (FREITAS, 2000; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016c).

Segundo dados levantados pelo Ministério da Saúde, no Brasil a taxa de infecção hospitalar é de 15%, sendo muito maior que em países da Europa e América do Norte, onde os índices não ultrapassam 10%; o índice máximo objetivado pela OMS é 5%. Os casos de infecções hospitalares trazem riscos significativos à saúde não só dos pacientes, mas também de seus familiares e dos funcionários dos hospitais. Dados mostram que as doenças infecciosas matam entre 17 e 20 milhões de pessoas por ano no mundo e ainda que cerca de 10 milhões de pessoas adquirem infecções hospitalares em algum momento, onde, neste universo, quase 300 mil morrem (FREITAS, 2000; SANTOS DE QUEIROZ, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016c).

Pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz - IOC/FIOCRUZ mostram que o mecanismo da infecção hospitalar é traduzido pela resistência bacteriana a medicamentos, sendo também a condição clínica do paciente, a falta de vigilância epidemiológica adequada e o uso indevido de antibacterianos algumas das causas envolvidas. Os medicamentos disponíveis para tratamento das infecções hospitalares, devido ao aumento da resistência bacteriana, têm alto custo, além de não mais possuírem eficácia contra todos os micro-organismos (FREITAS, 2000; INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2010).

As infecções relacionadas à assistência à saúde no ambiente hospitalar, como apresentado, ocupam um importante lugar no *ranking* de causas de mortes em todo o

mundo, estando, juntamente à resistência bacteriana, sempre em ápice, devendo ser contextualizada, discutida e combatida por todos (ALBUQUERQUE, 2007).

Discussão

Os profissionais da saúde têm importante papel no controle das infecções hospitalares, devendo, entre outras ações cabíveis, propor procedimentos para reverter o grave problema do uso indiscriminado e não racional de antibacterianos, o que tem provocado uma seleção de bactérias resistentes no ambiente hospitalar, tornando-as, irreversivelmente, multirresistentes e não mais suscetíveis aos medicamentos disponíveis (FREITAS, 2000; SANTOS DE QUEIROZ, 2004).

Além de orientar o uso correto dos medicamentos, através de recomendações e acompanhamento dos pacientes, os profissionais da saúde devem assegurar uma prescrição racional e uma dispensação responsável, analisando questões que impactam nos mecanismos da resistência (BUSFIELD, 2014).

Ressalta-se a importância de apresentar políticas que assegurem o uso racional de antibacterianos não apenas para profissionais da saúde; muitas vezes os pacientes são responsáveis pelo uso indiscriminado dos medicamentos, sobretudo quando realiza tratamento antibacteriano em casa, fora do ambiente hospitalar. Nestes casos, a terapia com medicamentos orais é mais propícia à ocorrência de falhas, já que, pela facilidade de uso, ajudam a disseminar a resistência. Portanto, pacientes que não utilizam medicamentos de forma racional são carreadores de micro-organismos resistentes (BUSFIELD, 2014).

De acordo com estudos da OMS, as bactérias são as principais causas de infecções hospitalares no mundo, sendo a quarta causa de mortes, atrás apenas das doenças cardiovasculares, câncer e violência, índice que vem mudando a cada ano (FREITAS, 2000; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016b).

Como já discutido neste trabalho, as mudanças no campo da regulamentação brasileira para prevenção do desenvolvimento e perpetuação da resistência bacteriana foram iniciadas antes mesmo da criação da nossa agência nacional de vigilância sanitária, quando foi publicada uma regulamentação para a constituição de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em todos os estabelecimentos prestadores de serviços de saúde (Portarias do Ministério da Saúde nº 196, de 24 de junho de 1983, e nº

2616, de 12 de maio de 1998), além da elaboração de medidas para uma política nacional de uso de antimicrobianos.

A criação das CCIH em todo o país foi de extrema importância, uma vez que as ações básicas (como, por exemplo, o ato de lavar as mãos) não mais surtiam efeito e não impediam a contaminação entre os indivíduos no meio hospitalar, evitando, assim, as infecções hospitalares. O ato de lavar as mãos foi, por muitos e muitos anos, não apenas uma medida de higiene, mas uma estratégia epidemiológica preventiva de sucesso para o quadro de infecções presente nos hospitais de todo o mundo. Porém, com o passar dos anos e desenvolvimento de bactérias ainda mais resistentes, foram necessárias medidas mais eficazes, que controlassem de fato as infecções dentro e fora dos hospitais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

A preservação dos antibacterianos e sua eficácia, utilizando-os de maneira prudente, responsável e racional, estrutura uma importante questão bioética envolvida no aumento dos casos de resistência bacteriana e consequente agravo dos quadros de infecções hospitalares, já que, além de causar inúmeros danos à saúde pública, por causar infecções com potencial de serem intratáveis, trás prejuízos financeiros para os hospitais e sistemas de saúde, públicos e/ou privados, por envolver aumento no período de internação e maiores gastos com prevenção, terapia e recuperação, além do tratamento de sequelas (FREITAS, 2000; SANTOS DE QUEIROZ, 2004).

O consumo de medicamentos em ambientes hospitalares deve ser rigorosamente monitorado, a fim de refletir o paradigma da antibioticoterapia com objetivo de prevenir a resistência e as infecções bacterianas. Dessa forma, políticas que assegurem o controle das infecções hospitalares são de suma importância, e devem ser trabalhadas urgentemente pelo Estado, conjuntamente com profissionais da saúde, como princípio da proteção e de sua responsabilidade social, uma vez que todos devem ser resguardados dos riscos de contaminação (SCHRAMM, 2008; BOY E SCHRAMM, 2009).

Baseado na bioética da proteção (SCHRAMM E KOTTOW, 2001), o Estado deveria, frente a suas obrigações sanitárias para proteção da população, proporcionar políticas que eduquem quanto ao uso racional de antibacterianos por parte dos profissionais da saúde, mas, também, por parte dos pacientes, que muitas vezes fazem uso indiscriminado dos medicamentos fora do ambiente hospitalar, não medindo conseqüências e carreando micro-organismos resistentes.

Além disso, uma vez que o Estado é responsável por proporcionar e assegurar qualidade de vida, além de garantir a devida cobertura universal à saúde por todos os cidadãos, deve-se trabalhar medidas epidemiológicas que tratem as infecções hospitalares, disponibilizando medicamentos eficazes e em quantidade suficiente, oriente pacientes e capacite profissionais da saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004; BOY E SCHRAMM, 2009).

Outra importante questão bioética que deve ser intensamente discutida, visto que representa um dilema ético real, atual e recorrente, é a possibilidade de tratar pacientes hospitalizados em fim de vida. Isto porque são pacientes que possuem doenças consideradas 'intratáveis', isto é, muitas vezes incuráveis, com quadro clínico grave. Esses indivíduos são mais suscetíveis a contrair ou transmitir alguma infecção hospitalar multirresistente (ALBUQUERQUE, 2007).

Até que ponto se proceder com o tratamento destes indivíduos com medicamentos antibacterianos eficazes, sabendo do risco de aumentar ainda mais o índice de resistência bacteriana, além da provável circunstância de ser em vão, não restabelecendo sua saúde, apenas prolongando a doença, sem mensurar o sofrimento? Segundo Albuquerque (2007), esta atitude é questionável, visto que estes pacientes vivem, mesmo que por pouco tempo, como vetores de micro-organismos resistentes, havendo claro prolongamento de seu sofrimento, além, principalmente, de oferecer sério risco aos demais indivíduos, em nível global e coletivo, uma vez que a resistência afeta a todos.

Seria o Estado, como órgão regulador, responsável por esta intermediação? Entendendo que estes pacientes estariam, de fato, sendo vetores de micro-organismos resistentes capazes de causar novas e, possivelmente, intratáveis infecções, o Estado, como ente responsável pelo controle sanitário, deve proteger a população, resguardando e assegurando que haja medicamentos eficazes para todos (SCHRAMM, 2005; ALBUQUERQUE, 2017).

Esse debate deve ser feito, pois é de suma importância que esta questão seja alinhada aos serviços de saúde, envolvendo uma comissão de bioética clínica. A comissão de bioética clínica é imprescindível para atuar na mediação de conflitos e dilemas morais que envolvem as discussões e o relacionamento entre profissionais da saúde, pacientes e, algumas vezes, seus familiares. Além disso, é importante que este debate esteja em conformidade com protocolos padronizados para o devido manejo de infecções hospitalares (SCHRAMM, 2005).

O Estado deve proteger a autonomia dos pacientes em fim de vida e de seus familiares que, quase sempre, almejam um prolongamento da vida, talvez de dias ou semanas. Baseado na bioética da proteção e no princípio da proteção dos vulnerados, no entanto, o Estado deverá garantir a proteção de toda a população que, potencialmente, sofrerá os riscos das infecções multirresistentes e da inexistência de antibacterianos eficazes, já que vivemos diretamente afetados pelos riscos das infecções hospitalares e da resistência bacteriana não resolvida (SCHRAMM E KOTTOW, 2001; SCHRAMM, 2005).

Estas são algumas questões norteadoras que delineiam discussões bioéticas acerca do tema das infecções hospitalares e o aumento considerável da resistência bacteriana a medicamentos, até então, eficazes.

6.3 A RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS E O DIFÍCIL CONTROLE DA TUBERCULOSE

Introdução

Perdendo apenas para a AIDS, a tuberculose foi por muito tempo a segunda maior causa de mortes por um único agente infeccioso no mundo e os países em desenvolvimento sediavam 95% das infecções (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012). No entanto, pela primeira vez, os casos de tuberculose pareaam com a AIDS em número de óbitos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2015) em seu relatório global sobre a tuberculose, 1,1 milhões de pessoas morreram com a doença em 2014 em todo o mundo; no mesmo período, morreram com AIDS 1,2 milhões de pessoas, incluindo 400 mil casos de pacientes que contraíram as duas infecções.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2016), 10,4 milhões de pessoas tiveram tuberculose em 2015, das quais 1,8 milhões morreram. Na última década, 22 países concentraram 80% da carga mundial da doença, onde a coinfecção com o HIV, a tuberculose multirresistente e os grupos vulneráveis se tornaram as principais preocupações globais. Ligada às condições insalubres de moradia, a tuberculose, como doença oportunista, predomina com o maior risco de exposição entre a população mais pobres e, consequentemente, nos países em desenvolvimento. No Brasil, apenas no ano de 2015, foram registrados aproximadamente 70 mil novos casos.

Assustadoramente, a taxa de abandono to tratamento está acima dos 10% dos casos, comprometendo os sistemas de assistência e a saúde global da população.

Apesar de ser uma doença com cura conhecida, o aparecimento de bactérias multirresistentes aos antibacterianos disponíveis atualmente no mercado tem alertado os profissionais de saúde, as agências reguladoras e a Organização Mundial de Saúde (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012).

Causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, a tuberculose é uma doença infecciosa crônica que acomete as populações há milênios. Nos países em desenvolvimento a tuberculose ainda se mantém como um grave problema de saúde pública e, recentemente, vem ressurgindo em várias partes do mundo, sendo listadas a epidemia da AIDS e a resistência aos medicamentos antituberculosos como as principais causas de agravos a saúde. Com predominância ambulatorial e duração mínima de seis meses, o tratamento para a tuberculose consiste, basicamente, na administração diária de medicamentos e no acompanhamento clínico dos pacientes (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012).

Segundo a PINET (2001), a forma mais adequada para o êxito terapêutico é a utilização da estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment, Short-Course*), a qual, dentre outras práticas, inclui a recomendação de observação direta do paciente durante a ingestão dos medicamentos. De acordo com Latrilha (2014), a estratégia DOTS é uma importante técnica para diminuição no abandono do tratamento para tuberculose e para aumento das taxas de cura da doença.

O Caso

A medida mais eficaz contra a tuberculose até então, a terapia farmacológica utilizada há décadas, já não se mostra como uma solução efetiva para a doença, devido, principalmente, aos casos de resistência bacteriana a estes fármacos. Estudos clínicos para testar a combinação entre diversos fármacos com potencial terapêutico para a doença têm sido realizados, mas, devido a empecilhos diversos, como já discutido, o combate à doença vem enfrentando dificuldades. A falta de interesse das indústrias farmacêuticas em produzir novos medicamentos, o pequeno índice de pesquisas básicas realizadas neste campo, a eficácia reduzida de políticas para o controle e uso racional de medicamentos antibacterianos e a baixa adesão ao tratamento entre os pacientes e participantes de pesquisas, possivelmente resultante de uma relação médico-paciente

não efetiva, têm dificultado os estudos clínicos propostos (CAMPOS, 1999; REX *et al*., 2013; SCANNELL, 2014).

Outro grave empecilho ao sucesso do tratamento é a oposição, por parte dos pacientes, em se praticar a terapia através do método DOTS, o que agrava muitas vezes sua condição clínica, podendo também favorecer o aumento da resistência, designando um quadro de tuberculose multirresistente. A oposição, muitas vezes, se deve à resistência em comparecer em unidades de saúde para receber o medicamento ou em participar de estudos clínicos; justifica-se, entretanto, pelo fato da terapia DOTS limitar a autonomia destes pacientes, que carecem de informação técnica para optar ou não pelo tratamento, além da falta de orientação por parte de profissionais da saúde (CAMPOS, 1999; ROZMAN, 2007).

A doença infecciosa que mais tem chamado a atenção por suas conseqüências na saúde pública tem sido a tuberculose, como dito, principalmente em relação à resistência aos antibacterianos disponíveis, já que algumas cepas multirresistentes do bacilo causador da doença requerem terapia cada vez mais prolongada, com medicamentos menos eficazes e, muitas vezes, mais tóxicos (GALÁN MONTEMAYOR *et al*., 2014).

A OMS estima que entre os anos de 2002 e 2020, aproximadamente, 1 bilhão de pessoas sejam infectadas com tuberculose, com mais de 150 milhões de doentes e 36 milhões de óbitos. Desde a década de 80 que há indícios de aumento nos índices de infecção pelo patógeno causador da tuberculose. A infecção é fruto da deterioração das medidas preventivas e corretivas para o controle da doença e do patógeno, sobretudo com relação ao uso não racional de medicamentos e consequente favorecimento à resistência bacteriana, juntamente à falta de novos candidatos a fármacos, importante ponto já discutido anteriormente. Além da questão da resistência aos poucos medicamentos disponíveis atualmente no mercado, a característica da doença ser altamente contagiosa impede seu controle nas unidades de saúde, seja em nível individual ou coletivo (CAMPOS, 1999; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002; ROZMAN, 2007).

Desde 2007 a *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) tem chamado a atenção para o aparecimento da tuberculose em alguns países europeus, como Grécia e Espanha, algumas vezes fortemente relacionada ao aumento do processo de imigração e crise econômica persistente, o que impacta direta e indiretamente nos sistemas de saúde e controle de epidemias. Exemplo disso é

que, em 2008, entre 20 e 40% dos novos casos de tuberculose foram diagnosticados em população estrangeira que residia no país, o que se torna um agravante social muito importante e de impacto global (GALÁN MONTEMAYOR *et al*., 2014).

De acordo com um estudo realizado por Rozman (2007), a prevalência de resistência aos medicamentos antituberculosos é de 18,9%, índice não diferente de inúmeros estudos publicados na literatura, segundo o autor.

Pesquisadores do Centro de Pesquisas René Rachou - CPqRR (2017), preocupados com a rápida velocidade em que as bactérias se tornam resistentes aos medicamentos antituberculosos disponíveis e sob a demanda OMS de iniciar estudos para o desenvolvimento de novos medicamentos para enfrentar a tuberculose, confiam na bioinformática para obter o real entendimento e compreensão aprofundada a respeito das alterações que carreiam os processos de resistência, identificando quais tem relação com o efeito dos medicamentos e quais reações provocam no organismo do paciente, de forma a propor tratamentos cada vez mais personalizados. Dados da mesma pesquisa apontam que o intervalo entre a suspeita e a confirmação de ineficácia do tratamento antituberculoso é um dos principais desafios para vencer a tuberculose multirresistente. Dessa forma, garantir um diagnóstico precoce e assegurar um tratamento certeiro é fundamental para sucesso da cura da doença. O resultado computacional em parceria com as pesquisas biomédicas, através da bioinformática, irá propor melhores tratamentos e identificar novos alvos para o desenvolvimento de fármacos potentes.

Discussão

Tratando-se de uma importante doença e complexo quadro clínico que ainda se mostra prevalente em pleno século 21, políticas públicas que determinem e garantam o uso racional de medicamentos antituberculosos deveriam ser postas em prática imediatamente. Tais políticas carecem de amplo alcance, orientando os profissionais da saúde e a população em geral, uma vez que se faz necessária a divulgação dos riscos da tuberculose. Os profissionais da saúde devem trabalhar frente à promoção incansável do uso racional de medicamentos; os pacientes, juntos à população, devem se comover com a importância de um tratamento completo e bem sucedido, já que o risco da tuberculose não tratada afeta a todos (SCHRAMM, 2005; GALÁN MONTEMAYOR *et al*., 2014).

Permitir que pacientes em todo o mundo continuem morrendo por uma infecção conhecida há centenas de anos, além de expor comunidades inteiras ao risco de

contaminação por micro-organismos resistentes, não deveria ser aceito pela comunidade médica, agências reguladoras e órgãos como a Organização Mundial de Saúde. Isso destaca uma emblemática questão ética a ser imensamente discutida, uma vez que os profissionais da saúde e Estado, como agentes moralmente envolvidos, devem intervir para assegurar a resolução destes problemas, que não mais se enquadram apenas como problemas sanitários, mas sociais, de cunho demográfico (SCHRAMM, 2005; SCHRAMM, 2008).

O Estado, dispondo de seu papel protetor, de sua responsabilidade social e de suas obrigações sanitárias, deve tomar ações efetivas quanto ao tratamento da tuberculose. Além da promoção do uso racional de medicamentos antituberculosos, deve também incentivar a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias, ou realização de ensaios clínicos para associações ainda não conhecidas entre fármacos (SCHRAMM, 2005; SCHRAMM, 2008).

Além das medidas que tangem o uso de medicamentos antituberculosos, o Estado, mediante o princípio da proteção, deve ainda garantir que medicas profiláticas contra a tuberculose também sejam tomadas. Isso inclui melhorias na condição de vida dos indivíduos vulnerados, combate à miséria e falta de moradia adequada, além do acesso a serviços básicos, como serviços de saneamento e de saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002; ROZMAN, 2007).

Apesar do risco de contrair tuberculose existir em qualquer ambiente e qualquer comunidade, condições insalubres tendem majoritariamente a serem mais propícias ao contágio com pacientes infectados e proporcionar a infecção. O Estado, então, deve atuar incisivamente nessas áreas limítrofes à doença, melhorando os indicadores sociais para estes parâmetros e permitindo que todos tenham plena condição de viver com qualidade de vida. Lembrando que a Bioética da Proteção traz "*ferramentas capazes de entender, descrever e resolver conflitos de interesses entre quem tem os meios que os capacitam a viver e quem não os tem*", o Estado deve defende medidas adequadas para proteger suficientemente os envolvidos em tais conflitos de interesse, garantindo sua sobrevivência (SCHRAMM, 2005; SCHRAMM, 2008).

O método DOTS seria uma alternativa eficiente para o êxito terapêutico, como já citado, mas tal fato se mostra como importante questão bioética no campo da terapia antituberculosa. Há discussões sobre até que ponto o Estado deve, como ente regulador e responsável pela vigilância sanitária, preconizar tratamentos onde o paciente é observado diariamente durante sua terapia, o constrangendo às vezes ou até interferindo

em sua autonomia e liberdade; ou ainda, de forma contrária, até que ponto o Estado deve permitir que pacientes vivendo potencialmente como foco de contaminação e de patógenos multirresistentes não realizem o tratamento preconizado, gratuito e potencialmente efetivo (SCHRAMM, 2008; SCHRAMM, 2011).

Como já ilustrado, a utilização de antibacterianos por um indivíduo pode afetar o bem-estar de uma comunidade inteira. A necessidade para controle da resistência bacteriana é um problema que requer ação coletiva no nível global. Anomaly (2010) ressalta essa questão e defende que só um tratado internacional, bem elucidado e totalmente estruturado, poderia mitigar a situação, sendo imprescindível que essas políticas sejam executadas com pleno respeito à liberdade individual, porém juntamente à autonomia do Estado.

Segundo Mill (2002), a justificativa para o Estado exercer seu poder e centralizar ações para o combate da resistência bacteriana é minimizar riscos à população, uma vez que "o único propósito pelo qual o poder pode ser, de forma justa, exercido sobre qualquer membro de uma comunidade, contra sua vontade, é evitar danos aos outros".

O fato de muitos pacientes e participantes de pesquisas clínicas não realizarem um tratamento de excelência e não obterem sucesso na cura da tuberculose, seja por falha terapêutica, uso não racional, falta de adesão ou resistência ao método DOTS, implica diretamente em uma intervenção por parte do Estado, como ente responsável pelo controle sanitário de agravos à saúde. Além disso, pelo fato do Estado ser responsável pela promoção e recuperação da saúde da população (BOY E SCHRAMM, 2009).

Levando em consideração a alta taxa de mortalidade da tuberculose, seja pelo seu desenvolvimento intrínseco ou pela associação com outras doenças como a AIDS, somada ao grande número de tratamentos falhos, perda de adesão ao tratamento e pacientes não tratados, tem-se necessidade urgente de uma ação efetiva por parte do Estado, a fim de assegurar que estarão todos protegidos quanto ao risco da vulneração frente à tuberculose e seu patógeno multirresistente, uma vez que estamos todos diretamente afetados e diante do risco eminente de infecção (BOY E SCHRAMM, 2009).

7 **CONCLUSÃO**

Nas atuais circunstâncias da saúde pública global, diante todos os argumentos expostos, não seria suficiente pesquisar, descobrir, desenvolver e produzir novos medicamentos antibacterianos. Também se faz necessária, de forma concomitante ou até mesmo prévia, a racionalização do uso de fármacos desta classe. Além disso, a adequação das estratégias terapêuticas, por meio de prescrições e dispensação racionais, é de suma importância para a manutenção da eficácia dos tratamentos, seja individualmente ou mesmo nos ambientes hospitalares. Outro critério a ser estabelecido e procedimentado é a análise do consumo destes fármacos pela população, avaliando o acesso à terapêutica medicamentosa correta, na dose certa e com posologia adequada, a fim de garantir o uso racional dos medicamentos e evitar sua utilização indiscriminada.

Dito isso, cumpre-se o primeiro objetivo específico do trabalho, destacando a influência da prescrição, dispensação e usos não racionais de antibacterianos sobre o surgimento da resistência bacteriana e da falha terapêutica, além de discutir seus impactos para a saúde pública, no nível individual e coletivo.

É fato que, entre outras ações emergenciais, as autoridades reguladoras de diversos países, bem como a Organização Mundial de Saúde, devem continuar estimulando o desenvolvimento de novos antibacterianos. Entretanto, devem analisar com rigor os parâmetros técnicos que tenham algum impacto ético para o registro sanitário, principalmente tratando-se de fármacos capazes de combater a resistência bacteriana. Deve ser realizada análise, dentre outras, da real necessidade de incorporação de novos antibacterianos ao mercado farmacêutico e em nosso Sistema Único de Saúde, além da renovação do registro sanitário de fármacos já resistentes ou com alta taxa de resistência, frente às diversas bactérias conhecidas e quadros clínicos tratados.

Tal análise técnica deveria, então, conter uma avaliação minuciosa de critérios que impactam a saúde pública, porém, envolvendo também e especialmente, uma análise dos impactos de cunho ético.

Dando continuidade, cumpre-se o segundo e terceiro objetivos específicos do trabalho, nos quais é questionada a regulação sanitária vigente para controle e registro de antibacterianos, incluindo etapas da análise técnica da ANVISA, além de apontar questões relacionadas à provisão de medicamentos e à necessidade de incorporação de novos antibacterianos.

Fica evidente que o país carece de normas e políticas que se preocupem de fato com critérios e aspectos morais, mesmo que apenas tangendo aspectos éticos e bioéticos ligados ao uso de medicamentos, com especial atenção aos antibacterianos, à resistência bacteriana e à postura de pacientes e profissionais de saúde. Estes são entes morais co-responsáveis pelo desencadeamento de todo o processo da resistência bacteriana. Não menos importante, tais normas devem também refletir a postura do Estado, já que este é responsável direto pela proteção dos indivíduos e controle social e sanitário da população, como discutido nos casos estudados.

Faltam, ainda, requisitos estabelecidos pela agência reguladora do Brasil para o registro de novos antibacterianos e renovação do registro de antibacterianos já disponíveis no mercado. Tais requisitos devem orientar quanto à eficácia e segurança destes medicamentos, no tocante, principalmente, à viabilidade de causarem resistência bacteriana ou, até mesmo, de já serem indutores de resistência, não sendo mais, desse modo, eficazes contra algumas infecções bacterianas. Para estes casos, atualmente já existem alguns representantes. Por exemplo, alguns fármacos da classe das quinolonas, que não são mais recomendados pela OMS para o tratamento de clamídia e gonorréia, devido ao alto índice de resistência que apresentam (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016). Tal preocupação deveria ser global, partindo de todas as agências reguladoras, de todos os Estados, de todos os profissionais de saúde.

Cumpre-se comentar, ainda, o quarto objetivo específico do trabalho, uma vez que são identificados os atores moralmente envolvidos, direta ou indiretamente, com a utilização de antibacterianos e o desenvolvimento da resistência bacteriana, bem como suas responsabilidades.

Como apresentado anteriormente, a Bioética da Proteção, como corrente da Bioética e como ética aplicada, se coloca frente a conflitos morais causados por atitudes humanas que tem efeitos significativos e irreversíveis sobre outros seres vivos. A Bioética da Proteção, de acordo com o exposto por Schramm (2008 e 2011), se aplicaria, consequentemente, a todos os indivíduos susceptíveis aos riscos oriundos da má utilização e consumo não racional de medicamentos, sendo estes sujeitos morais vulneráveis e/ou incapazes autonomamente, havendo, portanto, um grande potencial de serem também vulnerados e estarem em estado de completa vulneração.

A Bioética da Proteção se baseia no fundamento de que princípios morais relacionados à proteção dos indivíduos estão no escopo das delegações do Estado. Especificamente, no contexto da resistência bacteriana, o Estado deveria contemplar

políticas que protejam os indivíduos de riscos biológicos, clínicos e sociais, provenientes da escassez de novas classes de antibacterianos, da prevalência de medicamentos resistentes no mercado e, também, do uso não racional destes medicamentos. Ao Estado competiria também proteger os indivíduos das consequências potencialmente desastrosas que a resistência bacteriana pode causar.

Pode-se afirmar que muitas medidas preventivas já adotadas pelo governo são eticamente justificáveis e plausíveis. Exemplos são a regulamentação para a constituição de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar em todos os estabelecimentos prestadores de serviços de saúde, como citado anteriormente, e a elaboração de medidas para uma política nacional de uso de antimicrobianos, como também já descrito neste trabalho. No entanto, falta mais. Faltam políticas assertivas conscientizando sobre as reais conseqüências da resistência bacteriana, sobre as responsabilidades de cada um e sobre o futuro da terapia antibacteriana, caso nenhuma ação seja tomada.

Como plano de ação da OMS na luta contra a resistência bacteriana, algumas ações estão sendo requeridas a todos os países: promover o uso racional de medicamentos; minimizar riscos de infecções cruzadas e infecções hospitalares; investir em pesquisa e desenvolvimento; desenvolver e estimular o desenvolvimento de novos medicamentos; controlar o uso de antibacterianos em humanos, animais e agricultura; e proporcionar a educação e capacitação de profissionais da saúde para atuação na área (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015). O Estado brasileiro, dessa forma, deve adequar suas políticas para cumprimento do plano de ação proposto, contemplando todas as áreas de atuação para obtenção do sucesso.

Para a realização deste trabalho, algumas limitações devem ser expostas. Primeiro, pelo fato de não haver grande número de literatura científica que aborde aspectos éticos ou bioéticos do uso não racional de antibacterianos e da resistência bacteriana. Em seguida, pela resistência bacteriana ainda não ser amplamente reconhecida como um problema da saúde global, que envolve aspectos morais e sociais. Além disso, pelo fato de ainda não ser prioridade entre as ações políticas, sendo ainda quase exclusivamente um tópico de discussão entre especialistas das áreas médicas.

Como forma de conter estas limitações, vê-se nos estudos de caso uma ferramenta para abordar uma avaliação detalhada de algumas situações críticas envolvendo a resistência bacteriana. Além disso, é optada como referencial teórico a bioética da proteção, uma vez que é capaz de ser aplicada aos conflitos e dilemas morais

no âmbito da saúde pública, analisando a responsabilidade ética dos serviços e seus responsáveis.

Dentro do campo dos aspectos limitantes, torna-se importante retratar as minhas limitações, como autor, uma vez que tive o primeiro contato com a bioética, em especial com a bioética da proteção. Tenho formação na área farmacêutica, tendo atuado na indústria farmacêutica por mais de cinco anos, o que, de certa forma, apesar de proporcionar conhecimento em alguns setores, me manteve distante dos reais problemas que a saúde pública enfrenta. Apesar disto, o desenvolvimento deste trabalho proporcionou um aprofundado estudo da resistência bacteriana e suas conseqüências para a saúde pública. Além disso, a utilização da bioética da proteção, como embasamento teórico, leva a uma interpretação crítica da posição do Estado para a proteção da população e garantia da qualidade de vida.

Por último, considera-se que foi possível responder os objetivos propostos no trabalho. Os casos estudados, apresentados e discutidos trazem uma abordagem do contexto e do panorama atual da problemática acerca da resistência bacteriana. Adicionalmente, elencam os atores moralmente envolvidos e suas responsabilidades, analisados com a ajuda da bioética da proteção. Espera-se, com a conclusão deste trabalho, ter conseguido apresentar os riscos contemporâneos e futuros envolvidos no desenvolvimento da resistência bacteriana, bem como as responsabilidades de cada ator moral e possíveis ações para minimizar os danos e consequências potencialmente desastrosas que a resistência pode causar.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA CÂMARA. Especialistas e governo tentam encontrar saídas para epidemia de sífilis e falta de medicamentos. Revista Saúde Brasileiros, out. 2015. Disponível em: <http://brasileiros.com.br/2015/10/especialistas-e-governo-tentam-encontrar-saidas-para-epidemia-de-sifilis-e-falta-de-medicamentos/>. Acesso em: 10 jan 2016;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico: controle de Resistência Bacteriana, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm>. Acesso em: 14 mar 2017;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Brasília-DF. 2001, 36p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd08_03.pdf>; Acesso em 10 jan 2016;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Legislação e criação de um programa de prevenção e controle de infecção hospitalar (Infecção Relacionada à Assistência à Saúde - IRAS). 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/iras>; Acesso em 03 out 2015;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 20, de 05 de Maio de 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Documentos2012/RDC%2020%202011.pdf;. Acesso em 08 ago 2015;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 31, de 29 de Maio de 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/58c5ce80456c04e4a0f7a40bb3a02a58/rdc+31_2014_clones.pdf>; Acesso em 03 mai 2016;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 44, de 26 de Outubro de 2010. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html>; Acesso em 29 ago 2015;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 60, de 10 de Outubro de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0060_10_10_2014.pdf>; Acesso em 20 jul 2016;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 68, de 28 de Novembro de 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f2edff8047ad64d9a51daf917d786298/DOU+atualizacao+ANEXO+I.pdf?MOD=AJPERES>; Acesso em 24 jun 2016;

AKOVA, M. Epidemiology of Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. **Virulence**, p. 0, Mar 2016. ISSN 2150-5608. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984779>; Acesso em: 7 jul 2016;

ALBUQUERQUE, I. G. C. Bioética, proteção e o fim da vida: o paciente como vítima e vetor de patógenos multirresistentes em UTIs. 2007. Dissertação de Mestrado Programa de Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, ENSP/FIOCRUZ. Disponível em: <http://arca.icict.fiocruz.br/handle/icict/5330>; Acesso em 24 jun 2016

ANOMALY, J; Combating Resistance: The Case for a Global Antibiotics Treaty. **Public Health Ethics** 2010; 3 (1): 13-22. Disponível em <https://academic.oup.com/phe/article-abstract/3/1/13/1500242/>; Acesso em 24 jun 2016;

ANTUNES, L. C. Desinformação e mau uso reduzem eficácia do antibiótico. **Informe ENSP**. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Publicado em 22 de Março de 2016. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/39282>; Acesso em 10 jan 2016;

BETTIOL, E.; HARBARTH, S. Development of new antibiotics: taking off finally? **SwissMedWkly**, v. 145, p. w14167, 2015. ISSN 1424-3997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230280>; Acesso em 28 nov 2015;

BJÖRNSDÓTTIR, I.; HANSEN, E. H. Ethical dilemmas in antibiotic prescribing: analysis of everyday practice. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 431-440, 2002. ISSN 1365-2710. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00442.x>; Acesso em 16 set 2015;

BOFFETTA, P. Infection with Helicobacter pylori and parasites, social class and cancer. **IARC SciPubl**, n. 138, p. 325-9, 1997. ISSN 0300-5038. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353673>; Acesso em 08 ago 2015;

BOUCHER, H. W. et al. 10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 56, n. 12, p. 1685-1694, 2013. ISSN 1058-4838. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707426/>; Acesso em 10 jan 2016;

BOY, R.; SCHRAMM F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(6):1276-1284, jun, 2009. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v25n6/10.pdf>. Acesso em 14 mar 2017;

BRESSAN, F. O método do estudo de caso. **Administração online: prática, pesquisa e ensino**. Janeiro/fevereiro/março 2000. ISSN 1517-7912. Disponível em:<http://www.fecap.br/adm_online/art11/flavio.htm>; Acesso em 21 nov 2015;

BROSO, MM; OLIVEIRA, BC; MOURA, C. Detecção de sífilis congênita em pacientes atendidos na rede particular de saúde em Jundiaí, SP. J Health Sci Inst. 2013;31(4):355-9. Disponível em: <http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/04_out-dez/V31_n4_2013_p355-359.pdf>; Acesso em 14 out 2015;

BUSFIELD, J. Assessing the overuse of medicines. **SocSci Med**.2015;131:199–206.Disponível em**<**https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464876>; Acesso em 11 abr 2016;

CAMPOS, H. S. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, p. 51-64, 1999. ISSN 0103-460X. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/bps/v7n1/v7n1a06.pdf>; Acesso em 30 out 2015;

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic Resistance and the Threat to Public Health. **Testimony Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Health**. April, 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/Washington/testimony/2010/t20100428.htm>; Acesso em 27 abr 2017;

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program. **EmergingInfectiousDiseasejournal**. ISSN: 1080-6059. Vol. 13, Number 11, November 2007. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/11/07-0421_article>; Acesso em 22 mai 2017;

CESSE, E. A. P. Epidemiologia e Determinantes Sociais das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil. 2007. Tese de Doutorado em Saúde Pública - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro/Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2007cesse-eap.pdf>; Acesso em 21 fev 2017;

COATES, A. R.; HALLS, G.; HU, Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? **Br J Pharmacol**, v. 163, n. 1, p. 184-94, May 2011. ISSN 1476-5381. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323894>; Acesso em 04 jan 2017;

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (Brasil). Vigilância Epidemiológica das Doenças Infecto-parasitárias. 2011. Disponível em:

<http://proficiencia.cofen.gov.br/site/index.php?option=com_content&view=article&id=323:vigilancia-epidemiologica-das-doencas-infecto-parasitarias&catid=39:blog&Itemid=65>; Acesso em 20 abr 2016;

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). SNGPC (Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados). Ano I nº 7, janeiro/fevereiro de 2008. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/5/encarte.pdf>; Acesso em 22 fev 2016;

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Brasil enfrenta aumento da incidência de sífilis em gestantes e bebês. 2017. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=26667:2017-01-27-21-33-40&catid=3>. Acesso em 12 mar 2017;

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Resolução n° 196, de 10 de Outubro de 1996. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm>; Acesso em 11 ago 2016;

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO (Brasil). A Bioética dos Vulnerados. Disponível em: <http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=Destaques&id=134>; Acesso em 15 set 2015;

Correspondência pessoal. E-mail. Resposta enviada em 29 de Outubro de 2015 referente à solicitação feita à ANVISA, sob o número de protocolo 2015358569;

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistace**. Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR**, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010. ISSN 1092-2172 1098-5557. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937522/>; Acesso em 12 mar 2017;

DAVIES, S. C. AND GIBBENS, N. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013–2018. 2013; **London Departmentof Health**. Disponível em:

<https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf>; Acesso em 08 ago 2015;

DEL FIOL, F. D. S. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 68-72, 2010. ISSN 0037-8682. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n1/a15v43n1.pdf>; Acesso em 17 set 2015;

DUTRA, R. A. A. et al. Compra de medicamentos para atenção primária: desafios e oportunidades. VIII Congresso CONSAD de Gestão Pública. 2015. Disponível em: <http://banco.consad.org.br/handle/123456789/1220>. Aceso em 15 fev 2017;

FERRAZ, N. M; ARANSIOLA, O. C; BARDAL, A. G. Resistência Bacteriana nas infecções hospitalares. Revista UNIANDRADE, 2016. Disponível em: <https://www.uniandrade.br/revistauniandrade/index.php/revistauniandrade/article/view/597>. Acesso em 20 fev 2017;

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Combating antibiotic resistance. Consumer Health Information Update, November 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/>; Acesso em 03 set 2015;

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA's Strategy on Antimicrobial Resistance, November 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/>; Acesso em 14 out 2015;

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Fighting the Impact of Antibiotic-Resistant Bacteria, Consumer Health Information Update, April 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/>; Acesso em 21 nov 2015;

FREITAS, A. G. S. Infecção Hospitalar e Resistência Bacteriana: uma Atitude Ética e Multidisciplinar. **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde**. 2000. Disponível em: <http://www.ccih.med.br/sua_pagina-7.html>; Acesso em 09 out 2016;

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Agência Fiocruz De Notícias. Centro de Pesquisas René Rachou – CPqRR. Estudo analisa resistência a medicamentos contra a tuberculose. 2017. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/estudo-analisa-resistencia-medicamentos-contra-tuberculose>; Acesso em 12 mar 2016;

GALÁN MONTEMAYOR, J. C.; MORENO BOFARULL, A.; BAQUERO MOCHALES, F. Impact of the migratory movements in the bacterial resistance to antibiotics. **RevEsp Salud Publica**, v. 88, n. 6, p. 829-37, 2014 Nov-Dec 2014. ISSN 2173-9110. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25418572>; Acesso em 19 jul 2016;

GOODE, W. J AND HATT, P. K. Métodos em Pesquisa Social. 3ªed., São Paulo: **Cia Editora Nacional**, 1969. Disponível em:<http://www.fecap.br/adm_online/art11/flavio.htm>; Acesso em 30 ago 2016;

HANG H. P, DALE M. M, RITTER J. M, FLOWER R. J, HENDERSON R. Farmacologia. **Ed. Elsevier**. 7ª ed. Rio de Janeiro. 2011;

HEAD, M. G. et al. Systematic analysis of funding awarded for antimicrobial resistance research to institutions in the UK, 1997-2010. **J AntimicrobChemother**, v. 69, n. 2, p. 548-54, Feb 2014. ISSN 1460-2091. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038777>; Acesso em 10 jul 2016;

HICKS, C. B.; CLEMENT, M. Syphilis: Treatment and monitoring. Waltham, MA: UpToDate, 2016. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/syphilis-treatment-and-monitoring>. Acesso em: 26 mar 2017;

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. **ClinInfectDis**, v. 50, n. 8, p. 1081-3, Apr 2010. ISSN 1537-6591. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214473>; Acesso em 25 jan 2017;

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>; Acesso em 02 out 2015;

INSTITUTO OSWALDO CRUZ (Brasil). Conheça as principais doenças tropicais negligenciadas. Arquivo de notícias do Instituto Oswaldo Cruz. Setembro de 2012. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1585&sid=32>; Acesso em 01 mar 2017;

INSTITUTO OSWALDO CRUZ (Brasil). Infecção hospitalar: prevenção é a principal forma de combate. **Ciência para a saúde da população brasileira**. Agosto de 2010. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=926&sid=32>; Acesso em 05 jan 2017;

KOTTOW M. H. Introducción a la bioética. Santiago: Editorial Universitaria; 1995. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000104&pid=S1413-81232002000200007000009&lng=pt>; Acesso em 13 mai 2016;

KOTTOW, M. Bioética de proteção: considerações sobre o contexto latinoamericano. In: Schramm, Rego, Braz e Palácios organizadores. **A bioética do risco: enfrentando a finitude humana**. Rio de Janeiro: Editora UFRJ e Editora Fiocruz; 2005. p.29-44. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>; Acesso em 13 jun 2016;

LACHMANN, P. J. Public health and bioethics**. J Med Philos**, v. 23, n. 3, p. 297-302, 1998/11PY 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736191>; Acesso em 22 out 2015;

LATRILHA, F. O. Transmissão e Prevalência da Resistência de Mycobacterium tuberculosis, após a Implantação do DOTS, no Município de Guarulhos no Período de 2007 a 2011. Dissertação do programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. São Paulo.

2014. Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=5497>. Acesso em 18 mar 2016;

LEIBOVICI, L.; PAUL, M.; EZRA, O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. **J AntimicrobChemother**, v. 67, n. 1, p. 12-6, Jan 2012. ISSN 1460-2091. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980065>;Acesso em 11 nov 2015;

LITTMANN, J.; VIENS, A. M. The Ethical Significance of Antimicrobial Resistance. **Public Health Ethics**, v. 8, n. 3, p. 209-224, Nov 2015. ISSN 1754-9973. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566395>; Acesso em 15 abr 2017;

MICHIGAN STATE UNIVERSITY. Antimicrobial resistance learning site. 2011. Disponível em: <http://amrls.cvm.msu.edu>; Acesso em 20 fev 2016;

MILL, J. S. (2002). On Liberty. New York, NY: The Modern Library;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Agência Saúde. Ministério da Saúde lança ação nacional de combate à sífilis. 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/26100-ministerio-da-saude-lanca-acao-nacional-de-combate-a-sifilis>. Acesso em 15 fev 2017;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Boletim Epidemiológico de Sífilis** - 2015. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Ano IV nº 01; Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2015>. Acesso em 20 nov 2016;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Centro Nacional de Epidemiologia. Fundação Nacional de Saúde. O contexto epidemiológico atual das doenças infecciosas e transmissíveis. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, p. 03-03, 1999. ISSN 0104-1673. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000400001&lng=pt>; Acesso em 27 jan 2017;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Doenças Infecciosas e Parasitárias. Brasília-DF. 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf>; Acesso em 22 jun 2016;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). O uso da penicilina na atenção básica para a prevenção de sífilis congênita no Brasil. 2015c. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/penicilina_para_prevencao_sifilis_congenita%20_brasil.pdf>. Acesso em 21 mar 2017;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Organização Pan-americana da Saúde, 2010. Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE). Módulo 2: Saúde e doença na população. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/modulo_principios_epidemiologia_2.pdf>; Acesso em 27 mar 2017;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria nº 196 de 24 de junho de 1983. Brasil: Ministério da Saúde, 1983. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showact.php?id=482>; Acesso em 17 ago 2015;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998. Brasil: Ministério da Saúde, 1998. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showact.php?id=482>; Acesso em 06 set 2015;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. 2015b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58572/pcdt_transmissao_vertical_miolo_10_08_pdf_5557e.pdf>; Acesso em 13 dez 2015;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2015a. Disponível em:

<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/pcdt_ist_10_2015_final_2_pdf_15143.pdf>; Acesso em 20 abr 2016;

MONTEIRO, J. K.; ESPIRITO SANTO, F. C.; BONACINA, F. Valores, ética e julgamento moral: um estudo exploratório em empresas familiares. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v. 18, n. 2, p. 237-246, Aug. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/prc/v18n2/27475.pdf>. Acesso em 25 jul 2017;

MOREL, C. M.; MOSSIALOS, E. Stoking the antibiotic pipeline. **BMJ**, v. 340, 2010. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c2115.abstract>; Acesso em 18 mai 2016;

MOTA, L. M. et al. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**; v. 43, n. 2 (2010). DO - 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172, 06/30/ 2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/175>; Acesso em 12 dez 2015;

NORONHA, J.C. Cobertura universal de saúde: como misturar conceitos, confundir objetivos, abandonar princípios. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29(5):847-849, mai, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v29n5/03.pdf>; Acesso em 20 jul 2016;

O'NEILL, J. Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. **London: WellcomeTrust**; 2014. Disponível em: <http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf>; Acesso em 11 mar 2017;

PALMER, A. C.; KISHONY, R. Understanding, predicting and manipulating the genotypic evolution of antibiotic resistance. **Nat RevGenet**, v. 14, n. 4, p. 243-248, 04//print 2013. ISSN 1471-0056. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3351>; Acesso em 27 mai 2017;

PINET G. Good practice in legislation and regulations for TB control: an indicator of political will. Geneva, World Health Organization, 2001. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68708/1/WHO_CDS_TB_2001.290.pdf>; Acesso em 15 out 2015;

PONTES, C. A. A.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e papel do Estado: problemas morais no acesso desigual à água potável. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 1319-1327, 2004. ISSN 0102-311X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000500026>; Acesso em 02 mar 2017;

REX, J. H. et al. A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments. **Lancet InfectDis**, v. 13, n. 3, p. 269-75, Mar 2013. ISSN 1474-4457. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332713>; Acesso em 12 abr 2016;

ROUQUAYROL, Maria Zélia; SILVA, Marcelo Gurgel Carlos da. Epidemiologia & saúde. 7. ed. Rio de Janeiro: **MedBook**, 2013; Disponível em: < http://www.ufrgs.br/bibicbs/livros-novos/rouquayrol-epidemiologia-e-saude>. Acesso em 15 abr 2016;

ROZMAN, L. M.; SANTO, A. H.; ROZMAN, M. A. Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 1051-1059, 2007. ISSN 0102-311X. Disponível e <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000500007>; Acesso em 4 mai 2017;

SANDEL M. J. Justiça: o que é fazer a coisa certa. **Civilização Brasileira**, 17ª ed. 2015;

SANTA ROSA, D. Resenha do livro “Bioética: Riscos e Proteção”. Resenhas Book Reviews. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10):2253-2259, out, 2006.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n10/25c.pdf>; Acesso em 22 set 2015;

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, vol. 13, núm. Esp, 2004, pp. 64-70. Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v13nspe/v13nspea07.pdf>; Acesso em 11 dez 2016;

SANTOS, N. Q. O uso indiscriminado de antibióticos e a ecologia das bactérias-antibiótico-resistentes associadas à problemática da infecção hospitalar: conhecimento e prática de profissionais de saúde, a luz da ética da responsabilidade de Hans Jonas. 2002. Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/Santa Catarina. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/83700>; Acesso em 23 mar 2017;

SCANNELL J. Regulation-innovation interactions in the development of antimicrobial drugs and diagnostics: an evaluation of drug and IVD industry views. Independent review on anti-microbial resistance (AMR). **Innogen Institute, Science, Technology and Innovation Studies, University of Edinburgh**. December, 2014. Disponível em: <http://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Supplement_Industry_View%20_141215-150511r.pdf>; Acesso em 20 abr 2017;

SCHRAMM, F. R. 2002 A bioética, seu desenvolvimento e a importância para as ciências da vida e da saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 609-15. Disponível em: >http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v04/pdf/opiniao.pdf<; Acesso em 01 nov 2016;

SCHRAMM, F. R. Bioética sin universalidad? Justificación de una bioética latinoamericana y carybeña de protección. In: Garrafa, Kottow e Saadaorganizadores. **Estatuto Epistemológico de la Bioética**. México: Editora Redbioética, 2005b. p. 171-185. Disponível em: <http://www.bioetica.org/cuadernos/bibliografia/15.pdf>; Acesso em 20 mai 2017;

SCHRAMM, F. R. Información y manipulación: como proteger los seres vivos vulnerados? La propuesta de la bioética de la protección. **Revista Brasileira de Bioética.**2005; 1(1): 18-27. Disponível em: <http://www6.ensp.fiocruz.br/repositorio/resource/357133>. Acesso em 20 mai 2017;

SCHRAMM, F. R., KOTTOW, M. Princípios bioéticos em salud pública: limitaciones y propuestas. **Cad Saúde Pública** 2001; 17(4):949-56. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v17n4/5301.pdf>; Acesso em 03 out 2015;

SCHRAMM, F. R., PALACIOS, M., REGO, S. O modelo bioético principialista para a análise da moralidade da pesquisa científica envolvendo seres humanos ainda é satisfatório? **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, 2008; v. 13, n. 2, p. 361-370, Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n2/a11v13n2.pdf>; Acesso em 08 jun 2016;

SCHRAMM, F.R. A bioética de proteção é pertinente e legítima?.**Revista Bioética**. 2011; 19 (3): 713 - 24. Disponível em:http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/673; Acesso em 07 fev 2017;

SCHRAMM, F.R. Bioética da Proteção: ferramenta válida para enfrentar problemas morais na era da globalização. **Revista Bioética**. 2008; 16 (1): 11 - 23. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/52>; Acesso em 10 jun 2017;

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE SÃO PAULO (Brasil). Nota Técnica Conjunta nº 001/2015/AB/ATSM/ATSC/CRT-PE-DST/AIDS/SES-SP: Dispensação de Penicilina G benzatina, Penicilina G procaína e Penicilina G cristalina para sífilis no Estado de São Paulo. São Paulo, 02, de Setembro, de 2015. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_001_2015.pdf>; Acesso em 11 abr 2016;

SELGELID, M. J. ETHICS AND DRUG RESISTANCE. **Bioethics**, v. 21, n. 4, p. 218-229, 2007. ISSN 1467-8519. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2006.00542.x>; Acesso em 02 mai 2016;

SILVA, T. F. et al. Abordagens da Química Medicinal para o Desenho de Protótipos de Fármacos. **Rev. Virtual Quim**. Vol 5, No. 5. 921-933. 2013. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v5n5a11.pdf>. Acesso em 15 mar 2016;

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Quím. Nova,** p. 844-855, 2006/-0/7PY – 2006. Disponível em: <http:///scielo.php?script=sci_arttext&pid=⟨=pt>; Acesso em 04 out 2015;

SOARES, D. A.; ANDRADE, S. M.; CAMPOS, J. J. B. Epidemiologia e indicadores de saúde. In: ANDRADE, Selma Maffei de; SOARES, DarliAntonio; CORDONI JUNIOR, Luiz (Org.). Bases da saúde coletiva. Londrina: Ed. UEL, 2001. cap.10, p. 183-210. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/11_Epidemiologia_Indicadores_Saude.pdf >.Acesso em: 19 jan 2017;

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Crise de Desabastecimento de Penicilina. 2015. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/audiencias-publicas/audiencia-publica-2015/audiencia-29.09/apresentacao-alexandre>; Acesso em 15 fev 2016;

SPELLBERG, B. Antibiotics: 5 Myths Debunked. **Medscape Infectious Diseases**. Oct 20, 2016. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/870145>. Acesso em 25 jul 2017;

TAVARES N. U. L.; ANDRÉA D, B.; ANA LUIZA, M.-B. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, p. 1791-1800, 2008/-0/8PY – 2008. Disponível em: <http:///scielo.php?script=sci_arttext&pid=⟨=pt>; Acesso em 29 abr 2017;

TULL, D. S. AND HAWKINS, D; I. Marketing Research, Meaning, Measurement and Method. **MacmillanPublishingCo**., Inc., London, 1976. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000172&pid=S1413-23112012000300009000338&lng=pt>; Acesso em 03 fev 2016;

UNIVERSIDADE DE COIMBRA. Portugal. Bactérias resistentes a antibióticos em estudo na UC. Newsletter UC, Abril de 2012. Disponível em: <http://www.uc.pt/noticias/newsletter/042012/investigacao>; Acesso em 14 jul 2016;

UNIVERSIDADE DE COIMBRA. Portugal. Pense duas vezes antes de tomar antibióticos. Abril de 2012. Disponível em: <http://www.uc.pt/ffuc/noticias/ciencia_hoje_4Abril2012>; Acesso em 05 dez 2015;

US CONGRESS. Office of Technology Assessment. Impacts of Antibiotic-Resistant Bacteria, OTA-H-629. Washington, DC; 1995; GovernmentPrinting Office, Disponível em: <http://ota.fas.org/reports/9503.pdf>; Acesso em 12 set 2015;

VENTURA, M. M. O Estudo de Caso como Modalidade de Pesquisa. **Revista de Pedagogia Médica. Rev SOCERJ**. 2007; 20(5): 383-386 setembro/outubro. Disponível em: <http://unisc.br/portal/upload/com_arquivo/o_estudo_de_caso_como_modalidade_de_pesquisa.pdf>; Acesso em 18 jun 2016;

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde; 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf>; Acesso em 21 mai 2017;

WELLCOME TRUST. Trust response to WHO consultation on global action plan on antimicrobial resistance. September, 2014. Disponível em: <http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy_communications/documents/web_document/wtp057465.pdf>; Acesso em 14 dez 2015;

WISE, R.; DEVELOPMENT, B. W. P. O. T. U. N. R. A. D. D. A. The urgent need for new antibacterial agents.**J AntimicrobChemother**, v. 66, n. 9, p. 1939-40, Sep 2011. ISSN 1460-2091. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700627>; Acesso em 16 nov 2015;

WORLD ECONOMIC FORUM. Global Risks 2013 - Insight Report Eighth Edition; 2013; Geneva: World Economic Forum. Disponível em: <http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf>; Acesso em 08 ago 2015;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance. Media Center Update, April 2015, Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>; Acesso em 20 out 2015;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ATC/DDD Index 2016: code J01. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J>; Acesso em 13 abr 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Containing antimicrobial resistance. World Health Organization, Geneva: Policy Perspectives on Medicines, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/management/anmicrobialresistance.pdf>; Acesso em 06 mai 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy>; Acesso em 02 fev 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report. 20º edition. 2015. Disponível em: <http://blogdatuberculose.blogspot.com.br/2015/10/relatorio-da-oms-revela-que-faltam.html>; Acesso em 15 mar 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Growing antibiotic resistance forces updates to recommended treatment for sexually transmitted infections. Media Center, August

2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/antibiotics-sexual-infections/en/#>; Acesso em 04 abr 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis, Fact sheet Reviewed October 2016. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>; Acesso em 17 jan 2016;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. Geneva, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/2002/en/>. Acesso em 15 jun 2016;

YIN, R. K. Case Study Research: Design and Methods. **Sage Publications Inc**. USA, 1989. Disponível em: <https://saudeglobaldotorg1.files.wordpress.com/2014/02/yin-metodologia_da_pesquisa_estudo_de_caso_yin.pdf>; Acesso em 09 mai 2016.