

FARMACOVIGILÂNCIA NO USO INDISCRIMINADO DE QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS

PHARMACOVIGILANCE IN THE INDISCRIMINATE USE OF QUINOLONES AND FLUOROQUINOLONES

Vanessa Pereira de Sousa¹, Beatriz Camargo²

1 Aluna do Curso de Farmácia

2 Professora do Curso de Biomedicina

Resumo

Introdução: O desafio enfrentado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) no Brasil é aprimorar a captação e a qualidade das notificações, incluindo aquelas provenientes da indústria. Além disso, é fundamental gerar sinais de segurança dentro do contexto nacional e comunicar os riscos de maneira oportuna tanto para os profissionais de saúde quanto para a população em geral. **Objetivo:** Relacionar a farmacovigilância ao uso indiscriminado de quinolonas e fluoroquinolonas, bem como identificar alguns efeitos adversos e mecanismos de ação consequentes do uso. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos em inglês e português, através do PubMed e Scielo publicados no período de 2002 até 2023. Estudos adicionais, através de pesquisa bibliografias de artigos primários, resumos de conferências, matérias da ANVISA, dados da OMS. **Referencial teórico:** A automedicação com antimicrobianos emerge como uma prática alarmante que tem ganhado destaque nos cenários de saúde pública em todo o mundo, o uso indiscriminado de fluoroquinolonas e quinolonas traz um olhar com mais critério e cuidado, tendo em vista que foi proibido o uso do mesmo devido alguns relatos de pacientes que apresentaram reações adversas graves, a agência americana FDA (Food and Drug Administration) emitiu vários alertas nas bulas desses medicamentos ao longo dos anos. **Conclusão:** Esse estudo só foi possível ser realizado pela fase tão importante que é a farmacovigilância, as fluoroquinolonas estão sendo monitoradas e novos estudos devem surgir, avaliando seus efeitos adversos, alterações nas prescrições.

Palavras-Chave: Quinolonas, Fluoroquinolonas, farmacovigilância, resistência aos antimicrobianos, uso indiscriminado.

Abstract

Introduction: The challenge faced by the National Pharmacovigilance System (SINAF) in Brazil is to improve the capture and quality of notifications, including those from industry. Furthermore, it is essential to generate safety signals within the national context and communicate risks in a timely manner to both healthcare professionals and the general population. **Objective:** To relate pharmacovigilance to the indiscriminate use of quinolones and fluoroquinolones, as well as to identify some adverse effects and mechanisms of action resulting from their use. **Materials and Methods:** A bibliographical review of articles in English and Portuguese was carried out, through PubMed and Scielo published in the period from 2002 to 2023. Additional studies, through research bibliographies of primary articles, conference abstracts, ANVISA materials, WHO data.

Conclusion: This study was only possible to be carried out due to the important phase of pharmacovigilance, fluoroquinolones are being monitored and new studies must emerge, evaluating their adverse effects and changes in prescriptions. In some cases, such as infections that may have resulted without treatment or that are not serious, such as tonsillitis, the EMA recommended restricting it, i.e. situations that would not require use. The use of this drug must be monitored by a professional and in case of any symptoms of pain or inflammation in any tendon, or if the patient shows any sign of neuropathy, the treatment must be discontinued.

Keywords: Quinolones, Fluoroquinolones, pharmacovigilance, antimicrobial resistance, indiscriminate use.

Contato: vanessa.pereira@souicesp.com.br / beatriz.camargo@icesp.edu.br

Introdução

É evidente que a automedicação é um fenômeno preocupante que afeta significativamente a população adulta do Brasil. Segundo a revisão sistemática de Domingues *et al.*, (2015), uma alta incidência de automedicação entre os adultos, indica uma tendência alarmante de usuários que se automedicam sem a orientação de profissionais de saúde qualificados. Esse comportamento pode levar a consequências graves para a saúde, como efeitos colaterais indesejáveis, interações medicamentosas prejudiciais e agravamento de condições médicas preexistentes. Além disso, a automedicação pode

mascarar sintomas de doenças subjacentes, dificultando o diagnóstico e tratamento adequados. Diante desse cenário, é crucial aumentar a conscientização pública sobre os riscos associados à automedicação e promover a importância de buscar orientação médica para garantir um uso seguro e eficaz dos medicamentos.

A automedicação com antimicrobianos emerge como uma prática alarmante que tem ganhado destaque nos cenários de saúde pública em todo o mundo. A facilidade de acesso a esses medicamentos, juntamente com a falta de conscientização e conhecimento sobre os riscos associados, leva muitas pessoas a utilizá-los por

conta própria, sem orientação médica. Contudo, esse costume inadequado pode ter sérias repercussões, especialmente no que se refere à resistência bacteriana, que se tornou um dos maiores desafios globais em saúde. A resistência bacteriana representa uma resposta natural das bactérias à exposição constante a antimicrobianos.

Quando esses medicamentos são usados indiscriminadamente ou em doses inadequadas, as bactérias têm maior probabilidade de desenvolver mecanismos de resistência, tornando-se menos suscetíveis aos efeitos dos antimicrobianos. Essa situação não apenas coloca em risco a saúde individual, mas também representa uma ameaça significativa para a saúde pública como um todo. (Silveira *et. al.*, 2023)

Pepe *et.al.*, (2020), destaca o papel fundamental desempenhado pelos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância (SINAF) na gestão do risco sanitário, destacando sua função crucial na identificação, avaliação e minimização de riscos relacionados ao uso de medicamentos. Ao fazê-lo, esses sistemas desempenham um papel vital na promoção do uso racional de medicamentos, na segurança do paciente e na melhoria geral da qualidade do cuidado. No entanto, a crescente tendência de registros acelerados de novas substâncias representa um desafio significativo. O aumento dessa prática dificulta a avaliação adequada da eficácia e segurança dessas novas substâncias, criando obstáculos tanto para a regulação contemporânea quanto para a proteção da saúde pública.

Esse cenário ressalta a importância de uma abordagem equilibrada que permita a inovação na indústria farmacêutica, ao mesmo tempo em que garante a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado, reforçando a necessidade de colaboração contínua entre reguladores, profissionais de saúde e a indústria para enfrentar esses desafios complexos.

O desafio enfrentado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) no Brasil é aprimorar a captação e a qualidade das notificações, incluindo aquelas provenientes da indústria. Além disso, é fundamental gerar sinais de segurança dentro do contexto nacional e comunicar os riscos de maneira oportuna tanto para os profissionais de saúde quanto para a população em geral (Pepe *et al.*, 2020).

Os primeiros membros da classe das quinolonas eram eficazes principalmente contra a maioria das enterobactérias, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Em contrapartida, as quinolonas mais recentes, conhecidas como fluoroquinolonas, apresentam um espectro de ação mais amplo em comparação com as versões mais antigas. Geralmente, essas substâncias demonstram alta eficácia contra bactérias Gram-negativas aeróbias e apresentam atividade intermediária contra cocos Gram-positivos. Vale ressaltar que, de forma geral, as quinolonas demonstram menor eficácia contra estafilococos e estreptococos em comparação com as bactérias Gram-negativas (Gouvea, 2014).

Uma das principais opções terapêuticas para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas são as fluoroquinolonas. Esses medicamentos pertencem a uma classe de agentes antimicrobianos sintéticos de amplo espectro, e estão entre os três tipos mais amplamente prescritos tanto na prática médica humana quanto na veterinária.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera as fluoroquinolonas como antimicrobianos críticos no tratamento de infecções em seres humanos e as recomenda como fármacos de primeira linha para infecções graves causadas principalmente por enterobactérias. No entanto, tem sido observado um aumento substancial na resistência a essas substâncias, tanto em amostras obtidas de seres humanos e animais domésticos, como em amostras provenientes do meio ambiente. Portanto, a detecção de cepas bacterianas resistentes a essa classe de

medicamentos em ambientes isolados pode servir como um alerta para a exposição a esses fármacos no ambiente, destacando a importância de uma abordagem cuidadosa e racional ao uso de antimicrobianos para mitigar a disseminação da resistência (Vianello, 2020).

Os efeitos adversos mais frequentemente observados com o uso terapêutico de quinolonas e fluoroquinolonas estão vinculados ao sistema gastrointestinal (entre 3% e 6%), e incluem sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, dispepsia e flatulência. Alguns tipos de quinolonas, tais como ciprofloxacina, norfloxacina e levofloxacina, têm sido associados a lesões nos tendões, principalmente no Tendão de Aquiles, por meio de um mecanismo ainda pouco compreendido; essas lesões podem se manifestar como tendinite ou ruptura do tendão, mas é importante notar que a ocorrência é rara. Já os efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central (SNC) afetam de 1% a 4% dos casos. (Conceição; Alves, 2018)

Ao avaliar a neurotoxicidade dessa classe de antimicrobianos, é fundamental distinguir entre reações leves no SNC e aquelas consideradas graves ou severas, que exigem a suspensão do tratamento. Devido ao seu amplo espectro e à facilidade de administração, esses medicamentos são extensivamente empregados na comunidade, e esse uso excessivo não se limita apenas ao campo médico, mas também é observado na indústria e na medicina veterinária, sendo identificado como um dos principais impulsionadores do surgimento e propagação da resistência antimicrobiana a esses medicamentos. (Conceição; Alves, 2018)

Considerando as evidências citadas e a importância desta classe de antimicrobianos, o objetivo deste trabalho é relacionar a farmacovigilância ao uso indiscriminado de quinolonas e fluoroquinolonas, bem como identificar alguns efeitos adversos e mecanismos de ação consequentes do uso.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos em inglês e português, através do PubMed e Scielo publicados no período de 2013 até 2023. Estudos adicionais foram identificados através de pesquisa bibliografias de artigos primários e resumos de conferências.

As palavras de busca utilizadas foram Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Antimicrobial e Aged. Todas as pesquisas foram limitadas a seres humanos. Os artigos foram excluídos quando, após leitura, não se referiam ao objetivo principal da presente pesquisa. Análise descritiva dos artigos foi realizada.

Referencial teórico

Segundo a OMS (2005) a definição de farmacovigilância é a ciência e as atribuições referente a identificação, análise, consciência e precaução dos efeitos adversos e algumas outras complicações associadas aos medicamentos.

A Farmacovigilância deve ser seguida por toda e qualquer indústria, pois o medicamento pode provocar efeitos adversos e na balança o peso maior e mais importante são os benefícios que o paciente vai ter com o fármaco. Ainda possui uma forte influência nos pós registro de medicamentos, pois de acordo o sistema nacional de farmacovigilância (SINAF) no Brasil a aplicação exata, nos ensaios clínicos monitorados, a segurança, e estabelecida da fase I a fase IV e eficiências após o uso dos medicamentos, são noções focada no parecer para o cadastro e incorporação dos novos medicamentos na organização de saúde, essa fase da farmacovigilância pode ser chamada também de fase pós comercialização.

De acordo com Domingues *et al.*, 2015 o Brasil é considerado um dos países que mais possui usuários de medicamentos, o mercado fatura em

média 22,1 bilhões de dólares ao ano. A categoria farmacêutica é formada por cerca de 480 empresas que atuam exatamente com a fabricação, dispensação e comercialização de medicamentos

Domingues *et al.*, (2015) explica que a vasta ampliação de medicamentos contribui para o aumento significativo do uso indiscriminado. Segundo a OMS mais de 50% de muitos fármacos são erroneamente receitados, liberados e comercializados, e uma parte é usada de forma errada. Uma das causas que colaboram para o uso falho dessas drogas é o hábito impróprio da automedicação.

Segundo Domingues *et al.*, 2015, p.6 “ Os estudos acima mostram que as mulheres são as que mais praticam a automedicação. Em apenas um estudo desta revisão, 17 elaborado antes do ano 2000 e apresentando baixa qualidade metodológica, a prevalência da automedicação foi maior entre as mulheres”.

Como aponta Xavier *et al.*, (2021) e grave a decorrência da automedicação estão as intoxicações medicamentosas, que acontecem em razão aos meios complexos pertinentes aos procedimentos farmacodinâmicos e farmacocinéticos cercados, com seus aspectos individuais, com propriedades farmacêuticas das drogas e com interações medicamentosas entre medicamentos e alimentos.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por ano morrem em média 700 mil pessoas em todo o mundo por doenças causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos. É considerado que até 2050 essas mortes não possibilidade de chegar a 10 milhões de pessoas (uma pessoa a cada três segundos) excedendo as mortes atribuídas ao câncer que nos dias de hoje lidera o ranking em número de óbitos. Caso não sejam adotados parâmetros de enfrentamento aos microorganismos multirresistentes a riqueza pode gerar um déficit de 100 trilhões de dólares nos próximos 30 anos, onde ampla parte será reservada a despesas hospitalares na intervenção desses pacientes infectados. (ANVISA, 2017).

A causa de resistência tem sido relatada desde o uso em quantidades grandes de penicilina após a segunda Guerra Mundial com a agilidade do surgimento das primeiras cepas de bactérias Gram positivas sem sucesso a antimicrobianos penicilínicos e logo mais tarde esse evento começou a ser expresso nas Gram negativas e disseminar de forma desenfreada mundialmente. (SILVEIRA, 2023).

A Anvisa realiza anualmente uma Semana de Conscientização sobre a Resistência aos Antimicrobianos. No ano de 2023 não foi diferente, foi realizado um podcast que reúne uma série de entrevistas com especialistas de diversas áreas, pois entende ser que esse trabalho é constituído por uma equipe multidisciplinar tais como médicos, farmacêuticos, biomédicos, enfermeiros e etc. Foram abordados os seguintes temas: resistência aos antimicrobianos no Brasil e no mundo; Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), sua importância na prevenção da disseminação de microrganismos multirresistentes e o papel dos diversos profissionais de saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro, microbiologista e médico veterinário) na sua implementação; e o papel da Comissão de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). (ANVISA, 2023)

O aumento da resistência aos antimicrobianos emerge como uma séria ameaça à saúde pública, colocando em perigo a eficácia dos tratamentos futuros para infecções bacterianas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta para a possibilidade concreta de entrarmos em uma era pós-antibiótica no século XXI (World Health Organization, 2014). Apesar de sua prevalência na comunidade estar associada à pressão seletiva decorrente do uso de antimicrobianos, estudos recentes têm revelado a existência de bactérias multirresistentes em comunidades remotas, com exposição mínima ou nula a esses agentes terapêuticos. A resistência antimicrobiana ocorre naturalmente com o passar do tempo, normalmente por meio de mudanças

genéticas. No entanto, o uso incorreto e excessivo de antimicrobianos está acelerando esse processo. (Leistner *et. al.*, 2013).

Neste contexto, a detecção de resistência bacteriana em seres humanos que habitam áreas isoladas, distantes das influências resultantes do uso indiscriminado de antimicrobianos, desperta grande interesse entre os pesquisadores. Isso se torna um ponto crucial para a elaboração de estratégias e políticas que visem controlar a disseminação desse fenômeno (Pallecchi *et. al.*, 2012).

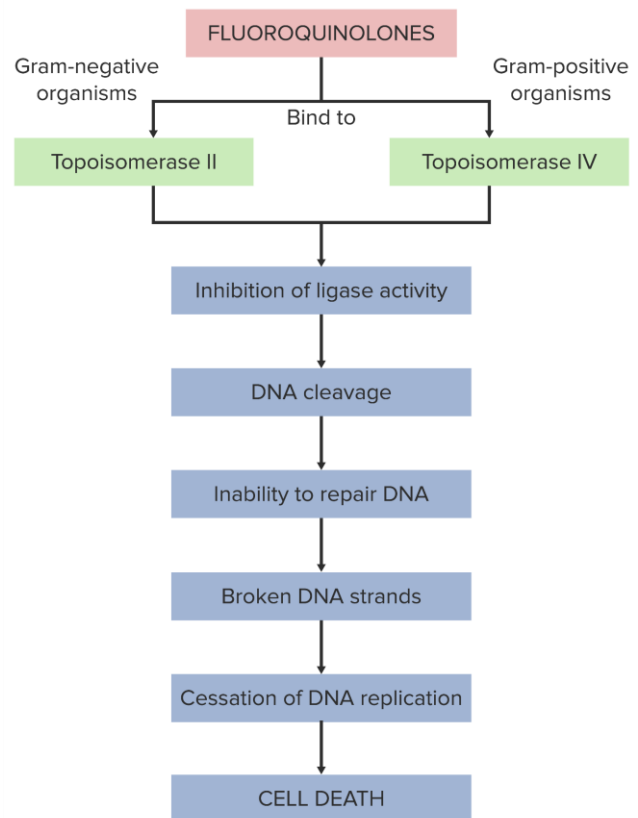
Um dos principais recursos terapêuticos para combater infecções bacterianas são as fluoroquinolonas. Pertencentes a uma categoria de antimicrobianos sintéticos de amplo espectro, essas substâncias ocupam uma posição destacada entre as três classes mais prescritas tanto na prática médica humana quanto veterinária (Critchley *et. al.*, 2019).

Reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como antimicrobianos fundamentais para tratamento em humanos, são também indicadas como fármacos de primeira escolha para tratar infecções graves por enterobactérias. No entanto, mesmo com sua importância, níveis significativos de resistência às fluoroquinolonas foram identificados em amostras de origens diversas, incluindo humanos, animais domésticos e o ambiente (Delgado *et. al.*, 2015).

Em enterobactérias, a resistência às fluoroquinolonas é normalmente associada a mutações pontuais cromossômicas nas regiões determinantes de resistência às quinolonas (QRDR) e nos genes que codificam a DNA-girase e a topoisomerase IV, enzimas essenciais na replicação do DNA bacteriano. Além disso, observa-se o surgimento da resistência às quinolonas mediada por plasmídeos (PMQR) em enterobactérias, envolvendo genes como *qepA* e *oqxAB*, responsáveis por bombas de efluxo, os genes *qnr*, que codificam proteínas QNRs protetoras do alvo desses antimicrobianos, e o gene *aac(6)Ib-cr*, que codifica modificações enzimáticas (Jiang *et. al.*, 2014). De acordo com a Lecturio, 2022 na figura 1 os

mecanismos de ação as fluoroquinolonas impede sem intervalo a síntese de DNA bacteriano ao se vincular: Topoisomerase II (DNA girase) em organismos gram-negativos Topoisomerase IV em organismos gram-positivo. Enzimas da topoisomerase passa o DNA inicialmente da replicação têm movimentação de nuclease (clivagem de DNA) e ligase (reparação de DNA). A ligação da fluoroquinolona às enzimas tem ação em: Inibição tão somente da atividade da ligase, afastamento de DNA sem capacidade para reparar o DNA, suspensão da replicação de DNA com cadeias de DNA rompido, morte celular → as fluoroquinolonas são bactericidas.

Figura 1: Mecanismos de ação fluoroquinolonas



Fonte: Lecturio, 2022

Levando em consideração que essa classe de antimicrobianos é completamente sintética, há relatos de que sua introdução no ambiente pode ocorrer por meio de diversas fontes, como a contaminação por esgoto humano, utilização em animais de criação e liberação de resíduos industriais. Portanto, a detecção de cepas resistentes a esses

fármacos em ambientes isolados pode servir como um alerta para a exposição a tais substâncias nesse contexto específico (Johnning *et. al.*, 2015).

Dessa forma, segundo Pallecchi (2012), torna-se crucial implementar imediatamente ações destinadas a promover o uso adequado dos antimicrobianos disponíveis. Isso implica no conhecimento aprofundado das bactérias multirresistentes nos centros urbanos e na compreensão dos mecanismos pelos quais essas cepas se disseminam para a comunidade.

As fluoroquinolonas constituem uma categoria de antimicrobianos sintéticos direcionados às topoisomerases, especificamente à DNA-girase e à topoisomerase IV, que desempenham papel crucial na manutenção da topologia do DNA. Os genes *gyrA* e *gyrB* codificam a DNA-girase, enquanto *parC* e *parE* codificam a topoisomerase IV, sendo estes últimos dois conhecidos em *Staphylococcus aureus* como *grlA* e *grlB*. Além disso, *parC* é homólogo a *gyrA*, e *parE* é homólogo a *gyrB*. As modificações cromossômicas nos genes que codificam suas proteínas-alvo, especialmente *gyrA* e *parC*, são as causas mais comumente observadas de resistência bacteriana a essa classe de antimicrobianos. De acordo com a tabela 1 é possível ver as grandes fluorquinolonas e suas gerações e indicações clínicas.

Tabela 1: Classificação dos grupos da Quinolonas

Geração	Fluoroquinolona	Indicações clínicas
Primeira	Ácido Nalidíxico Cinoxacina	Infecções no trato urinário
Segunda	Norfloxacina Ofloxacina Ciprofloxacina Levofloxacina Pefloxacina	Infecções no trato urinário, infecções respiratórias, infecções gastro-intestinais, inflamação nos rins, infecções ginecológicas, doenças sexualmente transmissíveis, prostatites, infecções oculares, na pele e em tecidos
Terceira	Sparfloxacina Gatifloxacina	Pneumonia e bronquite crônica
Quarta	Moxifloxacina Trovafloxacina	Todas as indicações anteriores

Fonte: PUC Rio, 2011

A região cromossômica que abriga esses genes é denominada região QRDR (Quinolone Resistance-Determining Region). É evidente que a resistência bacteriana a essa classe de fármacos está em ascensão globalmente, sobretudo em enterobactérias (Jiang *et. al.*, 2014)

De acordo com Pebmed (2021) o uso de quinolonas foi suspenso pois trouxeram sérias complicações, os efeitos marcantes relacionados ao uso de quinolonas vem sendo mencionado tendinite, neuropatias, alterações de memória e aneurismas ou dissecação de aorta, entre outros. Portanto, em 2018 o FDA iniciou as recomendações recapitulando a função dessa classe de medicação em pacientes de alto risco: pessoas com enfermidade cardiovascular ou aneurismas já detectados, hipertensos, idosos e indivíduos com doenças genéticas que provoca alteração dos vasos sanguíneos. Em 2018 o uso das quinolonas também foi limitado na Europa. Embora, continuam sendo extensamente utilizadas.

Não se recomenda o uso de fluoroquinolonas durante a amamentação, por estas razões sua prescrição de deve ser sempre cautelosa, com a avaliação individual de cada caso clínico, em que é avaliado os riscos e os benefícios da terapia com estes antimicrobianos (MSD, 2022).

De uma forma geral a farmacovigilância voltada às fluorquinolonas é um assunto que tem relevância crítica em seu uso terapêutico, já que em 2016 tínhamos outras alternativas para tratamento de infecções. As indústrias farmacêuticas têm uma grande responsabilidade que é o acompanhamento de fármacos dessa classe no mercado, em 2017 a agência regulamentadora alemã German Medicines Authority (BfArM) realizou um levantamento junto com a à European Medicines Agency (EMA) sobre as possíveis reações adversas causadas pelas quinolonas. Em junho de 2018 o PRAC verificou que as fluoroquinolonas estão associadas com reações adversas graves, por muito mais tempo e que podem trazer danos a vários órgãos. (Planak, 2019).

Conclusão:

Uma das razões para a utilização inadequada das fluoroquinolonas está associada à qualidade das informações disponíveis ao paciente para o uso apropriado desses medicamentos. A ausência de informações durante a consulta, especialmente em

relação à posologia e ao tempo de tratamento com esse fármaco, pode levar o paciente a interromper o tratamento assim que observar melhorias em seu quadro clínico, deixar de administrar o medicamento nos intervalos corretos ou utilizá-lo de maneira inadequada. Através dessa pesquisa foi possível concluir que as fluoroquinolonas são antimicrobianos que apresentam um resultado excelente pelo farmacocinético e farmacodinâmico. No entanto, várias quinolonas sofreram alteração na sua licença suspensa após terem sido determinadas para uso clínico devido levamento de reações adversas graves, incluindo óbito de pacientes.

Para evitar ineficácia no tratamento, recorrência da doença, reações adversas e a seleção de bactérias resistentes, é crucial que o paciente compreenda a duração do tratamento e o intervalo entre as administrações do fármaco, contribuindo assim para o sucesso terapêutico. Além disso, um diagnóstico preciso desempenha um papel fundamental no êxito do tratamento.

É essencial que o profissional de saúde seja capaz de distinguir as infecções causadas por vírus daquelas provocadas por bactérias, seja por meio de uma presunção fundamentada ou pela confirmação do agente patogênico responsável pela infecção. Somente dessa forma é possível fazer a escolha apropriada do antibiótico, promovendo um tratamento eficaz e evitando complicações decorrentes do uso inadequado de medicamentos antimicrobianos.

Esse estudo só foi possível ser realizado pela

fase tão importante que é a farmacovigilância, as fluoroquinolonas estão sendo monitoradas e novos estudos devem surgir, avaliando seus efeitos adversos, alterações nas prescrições. Em alguns casos como por exemplo infecções que podem ter resultado sem tratamento ou que não são graves, como amigdalite foram recomendados pela EMA restrição dele, ou seja situações que não teriam necessidade de uso. O uso desse fármaco deve ser acompanhado por um profissional e em qualquer sintoma de dor ou inflamação em qualquer tendão, ou se o paciente apresentar qualquer sinal de neuropatia o tratamento deve ser descontinuado.

Agradecimentos:

Agradeço primeiramente a Deus por me dar força e sabedoria, à minha orientadora Beatriz Camargo que é uma pessoa ímpar em minha vida, amigos, familiares e a instituição ICESP pois sem eles não seria possível chegar até aqui.

Referências

ANVISA. Fique Ligado na Semana de Conscientização sobre a Resistência aos Antimicrobianos. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/fique-ligado-na-semana-de-conscientizacao-sobre-a-resistencia-aos-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/fique-ligado-na-semana-de-conscientizacao-sobre-a-resistencia-aos-antimicrobianos#:~:text=Em%20comemoracao%20a%20Semana%20Mundial,no%20assunto%20em%20diversas%20areas)

[antimicrobianos#:~:text=Em%20comemoracao%20a%20Semana%20Mundial,no%20assunto%20em%20diversas%20areas](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/fique-ligado-na-semana-de-conscientizacao-sobre-a-resistencia-aos-antimicrobianos#:~:text=Em%20comemoracao%20a%20Semana%20Mundial,no%20assunto%20em%20diversas%20areas)>. Acesso em: 28/11/2023.

ANVISA. Resistência Antimicrobiana é Ameaça Global, Diz OMS. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5696321&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content)

[tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5696321&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content)

[1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5696321&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content)

[oms&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5696321&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5696321&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content)>.

Acesso em: 30/10/2023.

Conceição, L. L.; Alves, P. A. *"Quinolonas e Fluoroquinolonas: Da Ampla Administração à Resistência Bacteriana."* Monografia de Conclusão de Curso, FUNVIC Fundação Universitária Vida Cristã, Pindamonhangaba, SP, 2018.

Critchley, I. A.; Cotroneo, N.; Pucci, M. J.; Mendes, R. *"The Burden of Antimicrobial Resistance Among Urinary Tract Isolates of Escherichia coli in the United States in 2017."* [https://doi.org/10.1371/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220265) journal.pone.0220265 *PLOS ONE*, 2019.

Delgado-Valverde, M.; Sojo-Dorado, J.; Pascual, Á.; Rodríguez-Baño, J. "Clinical Management of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae." *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, (2013) 1(2) 4969. DOI: 10.1177/2049936113476284.

Domingues, P. H. F.; Galvão, T. F.; Andrade, K. R. C.; Sá, P. T. T.; Silva, M. T.; Pereira, M. G. "Prevalência da automedicação na população adulta do Brasil: revisão sistemática." *Revista de Saúde Pública*, vol. 49, p. 36, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2015.

Gouvea, L. R. "Complexos Metálicos de Fluoroquinolonas: Síntese, Atividade Biológica e Estudos do Mecanismo de Ação." *Tese de Doutorado, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte*, 2013.

Jiang, X.; Li, J.; Zhang, Y.; Yan, H.; Wang, Y.; Shi, L.; Zhou, L. "Detection of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants and qnrS Expression in Enterobacteriaceae Clinical Isolates." *Journal of Infection in Developing Countries*, volume 8, número 12, páginas 1625-1629, 2014.

Lecturio. Fluoroquinolonas. Disponível em: <<https://www.lecturio.com/pt/concepts/fluoroquinolonas/>>. Acesso em: 30/11/2023

Leistner, R.; Meyer, E.; Gastmeier, P.; Pfeifer, Y.; Eller, C.; Dem, P.; Schwab, F. "Risk Factors Associated with the Community-Acquired Colonization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Positive *Escherichia Coli*: An Exploratory Case-Control Study." *PLOS ONE*, volume 8, número 9, e74323, setembro de 2013. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074323>>. Acesso em: 25/11/2023.

MSD MANUALS. Fluoroquinolonas. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/antibi%C3%B3ticos/fluoroquinolonas>>. Acesso em: 20/10/2023

Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da Segurança dos Medicamentos) © Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde 48p. 2005.

Pallecchi, L.; Lucchetti, C.; Bartoloni, A.; Bartalesi, F.; Mantella, A.; Gamboa, H.; Carattoli, A.; Paradisi, F.; Rossolini, G. M. "Population Structure and Resistance Genes in Antibiotic-Resistant Bacteria from a Remote Community with Minimal Antibiotic Exposure." [Nome do periódico científico, se aplicável], Vol. 51, No. 4. 2006.

PEBMED. Uso de quinolonas e aneurisma de aorta. Disponível em: <https://pebmed.com.br/uso-de-quinolonas-e-aneurisma-de-aorta/?utm_source=artigoportal&utm_medium=copytext>. Acesso em: 15/10/2023.

Pepe, V. L. E.; Novaes, H. M. D. "Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios." *Cadernos de Saúde Pública*, vol. 36, no. 7, e00043019, 2020.

PUC-Rio. Título do documento. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/17692/17692_3.PDF>. Acesso em: 18/11/2023.

Separata Saúde Feminina 1_Zambom_16-05-19_L.indd. Recomendações sobre a restrição das quinolonas. Profa. Dra. Ana Cristina Gales CRM-SP 73.842. 2019. Grupo Planmark Ltda. Disponível em <https://medzone.com.br/wp-content/uploads/2022/04/recomendacoes.pdf>. Acesso em 26/10/2023.

Silveira, Z. P.; Malinkiewicz, A.; Menezes, M. B.; Sousa, E. O.; Freitas, L. M. A.; Cazeiro, C. C.; Silva, D. R. C.; Carneiro, E. N. A.; Farias, D. C. S.; Cruz, L. P. S.; Orta, B. H. S.; Macedo, V. C. "A automedicação com antibióticos e as repercussões na resistência bacteriana." *Revista Ibero-Americana de Humanidades*,

Vianello, M. A. "*Resistência Bacteriana às Fluoroquinolonas em Indígenas da Amazônia Brasileira.*" Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

Xavier, M. S.; Castro, H. N.; Souza, L. G. D.; Oliveira, Y. S. L.; Tafuri, N. F.; Amâncio, N. F. G. "Automedicação e o Risco à Saúde: Uma Revisão de Literatura." *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 225-240, jan./fev. 2021.

World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Genebra, 2014.