



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

ANA MARGARIDA FERREIRA RIBEIRO

**USO TERAPÊUTICO DE QUINOLONAS E
AVALIAÇÃO DOS PADRÕES DE CONSUMO DE
ANTIBIÓTICOS NUMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Orientador: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes
Co-Orientador: Professora Ana Mirco

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**LISBOA
2021**

ANA MARGARIDA FERREIRA RIBEIRO

**USO TERAPÊUTICO DE QUINOLONAS E
AVALIAÇÃO DOS PADRÕES DE CONSUMO DE
ANTIBIÓTICOS NUMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 25 de outubro de 2021, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 268/2021, de 29 de setembro de 2021, com a seguinte composição:

Presidente:

Professora Doutora Maria Lídia Palma

Vogais:

Professor Doutor João Guilherme Costa (ULHT) - Arguente

Orientador:

Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**LISBOA
2021**

Agradecimentos

Quero agradecer às professoras Dra. Ana Mirco e Dra. Ana Sofia Fernandes pela ajuda e orientação desta dissertação.

A toda a equipa da Farmácia Silveira - São Domingos de Rana, em particular, à Dra. Marisa Pinho, Dra. Joana Rita Lindeza, Dra. Bárbara Lopes e Dra. Sofia Freitas, por me terem acolhido tão bem e por todo o conhecimento que me transmitiram.

Agradeço aos docentes do CBIOS da Universidade Lusófona, especialmente ao Dr. João Gregório, Dra. Catarina Rosado, Dr. João Costa e Dra. Patrícia Rijo, pelo seu excelente profissionalismo e carinho para comigo, ao longo desta etapa.

Um apreço também à Marisa Paiva do secretariado da ECTS.

E, por fim, o meu agradecimento especial vai para os meus filhos e o meu marido, pois sem o apoio incondicional deles não teria conseguido concretizar este meu objetivo.

Bem haja a todos!

Resumo

Desde o desenvolvimento dos antibióticos no século XX, a taxa de mortalidade associada a infeções bacterianas tem vindo a diminuir.

O aumento da utilização de antibióticos e o consumo irracional encontram-se diretamente relacionados com o aparecimento de resistências associadas aos antimicrobianos. Estas representam um problema de saúde pública nacional e global.

As quinolonas encontram-se entre os antibióticos mais associados ao desenvolvimento de resistências. Estas são antibióticos sintéticos, de amplo espectro bacteriano, que interferem na síntese de ADN. Atualmente, encontram-se restritos em termos de utilização, pelo Infarmed.

O presente documento foi elaborado no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, para ser apresentado à Universidade Lusófona com vista à obtenção de grau de Mestre.

A monografia tem como objetivo a revisão bibliográfica da literatura das quinolonas, e o estudo empírico dos padrões de consumo dos antibióticos dos utentes da farmácia Silveira, através da análise descritiva dos resultados obtidos de um questionário.

Os resultados demonstraram um consumo reduzido de antibióticos, e um comportamento favorável em relação à *compliance* antimicrobiana, e à redução da taxa de resistências antimicrobianas. Este estudo demonstrou que o papel do farmacêutico comunitário não deve ser ignorado, pois os seus conselhos podem levar à consciencialização para o uso racional de antibióticos.

Palavras-chave:

Antibióticos | Quinolonas | Consumo | Resistências Antimicrobianas

Abstract

Since the development of antibiotics in the 20th century, the mortality rate associated to bacterial infections has been decreasing.

The increased use of antibiotics and irrational consumption are directly related to the emergence of resistance associated with antimicrobials. They represent a public health problem nationally and globally.

Quinolones are among the antibiotics most associated with the development of resistance. They are synthetic antibiotics with a broad bacterial spectrum that interfere with DNA synthesis. Currently, they are restricted in terms of use by the Infarmed.

This document was elaborated within the scope of the curricular unit “Intership” of Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, to be presented to the Universidade Lusófona aiming at obtaining a Master's degree.

The objective of the monograph is a literature review of quinolones, and an empirical study of antibiotic consumption patterns of patients in the Silveira pharmacy, through descriptive analysis of the results obtained from a questionnaire.

The results demonstrated a reduced consumption of antibiotics, and a favorable behavior in relation to antimicrobials compliance, and a reduction in the rate of antimicrobial resistance. This study demonstrated that the role of the community pharmacist should not be ignored, as their advice can lead to awareness of the rational use of antibiotics.

Keywords:

Antibiotics | Quinolones | Consumption | Antimicrobial Resistances

Abreviaturas

QL - Quinolonas

MFST - *Major Facilitator Superfamily Transporters*

RND - *Resistance-Nodulation Division*

Mar - *Multiple antibiotic resistance*

OmpF - Proteína transmembranar F associada às porinas

QNR - *Quinolone resistance*

AAC(6')-Ib-cr - Aminoglicosídeo 6'-N-acetiltransferase

QepA - *Quinolone efflux pump A*

CMI - Concentração Mínima Inibitória

QTc - Intervalo QT corrigido

TSA - Teste de Sensibilidade a Antibióticos

SNF - Sistema Nacional de Farmacovigilância

URF - Unidades Regionais de Farmacovigilância

EMA - Agência Europeia do Medicamento

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

PRAC - Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

RCM - Resumo das Características do Medicamento

FI - Folheto Informativo

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos

DGS - Direção Geral da Saúde

DDD - Doses diárias definidas por 1000 habitantes

ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

FAO - Organização para a Alimentação e Agricultura

OIE - Organização Mundial da Saúde Animal

MPTF - Fundo de Segurança de Múltiplos Parceiros de Resistência a Antimicrobianos

GARDP - Parceria Global de Pesquisa e Desenvolvimento de Antibióticos

GAP - Plano de Ação Global sobre Resistência aos antimicrobianos

WAAW - Semana Mundial de Consciencialização Antimicrobiana

GLASS - Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana

EARS -Net - Rede Europeia de Vigilância da Resistência a Antimicrobianos

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

LNR-RA - Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos

TMNR - Taxa Média dos Níveis de Resistência

Índice Geral

<i>Agradecimentos</i>	3
<i>Resumo</i>	4
<i>Abstract</i>	5
<i>Abreviaturas</i>	6
<i>Índice de Figuras</i>	10
<i>Índice de Tabelas</i>	12
<i>Introdução</i>	13
1. <i>Antibióticos Quinolonas</i>	14
1.1. <i>Contextualização histórica</i>	14
1.2. <i>Estrutura</i>	15
1.3. <i>Classificação</i>	18
1.3.1. <i>Primeira Geração</i>	20
1.3.2. <i>Segunda Geração</i>	20
1.3.3. <i>Terceira Geração</i>	22
1.3.4. <i>Quarta Geração</i>	22
1.4. <i>Mecanismo de ação</i>	23
1.5. <i>Farmacocinética e Farmacodinâmica</i>	25
1.6. <i>Mecanismos de resistência</i>	27
1.6.1. <i>Mutações cromossômicas em genes codificadores</i>	27
1.6.2. <i>Mutações associadas à redução da concentração intracitoplasmática de quinolonas</i>	28
1.6.3. <i>Genes de resistência às quinolonas mediados por plasmídeos</i>	29
1.7. <i>Epidemiologia</i>	30
1.8. <i>Testes de sensibilidade</i>	32
1.9. <i>Indicações terapêuticas</i>	34
1.9.1. <i>Efeitos secundários</i>	34
1.9.2. <i>Contraindicações</i>	35

1.9.3. Interações	36
1.10. Evolução do consumo de quinolonas em Portugal e na Europa	36
1.11. Farmacovigilância	39
1.12. Futuras perspetivas da utilização de quinolonas	41
2. Resistência aos antibióticos	44
2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de resistência aos antibióticos	44
2.2. Estratégias de combate à resistência aos antibióticos	45
2.3. Medidas para controlo e vigilância das resistências	47
2.3.1. Sistema de vigilância de resistências	47
2.3.2. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos (PPCIRA)	48
2.4. O papel do farmacêutico comunitário	49
3. Estudo sobre a perceção dos utentes da Farmácia Silveira (São Domingos de Rana) relativamente ao consumo e resistência aos antibióticos	52
3.1. Justificação do estudo	52
3.2. Objetivos do estudo	52
3.3. Metodologia	53
3.4. Apresentação de resultados e discussão	53
Conclusão	73
Bibliografia	74
Apêndices	83
I. Questionário	83
II. Material Educacional: Folheto	85

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura central das Quinolonas (Reproduzido de Pham et al., 2019).	15
Figura 2. Relações entre modificações estruturais e atividade antibacteriana das Quinolonas (Reproduzido de Pham et al., 2019).	16
Figura 3. Mecanismo de ação das quinolonas. (1) Ligação do antibiótico ao complexo ADN-topoisomerase; (2) Quebras na molécula de ADN irreparáveis que levam ao (3) bloqueio da replicação e transcrição, induzindo-se a morte celular; (4) Modo de ação alternativo, onde a topoisomerase liberta-se do complexo, mas as quebras mantêm-se levando ao (6) aparecimento de espécies reativas de oxigénio, (5) induzindo-se a morte celular (Reproduzido de Bush et al., 2020).	24
Figura 4. Gráfico adaptado do ECDC (2021) representado o consumo das quinolonas em âmbito ambulatorio na Europa no ano 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).	38
Figura 5. Representação gráfica, adaptada do ECDC, da tendência do consumo das quinolonas no âmbito comunitário e hospitalar em Portugal, entre 1997 e 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).	39
Figura 6. Representação gráfica, adaptada do ECDC, da tendência do consumo das quinolonas em âmbito comunitário em Portugal, entre 1997 e 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).	39
Figura 7. Exemplos de estratégias para o combate às resistências antimicrobianas. (Adaptado de Swami, 2014; PPCIRA, 2019).	47
Figura 8. Responsabilidades do farmacêutico no combate à resistência antimicrobiana. (Adaptado de Heil, 2016).	51
Figura 9. Sexo dos inquiridos.	54
Figura 10. Distribuição dos inquiridos de acordo com a idade.	54
Figura 11. Distribuição dos inquiridos de acordo com o grau de escolaridade.	55
Figura 12. Frequência do uso de antibióticos.	55
Figura 13. Fonte dos antibióticos.	56
Figura 14. Motivo do uso de antibióticos.	57
Figura 15. Instrução do uso de antibióticos.	57
Figura 16. Consumo de álcool.	58
Figura 17. Nome dos antibióticos conhecidos.	59
Figura 18. Conhecimento geral sobre atividade antibacteriana.	60
Figura 19. Conhecimento geral sobre atividade antiviral.	60
Figura 20. Conhecimento sobre a eficácia de antibióticos noutras patologias.	61

Figura 21. Conhecimento sobre a eficácia de antibióticos noutros sintomas.....	61
Figura 22. Conhecimento geral sobre efeitos secundários associados ao uso de antibióticos.	62
Figura 23. Conhecimento sobre reações alérgicas e utilização de antibióticos.....	62
Figura 24. Conhecimento sobre a falta de eficácia dos antibióticos quando usados sem necessidade.	63
Figura 25. Perceção do uso de antibióticos para evitar doença grave.	63
Figura 26. Perceção do uso de antibióticos na constipação.....	64
Figura 27. Perceção sobre o cumprimento do regime de dosagem.	64
Figura 28. Conhecimento sobre definição de resistência antimicrobiana.	65
Figura 29. Conhecimento geral sobre efeitos da toma incompleta de antibióticos.	66
Figura 30. Conhecimento sobre efeitos do uso excessivo de antibióticos.....	66
Figura 31. Conhecimento geral sobre transmissão de bactérias resistentes.	67
Figura 32. Perceção sobre a problemática da resistência a antibióticos.....	67
Figura 33. Perceção da resistência a antibióticos no seio familiar.	68
Figura 34. Fontes de informação para sensibilização do uso racional de antibióticos.....	68
Figura 35. Opinião e comportamento sobre o uso de antibióticos.	69
Figura 36. Conhecimento sobre partilha de medicação antibacteriana.	69
Figura 37. Conhecimento sobre automedicação com antibióticos.	70
Figura 38. Perceção sobre relação médico/utente, quanto à prescrição de antibióticos.....	70
Figura 39. Perceção sobre informação recebida acerca da toma de antibióticos.	71

Índice de Tabelas

Tabela 1. Estruturas químicas e descrição das modificações de cada medicamento de uma determinada geração (Adaptado de Pham et al., 2019).	17
Tabela 2. Classificação e outras noções das quinolonas (Adaptado de Brar et al., 2020; Uivarosi, 2013).	19
Tabela 3. Taxas médias dos níveis de resistência às quinolonas em países europeus (Adaptado de Solano-Gálvez et al., 2020).....	31

Introdução

Um dos maiores contributos para o século XX foi o desenvolvimento de medicamentos, nomeadamente os antibióticos, sendo que as infeções bacterianas, de emergente incidência, revelavam ser a causa primária de mortalidade na população da época (Kourkouta et al., 2018). Desde a descoberta da penicilina, em 1928, por Alexander Flemming, aos tempos atuais, que os fármacos com propriedades antibacterianas permitiram inverter a mortalidade das doenças infecciosas e possibilitaram o progresso da ciência médica (Kourkouta et al., 2018). Com a crescente investigação e desenvolvimento de agentes antimicrobianos provenientes de diferentes compostos, sintéticos ou naturais, promoveu-se o aumento da esperança e qualidade de vida (Kourkouta et al., 2018).

No entanto, apesar da aparente vantagem dos antibióticos, o seu uso crescente e descontrolado apresenta diversas desvantagens, cujo impacto negativo populacional expande-se para outras áreas, para além da saúde, nomeadamente a indústria alimentar, agropecuária e ambiental (Dadgostar, 2019). Uma das desvantagens remete ao aparecimento de resistências microbianas, as quais representam um problema de saúde pública.

De entre vários antibióticos identificados na literatura com potencial de desenvolvimento de resistência antimicrobiana e ampla gama de efeitos adversos, destacam-se as quinolonas (QL). Esta classe de antibióticos apresenta um espectro de atividade alargado contra bactérias Gram-positivo e negativo, com elevada taxa de sucesso (Pham et al., 2019). Deste modo, observou-se o seu uso indiscriminado nas medicinas humana e veterinária. Esta situação trouxe como consequência o aparecimento de resistências antibacterianas e aumento de reportes de efeitos adversos graves associados a este tipo de antibióticos (Pham et al., 2019). Atualmente, esta classe apresenta restrições de utilização, impostas pelo Infarmed, de modo a limitar estas ocorrências (Infarmed, 2018). Face à contextualização, este trabalho tem como objetivo, a revisão da literatura sobre a classe de antibióticos das quinolonas, e a análise de padrões de consumo destes antibióticos em Portugal, contrastado com padrões europeus. Pretende-se analisar ainda o papel do farmacêutico comunitário nas medidas impostas para o controlo e vigilância das resistências antimicrobianas. Na segunda parte deste trabalho, será feita a avaliação sobre o conhecimento, hábitos de consumo e resistência a antibióticos aos utentes da Farmácia Silveira (São Domingos de Rana), através da aplicação de questionários. Ao avaliar possíveis tendências, pretende-se compreender o impacto dos padrões de consumo de antibióticos dos utentes da farmácia em causa.

1. Antibióticos Quinolonas

1.1. Contextualização histórica

As quinolonas representam o grupo de antibióticos com um núcleo aromático bicíclico relacionados com composto alcalóide 4-quinolona, de origem natural (Pham et al., 2019).

Os autores a quem se deve a descoberta das quinolonas é incerta. O termo “quinolona” foi utilizado pela primeira vez por Price, Drummond e Lahey, em 1949, para descrever quinolonas com o grupo 3-carboxílico modificado (Bisacchi, 2015). Todavia, estes investigadores não realizaram estudos da atividade biológica destes compostos (Bisacchi, 2015).

A descoberta acidental dos agentes antibacterianos da classe das quinolonas foi anunciada pela primeira vez no início dos anos 60 por George Leshner e outros investigadores do *Sterling Drugs*, atualmente parte da SANOFI (Bisacchi, 2015). O grupo de investigadores analisava os subprodutos da cloroquina, um composto antimalárico (Bisacchi, 2015). Entre os subprodutos, isolou-se o ácido 7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina-3-carboxílico. A identificação deste composto demonstrou atividade antibacteriana *in vitro* e este serviu como intermediário para a síntese de precursores das quinolonas. Por exemplo, o ácido nalidíxico, também designado de 1,8-naftiridona (Bisacchi, 2015).

Na mesma altura, a *Imperial Chemical Industries* (ICI), agora pertencente à *Astrazeneca*, publicou aplicações para patentes das quinolonas (Idowu e Scheweizer, 2017). Não obstante, atribui-se a descoberta deste grupo de antibióticos a Leshner e aos restantes investigadores da *Sterling*.

O ácido nalidíxico, em 1964, passou a ser indicado para infeções do trato urinário causadas por bactérias entéricas Gram-negativo, incluindo a *Escherichia coli* (Pham et al., 2019). Esta utilização durou mais de 30 anos. Todavia, não se observaram resultados significativos para um espectro alargado de microrganismos, tais como bactérias Gram-positivo (Pham et al., 2019). O ácido nalidíxico e outros agentes antibacterianos desta primeira geração representavam um nicho terapêutico estreito (Bisacchi, 2015) com absorção oral, distribuição tecidual e concentrações urinárias ótimas para o tratamento de infeções urinárias (Pham et al., 2019). A primeira geração apresentava limitações que restringiam a sua utilização. Alguns dos fármacos pertencentes a esta geração estavam associados à elevada incidência de efeitos adversos, por vezes graves, e ao aparecimento de resistência bacteriana (Pham et al., 2019).

Na década de 80, com as novas tecnologias, ocorreu a descoberta dos benefícios das quinolonas com a adição do flúor e um grupo amina heterocíclico (Bisacchi, 2015). As modificações permitiram a expansão do espectro bacteriano, com aumento da eficácia, contribuindo para uma relação estrutura-atividade melhorada (Bisacchi, 2015). O primeiro fármaco da segunda geração com estas modificações, fluoroquinolona, foi a Norfloxacin (Bisacchi, 2015), com uma semivida elevada, de 3 a 4 horas, em comparação com fármacos anteriores, e atividade melhorada contra bactérias Gram-negativo (Pham et al., 2019). Com o avançar dos anos, as escolhas de alterações dos grupos periféricos da cadeia central tornaram-se o foco, com o objetivo de melhorar a eficácia terapêutica dos fármacos e diversificar a atividade biológica, tornando esta classe comercialmente desejável, e com ampla aplicação clínica (Bisacchi, 2015).

1.2. Estrutura

As quinolonas representam uma classe de antibióticos descritos pela sua estrutura básica de um anel bicíclico, cujas modificações moleculares interferem com a atividade biológica dos fármacos, observado na figura 1 (Pham et al., 2019).

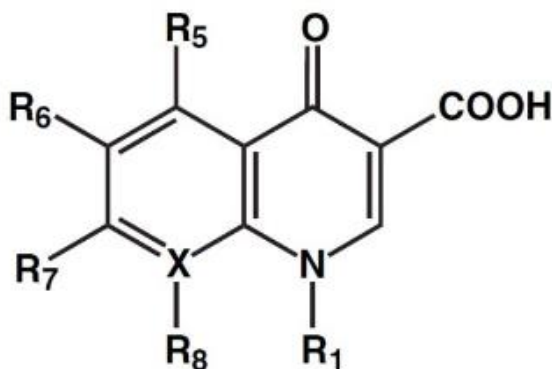


Figura 1. Estrutura central das Quinolonas (Reproduzido de Pham et al., 2019).

Estes fármacos apresentam as posições 2, 3 e 4 constantes. No carbono 2, observa-se a ligação com o hidrogénio ótica, sendo que, grupos moleculares maiores afetariam a estereoquímica das posições adjacentes 3 e 4, as quais devem sempre estar ligadas a um grupo carboxilo e uma molécula de oxigénio, respetivamente (Tillotson, 1996). Estas ligações são essenciais para a ligação com as bases do ADN bacteriano, de modo a promover novas ligações de hidrogénio, através da ação da enzima ADN girase (Tillotson, 1996).

As fluoroquinolonas apresentam na posição 6 um átomo de flúor, o qual confere entre 5 a 100 vezes mais potência do que qualquer outro halógeno (Tillotson, 1996), ótimo para uma atividade biológica melhorada (Pham et al., 2019).

As restantes posições podem receber grupos periféricos de modo a melhorar a relação estrutura-atividade, como se observa na figura 2.

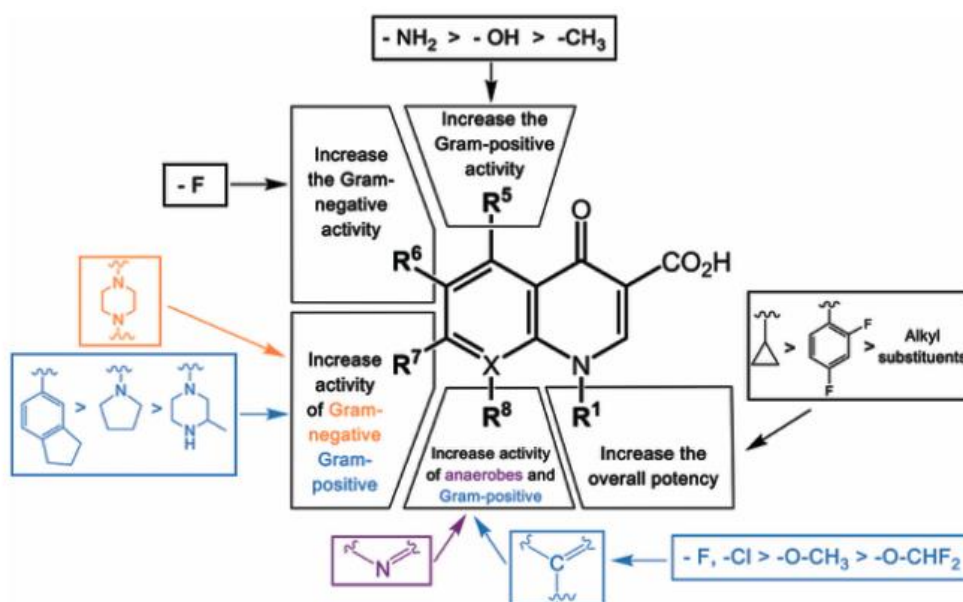


Figura 2. Relações entre modificações estruturais e atividade antibacteriana das Quinolonas (Reproduzido de Pham et al., 2019).

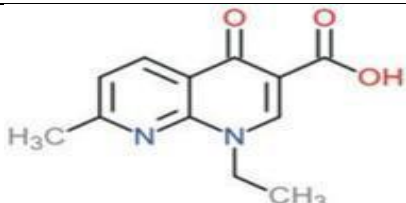
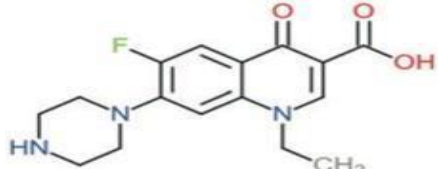
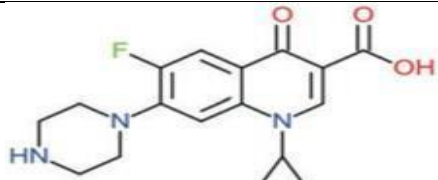
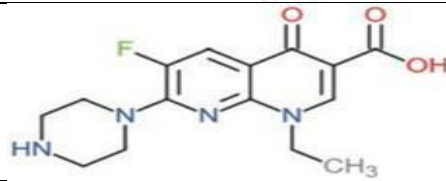
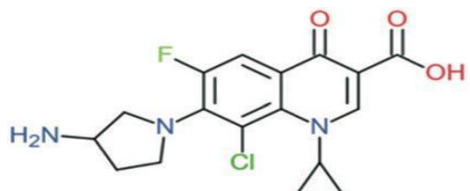
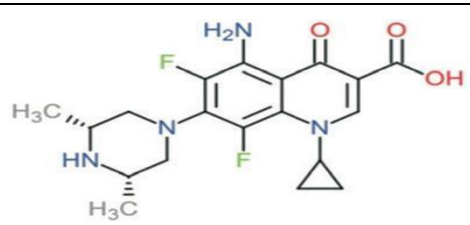
A posição 1 parece afetar a farmacocinética e potência do composto (Tillotson, 1996). Tal verificou-se em observações do grupo ciclopropilo, o qual demonstrou aumentar a atividade biológica de forma significativa contra bactérias Gram-negativo (Pham et al., 2019).

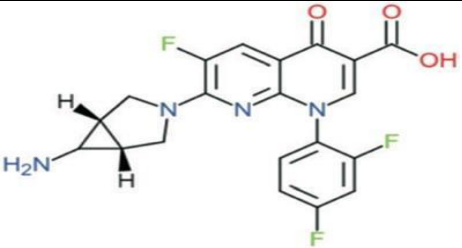
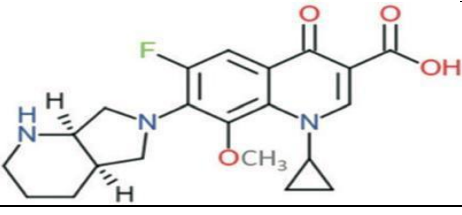
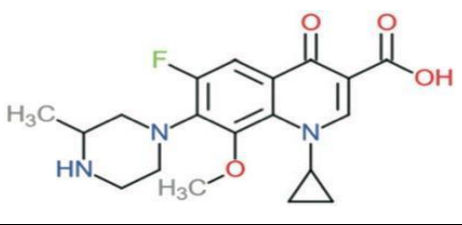
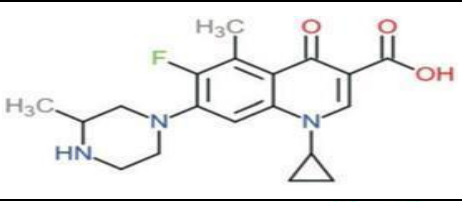
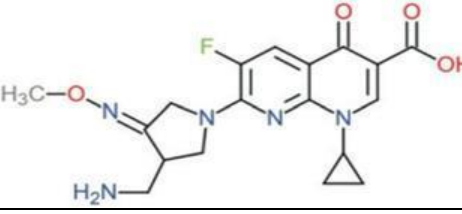
Observou-se diferentes grupos periféricos na posição 5, os quais aumentavam a atividade contra bactérias Gram-positivo (Tillotson, 1996). Um exemplo de um grupo adicional desejado é o grupo amina ou metilo (Tillotson, 1996). É de notar que a posição 5 é uma das posições de maior interesse para a melhoria da atividade antibiótica Gram-positivo (Tillotson, 1996).

A atividade biológica e farmacocinética são ambas controladas na posição 7, sendo os anéis penta e hexa com um átomo azoto, com maior atividade (Tillotson, 1996). Estes anéis heterocíclicos aumentam ambos os parâmetros mencionados. Exemplos destes anéis são aminopiridinas e piperazinas (Tillotson, 1996). O anel piperazina demonstrou elevada potência contra bactérias Gram-negativo (Pham et al., 2019).

Alterações na posição 8 permitem melhoria da farmacocinética e atividade contra bactérias anaeróbias, principalmente com a adição dos halógenos flúor e cloro (Tillotson, 1996). A adição de O-CH₃ demonstrou atividade biológica contra Gram-positivo (Pham et al., 2019) (tabela 1).

Tabela 1. Estruturas químicas e descrição das modificações de cada medicamento de uma determinada geração (Adaptado de Pham et al., 2019).

Geração	Medicamentos	Estrutura Química	Modificações
Primeira Geração	Ácido Nalidíxico		Adição de -N na posição C8, dando origem à naftiridina.
Segunda Geração	Norfloxacina		Adição de -F na posição C6 e do anel piperazina na posição C7.
	Ciprofloxacina		Adição de -F na posição C6, do anel piperazina na posição C7 e do grupo ciclopropilo na posição N1.
	Enoxacina		Adição de -F na posição C6 e do anel piperazina na posição C7.
Terceira Geração	Clinafloxacina		Adição do grupo 3-aminopirrolidin-1-il na posição C7, de -Cl na posição C8 e do grupo ciclopropilo na posição N1.
	Esparfloxacina		Adição do anel piperazina dimetilada na posição C7, de -F nas posições C6 e 8, do grupo -NH ₂ e ciclopropilo na posição C5 e N1, respetivamente.

Quarta Geração	Trovafloracina		Adição do grupo pirrolidin-1-il bicíclico com amina na posição C7 e do grupo 2,4-difluorofenil na posição N1.
	Moxifloracina		Adição do grupo azabicyclo na posição C7, de -OCH ₃ na posição C8 e do grupo ciclopropilo na posição N1.
	Gatifloracina		Adição do grupo piperazina metilado e metoxilo nas posições C7 e C8, respetivamente, e introdução do grupo ciclopropilo na posição N1.
	Grepafloracina		Adição do grupo piperazina metilada na posição C7, de -CH ₃ na posição C5 e do grupo ciclopropilo na posição N1.
	Gemifloracina		Adição do grupo 3-metoximina-4-aminometil-pirrolidin-1-ilo na posição C7 e do grupo ciclopropilo na posição N1.

1.3. Classificação

A introdução do ácido nalidíxico no mercado levou ao desenvolvimento de compostos com espectro de atividade biológica acrescentada, através da adição de diferentes constituintes em diferentes posições da estrutura central (Pham et al., 2019). O sistema de classificação dos antibióticos quinolonas permite a categorização eficiente dos medicamentos para prescrição, baseando-se na ordem cronológica de desenvolvimento, e tem em conta o espectro antibacteriano acrescido, representante de cada geração (Pham et al., 2019) (tabela 2).

Tabela 2. Classificação e outras noções das quinolonas (Adaptado de Brar et al., 2020; Uivarosi, 2013).

Geração	Exemplos	Posologia	Via Adm.	Espetro de ação	Indicações	Características
Primeira Geração	Ácido Nalidíxico	0.5-1 g (4x/dia)	Oral	<i>Enterobacteriaceae</i> Gram-negativos, com exceção da espécie <i>Pseudomonas</i> .	-Infeções Urinárias Não Complicadas	-Alta ligação a proteínas plasmáticas -Tempo de semivida curto -Toxicidade associada ao Sistema gastrointestinal e nervoso central -Rápida emergência de resistência.
	Cinoxacina	250-500 mg (6-12h/dia)	Oral			
Segunda Geração	Norfloxacina	400 mg (2x/dia)	Oral	<i>Enterobacteriaceae</i> Gram-negativos, <i>Pseudomonas</i> , algumas bactérias Gram-positivas como <i>S. aureus</i> .	-Infeções Urinárias Complicadas e Não complicadas -Infeções relacionadas com cateter -Prostatite -Infeções Nosocomiais -Doenças Sexualmente Transmissíveis.	~50% Ligação a proteínas plasmáticas -Tempo de semivida maior do que o da geração anterior -Menor suscetibilidade a resistências -Perfis toxicológicos favoráveis.
	Ciprofloxacina	500-750 mg (2x/dia)	Oral e IV			
	Enoxacina	200-400 mg (1-2x/dia)	Oral			
	Fleroxacina	Conforme prescrição médica	Oral			
Terceira Geração	Levofloxacina	250-500 mg (1-2x/dia)	Oral e IV	<i>Enterobacteriaceae</i> Gram-negativos e positivos, incluindo <i>Pneumococci</i> , <i>S. pneumoniae</i> sensível e resistente à penicilina e outros agentes patogénicos atípicos.	-Semelhante à segunda geração -Pneumonia adquirida na comunidade (e no âmbito hospitalar ou sob suspeita de agente patogénico atípico).	-Espetro de ação diversificado -Modificações na posição 5 e 7 associadas ao aumento da potência e eficácia no tratamento contra bactérias Gram-positivas, em comparação com compostos anteriores.
	Clinafloxacina	Conforme prescrição médica	Oral e IV			
	Esparfloxacina	200-400 mg (1x/dia)	Oral			
Quarta Geração	Trovafloxacina	400 mg (1x/dia)	Oral	<i>Enterobacteriaceae</i> Gram-negativos e positivos, incluindo <i>S. pneumoniae</i> sensível e resistente à penicilina, e outros agentes	-Semelhante às gerações anteriores, com exceção das infeções urinárias.	-Espetro de ação altamente diversificado, em comparação com gerações anteriores
	Moxifloxacina	400 mg (1x/dia)	Oral e IV			
	Gatifloxacina	200-400 mg (1x/dia)	Oral			

	Grepafloxacin	Conforme Prescrição médica	Oral	patogénicos atípicos e bactérias anaeróbias.	-Infeções intra-abdominais.	-Elevada biodisponibilidade e -Tempo de semivida alto -Taxa de indução de mutações resistentes reduzida.
	Gemifloxacin	320 mg (1x/dia)	Oral			

1.3.1. Primeira Geração

A primeira geração é marcada com a introdução do ácido nalidíxico, em 1967, para o tratamento de infeções urinárias não complicadas, causadas maioritariamente por bactérias Gram-negativo, com exceção da espécie *Pseudomonas* spp. (Aldred et al., 2014). A introdução é sucedida pelo desenvolvimento de análogos deste ácido, como o ácido oxolínico, o ácido pipemídico, e a cinoxacina. (Pham et al., 2019). As modificações destes compostos são consideradas mínimas em termos de farmacocinética e melhorias no espectro antibacteriano, pelo que a maioria estava limitada ao tratamento de infeções urinárias (Tillotson, 1996). Verifica-se que as melhorias, quando comparadas com o ácido nalidíxico, eram quase insignificantes, pois esta geração acaba por ser caracterizada pelo desenvolvimento rápido de resistências para diversos organismos, após utilização clínica (Pham et al., 2019). Adicionalmente, esta geração apresenta atividade quase nula contra bactérias Gram-positivo, e Gram negativo anaeróbios como a *Pseudomonas aeruginosa*. As reações adversas variam desde perturbações do trato gastrointestinal como náuseas, vómitos e diarreia e do sistema nervoso central (tonturas, cefaleias, convulsões, insónias) a afeções dermatológicas como prurido e erupção cutânea, incluindo fotossensibilidade (Pham et al., 2019).

1.3.2. Segunda Geração

Em 1976, introduziu-se no mercado a primeira fluoroquinolona, a flumequina (Pham et al., 2019). Este composto provém da adição do grupo flúor na posição 6 (Pham et al., 2019). A modificação da estrutura central permitiu o aumento da atividade antibacteriana, incluindo atividade sobre estirpes resistentes ao ácido nalidíxico (Pham et al., 2019). Porém, este composto foi abandonado devido às ocorrências de toxicidade ocular (Bush et al., 2020). O período de investigação e desenvolvimento de compostos a partir do ácido nalidíxico permitiu o desenvolvimento das fluoroquinolonas. A modificação inovadora centrada na adição do átomo de flúor na posição 6 permitiu o aumento da eficácia da atividade antibacteriana

contra um espectro elevado de microrganismos, com menor suscetibilidade para níveis elevados de resistência (Bush et al., 2020). Deste modo, verificou-se um aumento da investigação farmacêutica nesta subclasse de quinolonas.

A segunda geração começa oficialmente com a fluoroquinolona norfloxacin, introduzida no mercado, em 1978, para o tratamento de infeções genito-urinárias e gastrointestinais (Bush et al., 2020). A norfloxacin, para além da atividade antimicrobiana acrescida, apresentava um tempo de semivida superior ao das quinolonas da primeira geração, de entre 3 a 4 horas, com melhor biodisponibilidade (Bush et al., 2020). Outro exemplo de um antibiótico desta geração é a ciprofloxacina, introduzida em 1981, que ao contrário da norfloxacin, apresentava atividade sistémica eficaz (Bush et al., 2020). Consequentemente, é indicada para o tratamento de infeções urinárias causadas por várias bactérias, incluindo *P. aeruginosa*, e para o tratamento de segunda linha da cólera, entre outras (Bush et al., 2020). Futuros desenvolvimentos serviram para preencher lacunas dos antibióticos anteriores. A enoxacin, por exemplo, apresentava melhor absorção oral, em comparação com a norfloxacin (Davis et al., 2017). Fleroxacin, introduzida em 1986, foi a primeira quinolona trifluorinada (Pham et al., 2019). Esta modificação permitiu excelente biodisponibilidade, altas concentrações plasmáticas e tempo de semivida, de entre 10 e 12 horas, e penetração tecidual elevada (Pham et al., 2019). Estas características permitem uma administração diária única (Bush et al., 2020). A eficácia é elevada, sendo superior a 90%, no tratamento de infeções urinárias e gonorreia (Pham et al., 2019). Contudo, está associado à elevada incidência de efeitos adversos, incluindo reações fototóxicas graves (Pham et al., 2019).

De modo geral, as fluoroquinolonas da segunda geração têm atividade sobre Gram-negativo, algumas espécies de *Pseudomonas* e algumas Gram-positivo, incluindo *Staphylococcus aureus*. A ciprofloxacina é a quinolona mais ativa sobre a *Pseudomonas aeruginosa* (Brar et al., 2020). Esta geração demonstra atividade contra alguns organismos Gram-positivo e anaeróbios, embora limitada, ao contrário dos antibióticos da primeira geração (Brar et al., 2020). Esta geração permite o aumento da administração oral ou intravenosa, com menor suscetibilidade para o desenvolvimento de resistências consideradas de alto nível, e com apresentação de perfis toxicológicos favoráveis (Pham et al., 2019). Nesta geração, as reações adversas variam desde toxicidade ocular verificada com a flumequina, reações fototóxicas graves com a fleroxacin e risco potencial baixo de prolongamento do intervalo QT com a ciprofloxacina e norfloxacin.

Com a ciprofloxacina foram ainda registados casos de tendinopatia, fototoxicidade, nefropatia e casos raros de lesão hepática (Pham et al., 2019).

1.3.3. Terceira Geração

A terceira geração das quinolonas tem início com a síntese do antibiótico levofloxacina (Bush et al., 2019). Esta geração é marcada por uma série de desenvolvimento de compostos com modificações em diferentes posições, nomeadamente na posição 5, 7 e 8. Exemplos de modificações incluem a adição de grupos amina, álcool e metilos na posição 5, grupos aromáticos pirrolidinas na posição 7 e átomos de cloro na posição 8 (Pham et al., 2019). Estas modificações permitiram vantagens como maior atividade antibacteriana contra microrganismos Gram-negativo e Gram-positivo, incluindo *Streptococcus pneumoniae* (Pham et al., 2019). A nova capacidade foi obtida devido a modificações nas posições 5 e 7 que levaram ao aumento da potência e eficácia no tratamento contra bactérias Gram-positivo (Pham et al., 2019). Os fármacos mais populares desta geração, sendo considerados os mais eficazes, com concentração mínima inibitória baixa, são a clinafloxacina e esparfloxacina, os quais apresentam uma estrutura semelhante, ambos derivados da ciprofloxacina, pertencente à geração anterior (Bush et al., 2019). As reações adversas mais comuns da terceira geração, incluem tendinite e rotura de tendão, com a utilização da levofloxacina; fototoxicidade e cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT), com a esparfloxacina. Associadas à clinafloxacina, estão as reações adversas de fototoxicidade e hiperglicemia (Pham et al., 2019).

1.3.4. Quarta Geração

A quarta geração de quinolonas é a mais recente e engloba compostos como a trovafloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina e gemifloxacina (Pham et al., 2019). Estes compostos apresentam atividade antibacteriana contra organismos causadores de doenças respiratórias, como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moxarella catarrhalis* (Pham et al., 2019). Apresenta ainda ação adicional atípica contra organismos como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* (Pham et al., 2019). O amplo espectro antibacteriano deriva das modificações das gerações anteriores, e novas alterações, como a introdução do átomo de azoto na posição 8, a qual aumenta a ação contra organismos anaeróbios (Pham et al., 2019). Os antibióticos desta geração apresentam um nível elevado de

captação celular que se traduz na alta eficácia antibacteriana intracelular observada (Pham et al., 2019). Não obstante, devido a este facto, muitos antibióticos apresentam efeitos adversos graves (Pham et al., 2019). Por exemplo, a trovafloxacina encontra-se associada a casos de hepatotoxicidade, e no caso da grepafloxacina, verificou-se uma correlação direta com morte cardíaca repentina em diversos doentes (Pham et al., 2019). Deste modo, o uso destes compostos, assim como o da gemifloxacina, tem sido restrito, ou até mesmo suspenso (Pham et al., 2019).

Os antibióticos moxifloxacina e gatifloxacina apresentam um perfil de efeitos adversos menos grave, verificando-se a eficácia do seu uso, em ensaios clínicos, em monoterapia, e no tratamento de doenças respiratórias (Pham et al., 2019).

De modo geral, as novas fluoroquinolonas apresentam diversas vantagens; estas incluem elevada biodisponibilidade, tempo de semivida elevado e taxa de indução de mutações resistentes diminuída, em comparação com os antibióticos das gerações anteriores (Pham et al., 2019). Os antibióticos podem, muitas vezes, ser administrados em dose única, o que aumenta a adesão à terapêutica (Pham et al., 2019). No entanto, os antibióticos desta geração apresentam taxas de eliminação variadas, o que pode levar ao desenvolvimento de efeitos adversos (Brar et al., 2020). As reações adversas mais comuns incluem cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefropatia e fotossensibilidade. Deste modo, estes agentes antibacterianos requerem monitorização clínica (Pham et al., 2019).

1.4. Mecanismo de ação

As quinolonas têm como mecanismo de ação a inibição da replicação e transcrição do ADN bacteriano, através da inibição da ADN girase, e da topoisomerase IV (Tillotson, 1996). Na replicação e transcrição do ADN estão envolvidas a ADN girase e a topoisomerase IV, as quais são responsáveis pela clivagem do ADN (Brar et al., 2020) e interconversão das diferentes formas topológicas do ADN (Bush et al., 2020). A ADN girase é uma enzima topoisomerase II, composta por 4 subunidades, 2 subunidades codificadas pelo gene *gyrA* e 2 pelo gene *gyrB*, a qual hidrolisa a adenosina trifosfato presente na dupla hélice de ADN, criando-se o enrolamento negativo do ADN, e conseqüente condensação do cromossoma (Brar et al., 2020). O enrolamento negativo é crucial para a replicação, transcrição e reparação do ADN (Brar et al., 2020). A topoisomerase IV, uma enzima homóloga à girase, é composta por 4 subunidades,

2 subunidades codificadas pelos genes *parC* e 2 pelo gene *parE* (Brar et al., 2020). Esta enzima atua na separação dos dois cromossomas filhos, processo denominado de decatenação do ADN, assim como o auxílio na segregação dos cromossomas na replicação bacteriana (Brar et al., 2020).

As quinolonas e as fluoroquinolonas, ao ligarem-se de forma não-covalente ao complexo enzima-ADN, promovem ação antibacteriana através de duas formas, ilustrada na figura 3 (Aldred et al., 2014). Os antibióticos atuam ao inibir a ação das enzimas ou ao aumentar a sua ação (Brar et al., 2020). Ao inibir a ação das enzimas, ocorre a inibição da forquilha de replicação, a qual resulta no bloqueio do crescimento celular e consequente morte celular (Aldred et al., 2014). Ao aumentar a ação das topoisomerasas, verifica-se o aumento de quebras irreparáveis na molécula de ADN, as quais induzem a morte celular (Aldred et al., 2014).

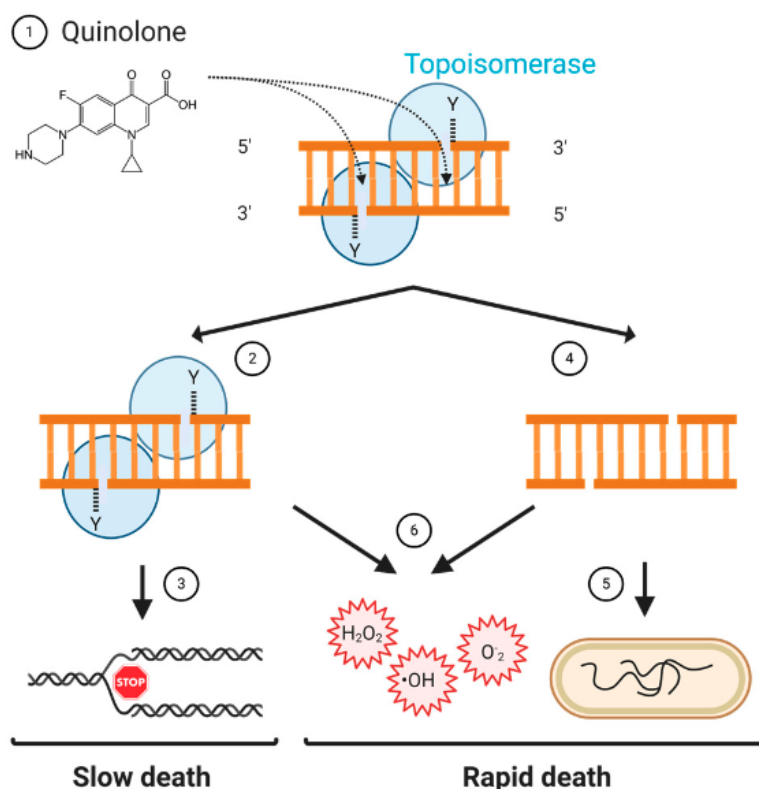


Figura 3. Mecanismo de ação das quinolonas. (1) Ligação do antibiótico ao complexo ADN-topoisomerase; (2) Quebras na molécula de ADN irreparáveis que levam ao (3) bloqueio da replicação e transcrição, induzindo-se a morte celular; (4) Modo de ação alternativo, onde a topoisomerase liberta-se do complexo, mas as quebras mantêm-se levando ao (6) aparecimento de espécies reativas de oxigênio, (5) induzindo-se a morte celular (Reproduzido de Bush et al., 2020).

As quinolonas atuam primariamente no ADN girase em bactérias Gram-negativo e as fluoroquinolonas na topoisomerase IV de bactérias Gram-positivo (Aldred et al., 2014). Esta generalização resulta de estudos genéticos em *E. coli* e *S. pneumoniae* (Pham et al., 2019). Esta

distinção é possível devido às modificações estruturais realizadas (Pham et al., 2019). Contudo, existem exceções, como acontece no caso do antibiótico norfloxacin, o qual atua na ADN girase no tratamento contra *S. aureus*, bactéria Gram-positivo (Pham et al., 2019). As quinolonas conseguem atuar em ambas as enzimas, desde que possuam as propriedades necessárias para tal, pois estas são homólogas umas às outras. Deste modo, existem semelhanças entre as suas sequências proteicas, o que facilita a ação inibitória das quinolonas (Pham et al., 2019).

As topoisomerasas humanas tipo II são semelhantes às bacterianas, mas os antibióticos quinolonas não atuam nas mesmas, por existirem diferenças estruturais (Pham et al., 2019). As topoisomerasas humanas são homodímeros, ao contrário das bacterianas que são heterotetrameros, resultado da fusão das subunidades A e B durante a evolução (Pham et al., 2019).

1.5. Farmacocinética e Farmacodinâmica

O desenvolvimento de novas quinolonas a partir da primeira geração tinham em conta os parâmetros da farmacocinética e farmacodinâmica, de modo a melhorar o metabolismo, eliminação e transporte, para obtenção de resultados eficazes de ação antibacteriana, com prevenção de mutações resistentes (Pham et al., 2019). Destacam-se as modificações estruturais nas posições 5, 6, 7 e 8 como essenciais para a melhoria dos parâmetros farmacocinéticos, com consequente aumento do tempo de semivida, do volume de distribuição e melhor penetração tecidual e biodisponibilidade (Pham et al., 2019). A primeira geração de agentes quinolónicos, como o ácido nalidíxico e a cinoxacina, apesar de apresentarem uso terapêutico limitado, atingiam concentrações séricas máximas de 20 a 40 mg/L, após tratamento com dosagens de 500 a 1000 mg (Kocsis et al., 2016), que são consideradas muito baixas (Pham et al., 2019). Estes agentes e os seus metabolitos eram excretados através da via renal e atingiam concentrações na urina de 500 a 1000 mg, 2 a 4 horas após administração oral (Kocsis et al., 2016), o que justificava a sua utilização limitada no tratamento de infeções urinárias (Pham et al., 2019).

De modo geral, a maioria dos antibióticos da classe quinolonas está disponível para administração oral e intravenosa (Álvarez-Hernández et al., 2015). A biodisponibilidade, independente da via de administração, aparenta ser a mesma, com valores variando de 70 a 90% (Álvarez-Hernández et al., 2015). Mesmo assim, a via oral apresenta variações negativas devido

à influência de alimentos, antiácidos com cátions metálicos, como o magnésio (Mg^{2+}), o alumínio (Al^{3+}) e o cálcio (Ca^{2+}), e multivitamínicos, com ferro e/ou zinco (Álvarez-Hernández et al., 2015). Estas interações resultam na redução das concentrações séricas e menor poder de penetração nos tecidos (Álvarez-Hernández et al., 2015). Um exemplo é a co-administração de uma preparação com sais ferrosos e multivitamínicos, com ciprofloxacina, que resultou na diminuição da biodisponibilidade do agente quinolonónico nos doentes (Uivarosi, 2013).

Em indivíduos adultos, o tempo de semivida dos antibióticos geralmente é de 1,5 a 16 horas, com volumes de distribuição superiores a 1,5 L/kg (Álvarez-Hernández et al., 2015). As quinolonas de quarta geração são as que conseguem alcançar estes valores elevados devido às suas modificações estruturais (Álvarez-Hernández et al., 2015). Um exemplo é a grepafloxacina, com tempo de semivida de aproximadamente 14 horas (Pham et al., 2019). Verifica-se que as fluoroquinolonas são distribuídas extensivamente pelos diversos tecidos e fluídos (Álvarez-Hernández et al., 2015). As fluoroquinolonas apresentam penetração favorável nos tecidos (Carino et al., 2019). Esta reflete-se no seu elevado volume de distribuição (Carino et al., 2019).

A metabolização das quinolonas ocorre no fígado, maioritariamente pelo citocromo P450, e com menor frequência pela glucuronidase ou através da conjugação de sulfatos (Álvarez-Hernández et al., 2015). O modo de excreção é realizado da via hepatobiliar para a via renal, dependendo da afinidade hidrofílica (Álvarez-Hernández et al., 2015). Deste modo, as quinolonas hidrofóbicas, portanto lipofílicas, são eliminadas no fígado (Álvarez-Hernández et al., 2015). Exemplos destas incluem a esparfloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina, pertencentes às gerações recentes (Álvarez-Hernández et al., 2015). As quinolonas hidrofílicas são, por sua vez, eliminadas nos rins (Álvarez-Hernández et al., 2015). Exemplos destas são a levofloxacina e a ofloxacina (Álvarez-Hernández et al., 2015). Alguns doentes com insuficiência hepática ou renal podem requerer ajustamentos da dosagem terapêutica, devido ao tipo de eliminação dos antibióticos (Pham et al., 2019).

Em quantidades superiores à concentração mínima inibitória (CMI), todas as fluoroquinolonas exibem efeito pós-antibiótico, baseado na atividade bactericida dependente na concentração administrada (Frei & Labreche, 2012). Algumas fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina e fleroxacina, atuam na membrana celular bacteriana, através da desintegração de ambas as membranas internas e externas, quando em concentrações elevadas, para além de atuar nas enzimas citoplasmáticas ADN girase e topoisomerase IV (Álvarez-Hernández et al., 2015).

O ideal é a obtenção de uma AUC ou concentração sérica elevada associada a uma CMI baixa, resultando no aumento do rácio AUC/CMI, ou $C_{m\acute{a}x}/CMI$, e consequente aumento da eficácia (Pham et al., 2019). Porém, verificou-se, em concentrações perto da CMI, a diminuição da taxa bactericida dos antibióticos (Frei & Labreche, 2012). Como exemplos, inclui-se o uso dos antibióticos ciprofloxacina e levofloxacina contra *P. aeruginosa* e *E. coli*, os quais demonstraram melhorias na terapêutica após ajuste da dosagem (Frei & Labreche, 2012). Em concentrações abaixo da CMI, observou-se aumento da taxa de resistência a uma velocidade inaceitável, mostrando assim a importância da utilização da dosagem adequada quando se trata da classe das quinolonas (Frei & Labreche, 2012).

1.6. Mecanismos de resistência

O aparecimento de resistência aos antibióticos quinolonas é um fator limitante para a utilização dos mesmos no tratamento de doenças infecciosas bacterianas (Pham et al., 2019). Os mecanismos de resistência podem ser classificados em 3 categorias diferentes, baseadas no tipo de mutações bacterianas adquiridas (Álvarez-Hernández et al., 2015).

1.6.1. Mutações cromossômicas em genes codificadores

A ocorrência de mutações cromossômicas em genes codificadores é o tipo mais comum de resistência verificado com a utilização das quinolonas (Aldred et al., 2014). Frequentemente, o desenvolvimento de resistências é associado a acumulações mutagénicas nas enzimas alvo, a ADN girase e topoisomerase IV, as quais, quando ambas estão mutadas, aumentam os níveis de resistência de 10 a 100 vezes (Aldred et al., 2014). As mutações cromossômicas afetam as regiões determinantes da ADN girase, nos genes *gyrA* e B, e da topoisomerase IV, nos genes *parC* e E (Álvarez-Hernández et al., 2015). A frequência deste fenómeno de resistência aparenta ser de 1 bactéria em 10^6 a 10^9 bactérias “selvagens” (Álvarez-Hernández et al., 2015). O gene codificador mais afetado, especialmente em bactérias Gram-negativas, é o *gyrA*, codificador das subunidades A da ADN girase (Álvarez-Hernández et al., 2015). Simultaneamente, verificou-se a presença de aminoácidos mutantes, nomeadamente a serina e resíduos acídicos, como o ácido glutâmico e aspártico (Pham et al., 2019), envolvidos na criação da ponte de moléculas de água e iões metálicos para a formação do complexo do agente quinolónico e subunidades das enzimas alvo (Aldred et al., 2014). Através da análise de isolados clínicos e laboratoriais, chegou-se à conclusão de que estes representam mais de 90% das mutações

observadas (Pham et al., 2019). Os antibióticos quinolonas apresentam níveis destrutivos diminuídos na presença destas mutações, mesmo em concentrações clinicamente relevantes, devido a incapacidade de criarem ligações com as enzimas alvo (Aldred et al., 2014). Na ausência das quinolonas, as mutações no aminoácido serina não alteram a função das enzimas bacterianas (Aldred et al., 2014). Em contrapartida, as mutações no resíduo ácido diminuem a atividade catalítica geral em aproximadamente 5 a 10 vezes (Aldred et al., 2014). O facto de não apresentar um efeito negativo na atividade enzimática, pode justificar a elevada frequência e manutenção de mutações nas serinas, para a sobrevivência das bactérias, em tratamento com antibióticos (Aldred et al., 2014).

1.6.2. Mutações associadas à redução da concentração intracitoplasmática de quinolonas

As enzimas alvo das quinolonas encontram-se no citoplasma (Pham et al., 2019). Deste modo, torna-se crucial a passagem dos compostos quinolónicos pelo envelope bacteriano (Pham et al., 2019). O influxo das quinolonas ocorre através de proteínas transportadoras, as porinas, nas bactérias gram-negativas (Aldred et al., 2014). A diminuição da expressão destas proteínas transportadoras, pode levar a níveis, embora reduzidos, de aquisição de resistência, de forma passiva (Aldred et al., 2014), devido à diminuição de porinas disponíveis para o transporte das quinolonas (Álvarez-Hernández et al., 2015). Adicionalmente, a hiper-expressão das bombas de efluxo podem levar a resistência às quinolonas (Aldred et al., 2014). As bombas de efluxo podem ser agrupadas em cinco famílias, sendo as mais relevantes às quinolonas, os transportadores pertencentes à superfamília *Major Facilitator Superfamily Transporters* (MFST) presentes em bactérias gram-positivas, e os transportadores da superfamília *Resistance-Nodulation Division* (RND), que incluem a bomba AcrAB-TolC, no que diz respeito a bactérias gram-negativas (Bush et al., 2020). Pensa-se que as mutações causadoras deste fenómeno ocorrem nas proteínas reguladoras associadas aos transportadores (Pham et al., 2019). Exemplos de mutações genéticas incluem o gene *multiple antibiotic resistance* (*mar*), o qual quando mutado, pode conduzir à desregulação da proteína transmembranar F associada às porinas (OmpF), e à hiper-expressão da bomba de efluxo AcrAB (Pham et al., 2019). De um modo geral, as mutações genéticas que afetam a permeabilidade membrana bacteriana reduzem a acumulação intracitoplasmática dos antibióticos, que embora gerem níveis de

resistência diminuídos, proporciona tempo suficiente para a adaptação das bactérias e aquisição de resistências bacterianas (Álvarez-Hernández et al., 2015).

1.6.3. Genes de resistência às quinolonas mediados por plasmídeos

Nos estadios iniciais de desenvolvimento das quinolonas, pensava-se que estas eram capazes de eliminar plasmídeos das bactérias, portanto nunca seriam alvo de resistências mediadas por plasmídeos (Bush et al., 2020), devido à impossibilidade de transmissão vertical, ou seja, de geração em geração, e horizontal, através da conjugação bacteriana (Aldred et al., 2014). No entanto, a descoberta do primeiro gene plasmídeo, *qnrA*, seguido pelos genes *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* e *qnrS*, veio confirmar a proteção bacteriana transmissível, especificamente à proteção da ADN girase e topoisomerase IV, contra a ação inibitória das quinolonas (Bush et al., 2020). As proteínas originadas destes genes mutantes surgiram, provavelmente, como mecanismos de defesa contra ameaças naturais, como outras bactérias presentes no meio envolvente (Bush et al., 2020). O modo de atuação desta família de proteínas *quinolone resistance* (QNR) baseia-se na ligação preventiva competitiva às enzimas alvo, na presença de inibidores (Bush et al., 2020).

Existem outros genes de resistência mediados por plasmídeos, tais como o gene variante da enzima mutada, aminoglicosídeo 6'-N-acetiltransferase (AAC(6')-Ib-cr), com dupla mutação em W102R e D179Y (Bush et al., 2020) e os genes *qeA* e *oqxAB*, codificadores das bombas de efluxo (Álvarez-Hernandez et al., 2015). As proteínas resultantes do gene variante AAC(6')-Ib-cr possuem a capacidade de “acetilar” certas fluoroquinolonas, como a norfloxacin e ciprofloxacina (Aldred et al., 2014), de modo a desativá-las (Bush et al., 2020). A acetilação tem lugar no anel piperazina, comum na segunda geração de fluoroquinolonas, o que afeta a ligação às enzimas alvo (Bush et al., 2020).

Finalmente, os genes codificadores das bombas de efluxo, *qeA1* e 2, e *oqxAB*, são observados exclusivamente em infeções de animais, capazes de conferir resistência a vários agentes antibacterianos (Aldred et al., 2014). As bombas de efluxo do tipo *Quinolone efflux pump A* (QepA) mutadas promovem a remoção de quinolonas hidrofílicas, como a ciprofloxacina e norfloxacin, o que confere resistência às mesmas (Álvarez-Hernandez et al., 2015).

De modo geral, a resistência mediada por plasmídeos revela-se ser problemática, apesar desta apresentar um nível baixo de resistências, pois, geralmente, é acompanhada com genes de resistência adicionais que podem afetar outras classes de antibióticos (Aldred et al., 2014).

1.7. Epidemiologia

O desenvolvimento rápido de resistências é característico das quinolonas, especialmente para os antibióticos pertencentes à primeira e segunda geração (Dalhoff, 2012). O desenvolvimento de resistências bacterianas diminui consideravelmente a eficácia dos agentes antibacterianos (Pham et al., 2019). Não obstante, esta classe de antibióticos continua a ser utilizada como tratamento de infeções bacterianas (Pham et al., 2019). Um caso em questão é a elevada resistência reportada, globalmente, para *P. aeruginosa* associada ao uso terapêutico das quinolonas (Dalhoff, 2012). Na última década, de acordo com Veldman et al. (2011), o aparecimento de resistência mediada por plasmídeos na Europa, foi associado à diminuição da suscetibilidade aos agentes quinolonas. A Grécia, um dos utilizadores maioritários de quinolonas, apresenta elevada incidência de *E. coli* resistente a estes agentes antibacterianos (Álvarez-Hernández et al., 2015). Em contraste, a Suécia, com menor taxa de consumo de quinolonas, demonstra ocorrência reduzida de resistências associadas (Álvarez-Hernández et al., 2015).

Nos Estados Unidos da América, observou-se que, aquando de um aumento de 40% da taxa de consumo das quinolonas, este foi acompanhado pelo dobro da taxa de resistências contra ciprofloxacina, em contexto hospitalar, em bactérias Gram-negativo (Álvarez-Hernández et al., 2015). Em África e em países como a Índia e Vietname, registaram-se níveis emergentes de resistência em estirpes de *Salmonella Typhi* (Álvarez-Hernández et al., 2015). Ao mesmo tempo, na Finlândia, registou-se um aumento da concentração mínima inibitória do antibiótico ciprofloxacina, em doentes provenientes do sudoeste da Ásia, infetados com a espécie (*Salmonella enterica*, indicando a possibilidade de resistência adquirida (Álvarez-Hernández et al., 2015). O fenómeno é universal, pois desde meados de 1990, verificou-se um aumento da concentração máxima inibitória para diversas espécies, de 0,015 a 128 mg/L, com resistência presente em quase todas as estirpes Gram-negativo e positivo (Dalhoff, 2012). Na tabela 3, encontram-se listadas as variações, de 2015 para 2018, dos níveis de resistência de vários países europeus para diversos microrganismos.

Tabela 3. Taxas médias dos níveis de resistência às quinolonas em países europeus (Adaptado de Solano-Gálvez et al., 2020).

<i>Bactéria</i>	<i>Taxa Média dos Níveis de Resistência (TMNR) (%)</i>		<i>Países com menor TMNR (%)</i>		<i>Países com maior TMNR (%)</i>	
	2015	2018	2015	2018	2015	2018
<i>Acinetobacter spp.</i>	43,7	36,2	Bélgica 0	Noruega 0	Grécia 94,9	Croácia 96,1
<i>Escherichia coli</i>	22,8	25,3	Islândia 6,8	Finlândia 11,4	Chipre 45,5	Chipre 42,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29,7	31,6	Islândia 2,9	Islândia 0	Eslováquia 70	Polónia 68,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,3	19,7	Estónia 0	Malta 0	Roménia 59	Eslováquia 52,4

Em Espanha, desde que foi notificado o aumento de resistências associadas às quinolonas, a sua utilização foi restringida ao tratamento de primeira linha de infeções urinárias, desde 1990 (Álvarez-Hernández et al., 2015).

Em Portugal, a escassa contribuição para o desenho do cenário epidemiológico impede a avaliação da progressão da taxa de resistências associadas aos antibióticos quinolonas (Dalhoff, 2012). No entanto, estudos demonstram o aumento de 5,8% de resistências à ciprofloxacina no tratamento contra estirpes de *E. coli* (Dalhoff, 2012).

Existem estirpes bacterianas com maior probabilidade de adquirirem resistências; e a variação aparenta ser influenciada pelo estado clínico dos doentes (Álvarez-Hernández et al., 2015).

As taxas de resistência associadas às quinolonas variam de 2,2 a 69% para estirpes bacterianas causadoras de infeções urinárias não complicadas adquiridas na comunidade, em comparação com as estirpes de infeções urinárias complicadas, as quais chegam a 98% (Álvarez-Hernández et al., 2015). Em contexto hospitalar, as resistências variam de 6,3 a 62% para estirpes Gram-

negativo, 20% para *S. aureus* sensível à meticilina e 100% para *S. aureus* resistente à meticilina (Álvarez-Hernández et al., 2015).

De um modo geral, em relação às doenças infecciosas urinárias, em contexto hospitalar, verifica-se resistência adquirida reduzida associada ao uso de quinolonas na América do Norte. Isto é justificado pela monitorização terapêutica, o que não se observa na Ásia e Europa (Álvarez-Hernández et al., 2015). Todavia, a migração populacional elevada torna todas as regiões vulneráveis, sendo necessário aumentar o conhecimento acerca das resistências ligadas às quinolonas e o papel dos profissionais de saúde no controlo das mesmas (Álvarez-Hernández et al., 2015).

1.8. Testes de sensibilidade

Existem cada vez mais agentes antibacterianos disponíveis na medicina moderna para o tratamento de infeções (Bayot & Bragg, 2020). Os antibióticos têm como objetivo a eliminação dos agentes patogénicos ou prevenção do desenvolvimento de uma infeção (Bayot & Bragg, 2020). Para tal, os agentes devem ter em conta determinados requisitos. Toxicidade seletiva, efeitos secundários mínimos, administração que favorece a adesão à terapêutica, e baixo preço, são exemplos de requisitos para um antibiótico eficaz (Bayot & Bragg, 2020).

Com os avanços da metodologia laboratorial, tornou-se possível o crescimento de culturas para determinação *in vitro* da sensibilidade ou resistência de agentes patogénicos a um conjunto amplo de antibióticos (Khan et al., 2019). Deste modo, os testes de sensibilidade a antibióticos (TSA) consistem no estudo da capacidade de um antibiótico exercer a sua função ou se o agente patogénico se encontra resistente ao mesmo (Khan et al., 2019). Os testes permitem a compreensão acerca da infeção bacteriana presente, auxiliando os profissionais de saúde no estabelecimento de um regime terapêutico adequado para o doente, tendo em conta, a minimização do desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos (Khan et al., 2019). Exemplos de testes de sensibilidade incluem testes automatizados, de diluição, de disco-difusão de Kirby Bauer, alguns com capacidade de caracterização fenotípica e genotípica, essencial no contexto de mutações resistentes (Bayot & Bragg, 2020).

Testes automatizados, maioritariamente utilizados no âmbito hospitalar, são sistemas avançados incorporados com a capacidade da realização de vários testes, rápidos e em simultâneo, de deteção ótica da identificação e crescimento patogénico (Khan et al., 2019).

Porém, estes sistemas apresentam desvantagens como o custo elevado dos instrumentos e consumíveis (Khan et al., 2019).

Os métodos por diluição, através de meios sólidos ou líquidos, permitem o estudo quantitativo do espectro de ação dos antibióticos, da sensibilidade bacteriana a um agente bacteriano, entre outros, através da definição da concentração inibitória e bactericida mínima (Khan et al., 2019). Este tipo de metodologia permite a deteção de sinergismos e antagonismos de diferentes antibióticos (Khan et al., 2019). As desvantagens incluem o facto de necessitar de demasiada manipulação dos materiais em análise e tempo de espera elevado (Khan et al., 2019).

Os métodos por disco-difusão em agar de Kirby Bauer baseiam-se na presença ou ausência de um *halo* de inibição do microrganismo inoculado, o qual através do princípio de metodologia padronizada e medidas do diâmetro dos *halos* de inibição observados, estabelece associação às concentrações inibitórias mínimas (Bayot & Bragg, 2020). Este tipo de teste é altamente utilizado por ser prático, simples e rápido (Bayot & Bragg, 2020). Confere informação qualitativa, e indiretamente leva à determinação quantitativa da ação de um determinado antibiótico (Bayot & Bragg, 2020). A observação de um *halo* de inibição à volta do disco impregnado com o antibiótico em questão, num agar nutritivo como o de Mueller-Hinton, maior ou menor que o próprio disco, permite a estipulação da sensibilidade das bactérias ao agente antibacteriano (Khan et al., 2019). Desvantagens associadas incluem a não interpretação quantitativa direta, falta de rigor absoluto para a previsão da suscetibilidade e não ser um teste adequado para organismos anaeróbios e bactérias de crescimento demorado (Bayot & Bragg, 2020).

O Etest é uma técnica desenvolvida na Suécia, a qual através da impregnação de uma fita plástica em concentrações crescentes de antibiótico, demonstra a sensibilidade da amostra inoculada ao agente antibacteriano (Khan et al., 2019). A técnica fundamenta-se na metodologia de difusão referida (Bayot & Bragg, 2020). Apesar de ser uma metodologia simples e flexível, em termos dos antibióticos em questão, os instrumentos necessários, como a fita plástica, são dispendiosos e o número de agentes antibacterianos que podem ser testados é muito limitado, acrescentando tempo de espera ao teste (Khan et al., 2019).

Os testes de sensibilidade a antibióticos, nomeadamente às quinolonas, são adaptados ao tipo de antibiótico presente, devido aos diferentes espectros de ação que estas têm entre si (Bayot & Bragg, 2020). Não obstante, são relevantes. Um exemplo, é a utilização das metodologias por disco-difusão e microdiluição em caldo, realizada a isolados mutados de *E. coli* e *Salmonella*

provenientes de diferentes países europeus, para determinação da sensibilidade a antibióticos como o ácido nalidíxico e ciprofloxacina (Veldman, et al., 2011). Os resultados mostraram uma correlação entre a presença de resistências e a reduzida suscetibilidade às quinolonas, principalmente à ciprofloxacina (Veldman, et al., 2011). Este exemplo reforça a utilidade dos testes de sensibilidade para o estabelecimento de terapias contra bactérias, de modo a prevenir o aparecimento de mutações resistentes, outrora causadas pela administração de uma terapia desfavorável (Bayot & Bragg, 2020).

1.9. Indicações terapêuticas

As quinolonas apresentam um amplo espectro de ação, com biodisponibilidade oral ótima, o que possibilita a sua utilização no tratamento de diversas infeções bacterianas (Yan & Bryant, 2020). Não obstante, o seu uso clínico encontra-se restrito, principalmente fora do âmbito hospitalar, devido ao registo de efeitos adversos graves (Infarmed, 2018). Os antibióticos quinolonas e fluoroquinolonas orais, ou através da via sistémica, encontram-se indicados para infeções bacterianas respiratórias e genitourinárias (OF, 2011). Todavia, devido às questões de segurança e desenvolvimento de mutações resistentes, o grupo de antibióticos quinolonas não é indicado para o tratamento de infeções bacterianas recorrentes, de baixo nível de gravidade e/ou autolimitadas (Infarmed, 2018). Estes antibióticos encontram-se restritos para o uso preventivo da diarreia do viajante e no tratamento antibacteriano de doentes que já registaram efeitos secundários graves associados a estes antibióticos (Infarmed, 2018). Em Portugal, atualmente, encontram-se autorizados a ciprofloxacina, a norfloxacina, a ofloxacina, a levofloxacina, a moxifloxacina, a delafloxacina e a prulifloxacina, todos antibióticos de diferentes gerações com diferentes espectros de atividade (Infarmed, 2021).

1.9.1. Efeitos secundários

Apesar das quinolonas serem antibióticos com perfis de segurança relativamente aceitáveis, estas apresentam efeitos secundários, o que pode comprometer a sua utilização no tratamento de infeções bacterianas (Yan & Bryant, 2020). Os efeitos adversos mais comuns reportados desta classe de antibióticos incluem eventos gastrointestinais, como por exemplo náuseas, vômitos e diarreia, com incidência de 2 a 10% (Álvarez-Hernández et al., 2015). Colites associadas ao uso de antibióticos são sequelas comuns ao uso das quinolonas, devido à sua ação na flora gastrointestinal (Yan & Bryant, 2020). O uso das quinolonas pode resultar em

taxas elevadas de infeções causadas por *C.difficile* (Yan & Bryant, 2020). Reações graves de anafilaxia e reações dermatológicas, desde eventos de dermatites, fotossensibilidade a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica (Neuma net al., 2015), são efeitos secundários associados às quinolonas, com 2,5 a 10% de casos registados (Álvarez-Hernández et al., 2015).

Os efeitos adversos raros incluem tendinopatia e rutura dos tendões, normalmente bilateral, e associada ao tendão de Aquiles (Yan & Bryant, 2020). O uso prolongado das quinolonas encontra-se associado a efeitos secundários graves. Exemplos destes são rutura dos tendões e lesões do sistema nervoso central (Yan & Bryant, 2020). Existem relatos de situações de prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) (Carino et al., 2019), hepatotoxicidade, disglucémia, neuropatia, nefropatia, toxicidade ocular, entre outros, para novos agentes da classe das quinolonas, como a moxifloxacina, o que requer monitorização clínica quando utilizado (Pham et al., 2019).

Os agentes antibacterianos devem ser usados com cautela, principalmente quando utilizados em idosos, doentes com nefropatia, transplantados ou sobre tratamento com corticosteróides sistémicos, por apresentar um risco acrescido de lesão nos tendões (Infarmed, 2018). Sintomas que alertam para a interrupção de tratamento incluem dor ou fraqueza muscular, dor ou inflamação nas articulações, distúrbios nervosos, como cansaço, depressão, confusão, distúrbios de sono e problemas relacionados com os sentidos (Infarmed, 2018).

1.9.2. Contraindicações

A classe das quinolonas é contraindicada em grávidas e crianças menores de 18 anos de idade (Yan & Bryant, 2020). As quinolonas e fluoroquinolonas interferem com a ação das topoisomerasas, inibindo a replicação e transcrição do ADN (Bush et al., 2020). Deste modo, como medida de prevenção, em mulheres grávidas encontra-se contraindicada, devido à possibilidade de interferência na síntese de ADN no feto em crescimento, com consequências como a agenesia, mutações e carcinogénese (Yan & Bryant, 2020). Apesar de não se verificar correlação direta entre efeitos teratogénicos, malformações fetais e os antibióticos, o tratamento com as quinolonas continua a necessitar de precaução em mulheres grávidas, principalmente quando utilizado no primeiro trimestre de gravidez (Yan & Bryant, 2020).

A utilização pediátrica da classe das quinolonas está limitada e é contraindicada devido à possibilidade de ocorrência de eventos adversos na cartilagem imatura das crianças, com

potencial de lesões permanentes (Yan & Bryant, 2020). Esta preocupação surge da realização de vários estudos em animais, nos quais foi observada acumulação dos antibióticos nas cartilagens imaturas dos animais jovens, resultando em artropatias (Yan & Bryant, 2020). Nas crianças, estes eventos acabam por ser revertidos com a descontinuação da terapêutica antibacteriana (Yan & Bryant, 2020).

1.9.3. Interações

As quinolonas e fluoroquinolonas são conhecidas por interagir com outros compostos, nomeadamente compostos com catiões multivalentes, antiácidos, suplementos nutricionais e suplementos multivitamínicos e minerais (Uivarosi, 2013). A classe das quinolonas, na presença de catiões multivalentes, forma complexos com os mesmos, o que reduz a sua biodisponibilidade oral (Uivarosi, 2013). Interações com estes produtos, especialmente quando tomados 2 a 4 horas depois ou antes da administração oral das quinolonas, resulta na diminuição da concentração máxima sérica dos antibióticos de 25 a 90% (Uivarosi, 2013). Recomenda-se um intervalo superior a 2 horas entre a administração das quinolonas e estes compostos (Yan & Bryant, 2020). Interações conhecidas com as quinolonas incluem a administração concomitante com anticoagulantes, cafeína, ciclosporina, antiarrítmicos, anti-inflamatórios, teofilina e agentes antidiabéticos, as quais aumentam os níveis ou os efeitos dos mesmos, com possibilidade de desenvolvimento de efeitos secundários como prolongamento do QTc, convulsões e hipo- ou hiperglicémia (Pham et al., 2019).

1.10. Evolução do consumo de quinolonas em Portugal e na Europa

O aumento da resistência antimicrobiana é um problema de elevada importância à escala mundial, que engloba os utentes, sistemas de saúde, e a comunidade em geral, com o risco aumentado da taxa de morbilidade, mortalidade, acréscimo do tempo de internamentos, e aumento de custos em saúde (PPCIRA, 2019). Como consequência, ter uma noção do consumo de quinolonas em Portugal torna-se pertinente (PPCIRA, 2019). Desde a monitorização em 2013 até 2017, o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), desenvolvido pela Direção Geral de Saúde (DGS), demonstra que o consumo de quinolonas em Portugal apresenta um declínio geral, porém, em certas áreas, necessita de incentivos para melhoria dos resultados (PPCIRA, 2019).

Em Portugal, a quinolona mais prescrita é a ciprofloxacina, provavelmente devido ao facto da existência de diversos medicamentos genéricos autorizados no mercado, sendo, deste modo, a mais viável economicamente (Adriaenssens et al., 2011). Verifica-se um aumento no consumo da levofloxacina, devido à eficácia terapêutica, quando comparado com outras quinolonas disponíveis no mercado (Adriaenssens et al., 2011).

Ao analisar o consumo de quinolonas em diferentes regiões de Portugal, observa-se uma diminuição geral do seu consumo, desde o início de 2000 (Ramalhinho et al., 2012). Este marco acompanha a tendência decrescente do consumo de diferentes antibióticos verificada noutros países europeus, como é o caso da ofloxacina e levofloxacina (Adriaenssens et al., 2011). Pensa-se que esta redução seja resultado da perceção das consequências do acréscimo de resistências antimicrobianas (Adriaenssens et al., 2011). Não obstante, Portugal continua a ser um dos países da União Europeia a registar um maior consumo de quinolonas (Ramalhinho et al., 2012). Entre as diversas regiões de Portugal Continental, observam-se diferentes padrões de consumo (Ramalhinho et al., 2012).

Ramalhinho et al. (2012) demonstraram que as regiões do Norte e Centro de Portugal apresentam reduções favoráveis da prescrição de quinolonas, enquanto na região Sul, nomeadamente no Algarve, esta redução é menos aparente. Pensa-se que as assimetrias de consumo possam ser justificadas pelos diferentes fatores culturais e educacionais, diferentes acessibilidades a recursos e instituições de saúde, e com as culturas de prescrição diferentes entre as regiões (Ramalhinho et al., 2012). A redução na região Norte deve-se à implementação de orientações ao combate de resistências antimicrobianas e a atividades de formação, com o objetivo da promoção da adoção de novos hábitos de prescrição (Ramalhinho et al., 2012).

Em relação ao consumo em ambulatório, verifica-se que, por cada 1000 habitantes, as doses diárias definidas (DDD) de fármacos antimicrobianos aumentaram de 19,6 para 21,6, entre 2013 e 2016 (PPCIRA, 2019). Em 2017, estes valores sofreram uma diminuição para 20,3 doses diárias (PPCIRA, 2019). No que diz respeito às fluoroquinolonas, verifica-se uma redução de 42,68% entre 2013 e 2017, representando cerca de 1,24 dose diária por cada 1000 habitantes (PPCIRA, 2019).

O consumo de antimicrobianos em internamento hospitalar, tem vindo a diminuir entre 2013 e 2017 (PPCIRA, 2019). Isto deve-se à redução da utilização de quinolonas e aminoglicosídeos, os quais apresentam uma redução de 29,58% e 19,43%, respetivamente. A redução das

fluoroquinolonas representa 0,05 DDD entre 2013 e 2017, apresentando um consumo de 0,13 doses diárias (PPCIRA, 2019).

De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), em 2019, o consumo de antibióticos quinolonas em Portugal foi de 1,54 doses diárias em contexto comunitário, e de 0,10 doses em contexto hospitalar, ilustrado na figura 4 (ECDC, 2021).

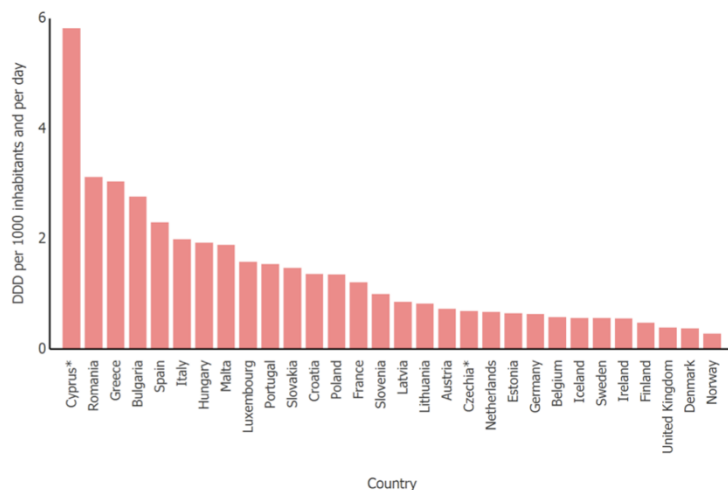


Figura 4. Gráfico adaptado do ECDC (2021) representado o consumo das quinolonas em âmbito ambulatorio na Europa no ano 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).

Com a redução geral das quinolonas, também observada nas figuras 5 e 6, observa-se uma diminuição significativa das resistências adquiridas pela *E. coli*, de 32,4% para 27,3%, entre 2014 e 2017 (PPCIRA, 2019). O mesmo observa-se para espécies de *Acinetobacter* spp., de 52,7% para 38,4%, entre o mesmo período de tempo (PPCIRA, 2019). Contudo, verifica-se um aumento entre 2014 e 2017 em relação à percentagem de isolados invasivos de *Klebsiella pneumoniae*, resistentes a vários grupos de antimicrobianos (PPCIRA, 2019). No caso da *Pseudomonas aeruginosa*, habitualmente tratada com fluoroquinolonas, não se verificam variações significativas na janela temporal definida (PPCIRA; 2019).

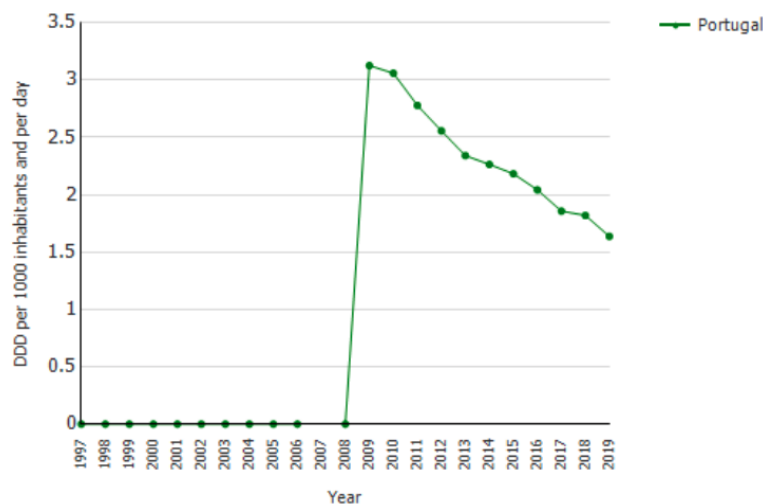


Figura 5. Representação gráfica, adaptada do ECDC, da tendência do consumo das quinolonas no âmbito comunitário e hospitalar em Portugal, entre 1997 e 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).

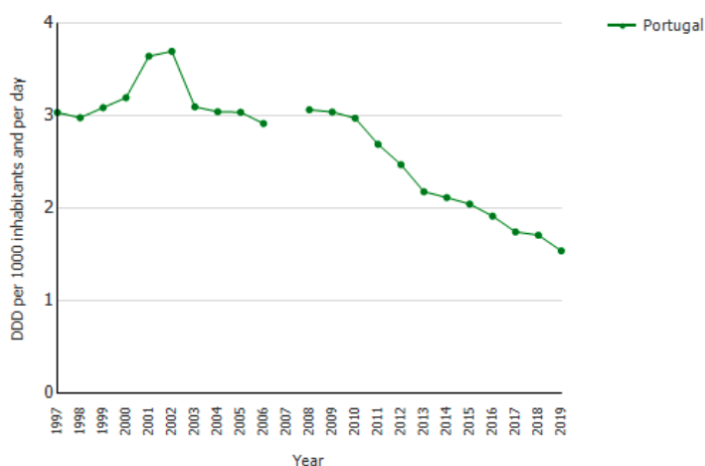


Figura 6. Representação gráfica, adaptada do ECDC, da tendência do consumo das quinolonas em âmbito comunitário em Portugal, entre 1997 e 2019 (Adaptado de ECDC, 2021).

1.11. Farmacovigilância

A monitorização do perfil de segurança dos antibióticos é feita pelo Infarmed, ao nível do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), o qual colabora com as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Infarmed, 2018). O Infarmed emitiu uma circular informativa, em 2018, sobre a restrição da utilização de antibióticos das classes das fluoroquinolonas e quinolonas, conforme uma orientação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA. Esta nova restrição surgiu no âmbito de uma arbitragem de segurança desencadeada devido a efeitos indesejáveis que se verificaram ao nível dos músculos, tendões, ossos e sistema nervoso. De forma a refletir estes

novos dados foi atualizada a informação dos textos de produto, Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI) dos medicamentos contendo fluoroquinolonas (Infarmed, 2018).

Ainda decorrente desta arbitragem de segurança, o PRAC recomendou a retirada do mercado dos medicamentos que continham quinolonas (cinoxacina, flumequina, ácido nalidíxico e ácido pipemídico) (EMA, 2019).

As restrições ao uso de antibióticos fluoroquinolonas impostas foram as seguintes: não utilizar para tratar infeções de menor gravidade ou autolimitadas (como faringite, amigdalite e bronquite aguda); não usar para prevenir a diarreia do viajante ou infeções recorrentes do trato urinário inferior; não usar para o tratamento de infeções não bacterianas, como prostatite não bacteriana (crónica); não utilizar para tratar infeções ligeiras a moderadamente graves (como cistite não complicada, exacerbação aguda de bronquite crónica e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), rinosinusite bacteriana aguda e otite média aguda), exceto se os outros antibióticos que são habitualmente recomendados para estas infeções não forem considerados adequados. Os antibióticos desta classe não devem ser usados em doentes que tenham apresentado anteriormente reações adversas graves a antibióticos contendo quinolonas ou fluoroquinolonas (EMA, 2019).

Foi ainda aconselhada a precaução de utilização das fluoroquinolonas nos doentes que apresentam um risco maior de lesões no tendão, nomeadamente, a população idosa, os doentes renais e transplantados e os doentes a fazer terapêutica sistémica com corticosteróides (Infarmed, 2018).

Posteriormente, os RCM e FI dos medicamentos contendo fluoroquinolonas, foram alvo de nova atualização devido a uma advertência, associada ao risco de eventos raros, de dissecção aórtica e aneurisma aórtico (Infarmed, 2020). Essa advertência foi baseada em estudos não clínicos e estudos epidemiológicos, observando-se um risco duas vezes superior destes eventos nos doentes idosos que receberam tratamento com fluoroquinolonas vs doentes tratados sem antibióticos ou que foram tratados com outros antibióticos, por exemplo, a amoxicilina.

Assim, só mediante uma avaliação prévia do benefício-risco é que as fluoroquinolonas poderão ser usadas nos doentes com risco de dissecção aórtica e aneurisma aórtico (Infarmed, 2018).

Um estudo epidemiológico, publicado por Etminan et al (2019), revelou um risco de regurgitação mitral e aórtica duas vezes superior em doentes que receberam fluoroquinolonas vs doentes que receberam outros antibióticos, nomeadamente amoxicilina ou azitromicina

(Infarmed, 2020). Este estudo serviu de base para um novo processo de arbitragem de segurança com os antibióticos fluoroquinolonas (Infarmed, 2020).

Num outro ensaio laboratorial foi demonstrado que a administração de ciprofloxacina originou a degradação do colagénio e regurgitação aórtica (Guzzardi DG et al., 2018).

Face a estes dados, em 2020, o PRAC emitiu novas orientações e recomendou que as fluoroquinolonas fossem utilizadas em doentes com risco de regurgitação/insuficiência de válvula cardíaca, apenas e após uma avaliação da relação benefício-risco. Posteriormente, procedeu-se à atualização dos textos de produto e à divulgação de uma Comunicação dirigida aos profissionais de saúde sobre estas questões de segurança (Infarmed, 2020).

1.12. Futuras perspetivas da utilização de quinolonas

A evolução do uso das quinolonas ao longo do tempo é marcado pela restrição, descontinuação de diversos fármacos, devido ao aparecimento de efeitos adversos graves, e pelo desenvolvimento rápido de resistências (Bush et al., 2020). Como resultado, para combater esta linha de acontecimentos, a classe das quinolonas encontra-se em constante estado de desenvolvimento, em direção à descoberta da molécula ideal (Idowou & Schweizer, 2017). Para além da ação antibacteriana clássica, este grupo de antibióticos apresenta mecanismos de ação de interesse em diferentes áreas terapêuticas, como as antineoplásicas e antivirais (Idowou & Schweizer, 2017). Isto proporciona a possibilidade da utilização das quinolonas fora do contexto antibacteriano (Yan & Bryant, 2020). Adicionalmente, muitos investigadores confirmam a possibilidade de substituição das quinolonas por outros compostos, no tratamento antimicrobiano (Bush et al., 2020). No entanto, os mecanismos de ação para patologias não clássicas ainda não se encontram totalmente definidos pela comunidade científica (Idowou & Shweizer, 2017).

A classe das quinolonas apresenta potencial antineoplásico (Idowou & Shweizer, 2017). As quinolonas apresentam uma estrutura multivalente que interage efetivamente com as enzimas ADN girase e topoisomerase IV bacterianas (Idowou & Shweizer, 2017). Apesar de existirem semelhanças entre as enzimas bacterianas e humanas, os compostos antibacterianos conseguem distinguir de forma efetiva as duas, não afetando as humanas (Idowou & Shweizer, 2017). Em contraste, fármacos como a doxorubicina, desenhados para atuar nas topoisomerasas humanas, apresentam toxicidade significativa (Idowou & Shweizer, 2017).

Adicionalmente, as quinolonas apresentam a capacidade de distinção entre topoisomerasas humanas afetadas, ou seja, células cancerígenas (Idowou & Shweizer, 2017). Quando presentes, apresentam os mesmos mecanismos destrutivos contras as células malignas, sem afetar as não cancerígenas (Idowou & Shweizer, 2017). A seletividade antineoplásica das quinolonas permite a exploração de outros alvos, ou mesmo mecanismos celulares como a apoptose, para a possível extensão do papel das quinolonas para o tratamento antiproliferativo de várias células cancerígenas humanas (Idowou & Shweizer, 2017).

A Vosaroxina, desenvolvida pela *Sunesis Pharmaceuticals*, é a primeira quinolona anticancerígena que, atualmente, se encontra na fase 3 dos ensaios clínicos para o tratamento da leucemia mielóide aguda (ClinicalTrialsArena, 2021). O composto foi testado, em associação com a citarabina, em doentes com leucemia mielóide aguda recorrente (Sedov & Stuart, 2017). A associação, em comparação com o placebo, demonstrou taxas de remissão e sobrevivência favoráveis em doentes com idade superior a 60 anos, e perfis toxicológicos semelhantes às terapêuticas tradicionais contra a patologia (Sedov & Stuart, 2017).

Estudos empíricos demonstraram atividade imunomoduladora das fluoroquinolonas, através da supressão de citocinas pró-inflamatórias e estímulo da interleucina-2, interferindo com a proliferação celular (Idowou & Shweizer, 2017). A atividade pode ser benéfica, por exemplo, para o tratamento da septicémia e choque séptico, e do interesse de doentes oncológicos imunocomprometidos que necessitam de auxílio na regulação da proliferação celular (Idowou & Shweizer, 2017). Todavia, os estudos, revelaram a necessidade de estimulantes adicionais para que as quinolonas pudessem exercer a sua ação anti-inflamatória (Idowou & Shweizer, 2017). Não obstante, verifica-se o potencial das mesmas (Idowou & Shweizer, 2017).

As quinolonas têm demonstrado ação antiviral, ao interagirem com ácidos nucleicos (Daneshtalab & Ahmed, 2012). Vários compostos derivados da estrutura central das quinolonas têm sido eficazes contra o HIV (Vírus da imunodeficiência humana) (Daneshtalab & Ahmed, 2012). O mecanismo exato pelo qual as quinolonas antivirais exercem a sua ação ainda não é completamente compreendido (Daneshtalab & Ahmed, 2012). Todavia, investigações consistentes permitiram o desenvolvimento da Elvitegravir, a primeira estrutura derivada das quinolonas com ação antiviral (Daneshtalab & Ahmed, 2012). Este fármaco, já no mercado, apresenta propriedades antirretrovirais através da inibição da enzima integrase viral, essencial para a replicação do HIV (Daneshtalab & Ahmed, 2012).

A estrutura multivalente das quinolonas encoraja ao desenvolvimento de novas investigações, com o objetivo de reduzir as suas limitações e proporcionar alternativas terapêuticas, fora do contexto antibacteriano.

2. Resistência aos antibióticos

2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de resistência aos antibióticos

O aparecimento de resistência aos antibióticos, em conjunto com o escasso desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, é um problema de saúde pública, de caráter global (OMS, 2020). A resistência adquirida aos antibióticos surge naturalmente ao longo do tempo, maioritariamente através de alterações genéticas, em que as mutações podem ser transmitidas de pessoa para pessoa, ou através do contacto entre animais e pessoas (OMS, 2020; Cheng et al., 2012). Muitos antibióticos pertencem à mesma classe, ou seja, apresentam o mesmo mecanismo de ação ou semelhante, logo, resistência a um antibiótico específico pode levar à resistência da classe inteira, o que aumenta a gravidade da situação (OMS, 2015).

O desenvolvimento de resistência aos antibióticos pode ser acelerado devido a diversos fatores. A má utilização de antibióticos, seja esta, por exemplo, devido a excesso de utilização ou tratamento de reinfeções, podem proporcionar as condições ideais para o desenvolvimento de resistência (Chatterjee et al., 2018). Chatterjee et al (2018) demonstraram que, em 40 dos 61 estudos analisados, a administração incorreta de antibióticos estava associada ao aparecimento de resistência. De acordo com os autores, como consequência, os sistemas de saúde, ou seja, instituições prestadoras de serviços de saúde, como por exemplo, hospitais, encontram-se diretamente associados ao desenvolvimento de resistências (Chatterjee et al., 2018). O uso de antibióticos continua a aumentar de forma significativa (OMS, 2015). Diversos estudos demonstraram que este aumento se deve muitas vezes à falta de conhecimento e de informação por parte da população, a qual acredita que os antibióticos servem para curar, por exemplo, infeções antivirais (OMS, 2015). Os sistemas de saúde apresentam um papel vital na preservação do poder dos agentes antimicrobianos, os quais devem apresentar informações atualizadas, e ter a capacidade de identificar corretamente os tipos de infeções, de modo a não ceder à prescrição indevida (OMS, 2020).

A administração excessiva de antibióticos em animais saudáveis para prevenção de doenças, potencia o aparecimento de microrganismos resistentes, com possível transmissão a humanos (Duse et al., 2015). A falta de condições sanitárias para humanos e animais é um fator de risco para a perpetuação da resistência aos antibióticos (OMS, 2020). De acordo com Chatterjee et al (2018), a aparecimento de microrganismos resistentes em âmbito hospitalar, verificada em

64% dos estudos analisados, e a possível transmissão em contexto comunitário, verificada em aproximadamente 20% dos estudos, pode ser resultado da falta de condições sanitárias e da administração incorreta de antibióticos.

Deste modo, Duse et al. (2015) recomendam o rigor nas condições de higiene, bem como a minimização da exposição às fluoroquinolonas, pois representam fatores de risco para o desenvolvimento de resistências, tanto em humanos como em animais. Para a indústria alimentar e pecuária, a contaminação por excrementos e o escoamento agrícola para as águas subterrâneas, são fatores de risco para o desenvolvimento de resistências (OMS, 2020). Como já mencionado, os alimentos podem ser veículos para transmissão de organismos resistentes em humanos, confirmando que este aspeto não pode ser ignorado (OMS, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2020), outros fatores de risco incluem a falta de sistemas eficazes de prevenção e vigilância de doenças e infeções, a escassez no acesso a serviços de saúde de qualidade, e a um preço acessível, principalmente nos países em desenvolvimento, a falta do conhecimento e formação da população sobre esta temática e, finalmente, a falta de reforço legislativo.

2.2. Estratégias de combate à resistência aos antibióticos

A resistência aos antibióticos é um problema complexo, que requer uma abordagem multissetorial (OMS, 2020). Para a conceção e implementação de programas, políticas, legislação e melhoria da saúde pública, é necessária a união de diferentes setores, nomeadamente ao nível da saúde humana, animal e ambiental (OMS, 2020).

A abordagem *One Health*, implementada em 2015, tem como objetivo o controlo e prevenção efetiva de muitas doenças infecciosas, incluindo as resultantes da resistência aos antibióticos (OMS, 2015). A abordagem resulta da união das seguintes entidades: OMS, Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO), e a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) (Guardabassi et al., 2020). *One Health* aborda diferentes vertentes, de modo, a melhorar a consciência e compreensão da resistência antimicrobiana através de meios de comunicação, e educação eficazes (OMS, 2015). Adicionalmente, pretende fortalecer o conhecimento e as bases de dados. Este, por exemplo, através de sistemas de vigilância e investigação. Pretende também reduzir a incidência de infeção, ao melhorar as condições sanitárias, e otimizar o uso de antimicrobianos na saúde humana e animal. Finalmente, a abordagem tenta desenvolver uma justificação económica para o investimento sustentável que leve em consideração as

necessidades de todos os países, e aumentar o investimento para novos medicamentos, instrumentos de diagnóstico, vacinas e outras intervenções (OMS, 2015).

De modo a preencher a lacuna de financiamento para a implementação destas medidas, surgiram diferentes fundos e iniciativas (OMS, 2020). Estes incluem o Fundo de Segurança de Múltiplos Parceiros de Resistência a Antimicrobianos (MPTF) e a Parceria Global de Pesquisa e Desenvolvimento de Antibióticos (GARDP) (OMS, 2020). A GARDP incentiva parcerias público-privadas para a investigação e desenvolvimento de novos tratamentos antimicrobianos para resistências previamente identificadas pela OMS (OMS, 2020). Outra estratégia explorada é o reaproveitamento de medicamentos já aprovados que possam ser altamente eficazes contra vários agentes patogénicos resistentes a antibióticos, para além da sua função primária (Pascios et al., 2020).

Vários países comprometeram-se a participar na abordagem *One Health*, na qual foi desenvolvido um Plano de Ação Global sobre Resistência (GAP), referente às medidas nacionais e multissetoriais, exemplificadas na figura 7, para se atingir os objetivos estabelecidos (OMS, 2020). A Semana Mundial de Consciencialização Antimicrobiana (WAAW), definida entre os dias 18 e 24 de novembro, tem como objetivo aumentar o conhecimento sobre a resistência antimicrobiana em todo o mundo e incentivar as melhores práticas entre o público em geral, profissionais de saúde e legisladores (OMS, 2020).

O Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana (GLASS), lançado pela OMS em 2015, pretende incorporar progressivamente dados de vigilância de RAM em humanos, dados de vigilância do uso de antimicrobianos, e aparecimento de resistência antimicrobiana na cadeia alimentar e no meio ambiente. GLASS permite o fornecimento padronizado de informação proveniente de diversos países, com particular destaque na representatividade e qualidade da recolha de dados (OMS, 2020). Para agilizar a sua implementação, a OMS criou redes de vigilância que fornecem suporte técnico aos países e facilitam a inscrição no GLASS (OMS, 2020).

Para orientar a pesquisa e o desenvolvimento de novos antimicrobianos, instrumentos de diagnóstico e vacinas, em 2017, a OMS desenvolveu uma lista de agentes patogénicos prioritários, que será atualizada em 2022 (OMS, 2020). Esta orientação vem tentar preencher uma lacuna crítica, em termos de investigação e desenvolvimento, de terapêuticas antibacterianas contra bactérias Gram-negativo resistentes a antibióticos (OMS, 2020). As estratégias diretas de combate à resistência a quinolonas incluem a diminuição da prescrição e

a proibição de utilização em animais para alimentação (Cheng et al., 2012). Um caso interessante é o da Austrália, em que, ao implementar estas estratégias, conseguiu manter uma taxa de resistência às quinolonas significativamente baixa, em comparação com outros países como é o caso de Portugal e dos Estados Unidos da América (Cheng et al., 2012).

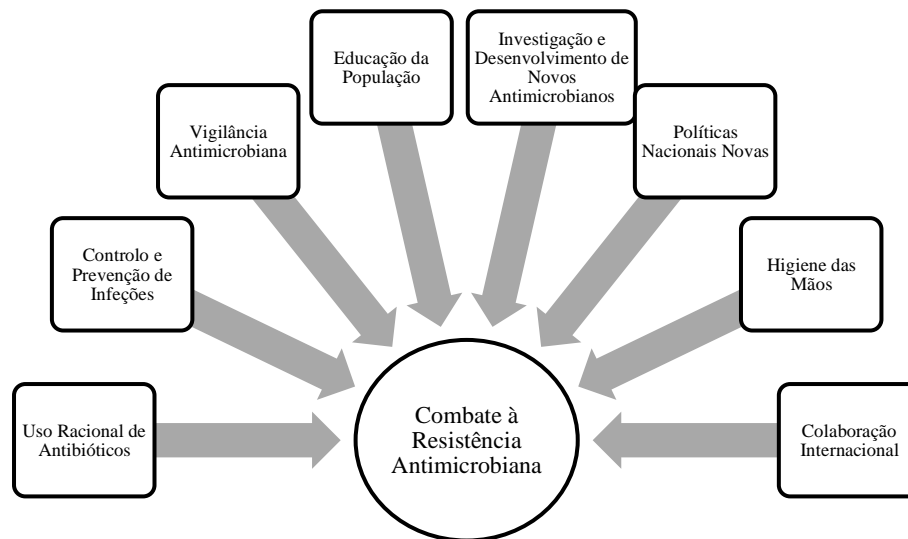


Figura 7. Exemplos de estratégias para o combate às resistências antimicrobianas. (Adaptado de Swami, 2014; PPCIRA, 2019).

2.3. Medidas para controlo e vigilância das resistências

2.3.1. Sistema de vigilância de resistências

O combate à resistência aos antibióticos pode ser realizado através do reforço legislativo, do desenvolvimento de ferramentas para implementação de medidas, e da monitorização e avaliação regular (Anderson et al., 2019). Dada a natureza dinâmica das resistências, a abordagem deve ser considerada como um processo cíclico, capaz de responder ao contexto, e adequar de forma eficiente os planos de ação nacionais de combate às resistências (Anderson et al., 2019). Os sistemas de vigilância e controlo preenchem a lacuna criada pelo número reduzido de novos antimicrobianos desenvolvidos (Rossolini et al., 2014). Estes sistemas permitem o fortalecimento de comportamentos destinados à redução das resistências a antibióticos, e otimização dos regimes terapêuticos antimicrobianos disponíveis (Rossolini et al., 2014).

Sendo o aparecimento de resistências antimicrobianas uma crescente ameaça à saúde pública, o controlo e vigilância devem ser feitos de forma eficaz (Tacconelli et al., 2018). A vigilância deve ser regular, e fornecer informação relevante e atualizada (Tacconelli et al., 2018). Consequentemente, a monitorização permitirá a adequação da utilização dos antibióticos em determinadas infeções, e o desenvolvimento de políticas de controlo de infeções e desenvolvimento de resistências a antimicrobianos (Tacconelli et al., 2018). Na Europa, estabeleceu-se a Rede Europeia de Vigilância da Resistência a Antimicrobianos (EARS-Net), que se baseia em dados de rotina referentes a suscetibilidade antimicrobiana, relativa a estirpes bacterianas isoladas de infeções invasivas (INSA, 2021), que partem de iniciativas nacionais de vigilância ou de redes laboratoriais (ECDC, 2021). Esta informação é comunicada ao ECDC por representantes nomeados dos Estados-Membros, o qual publica a informação de forma anual (ECDC, 2021). Portugal faz parte desta rede através do Infarmed, a Agência Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (PPCIRA, 2019).

Tacconelli et al. (2018) afirmam que a melhoria dos sistemas nacionais de vigilância da resistência antimicrobiana e uma melhor colaboração entre os diferentes sistemas nacionais na Europa devem tornar-se prioridade científica e política, em coordenação com as partes interessadas internacionais no âmbito de uma abordagem global para a redução da resistência antimicrobiana na população.

2.3.2. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos (PPCIRA)

Ao nível nacional, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), em conjunto com o Departamento de Doenças Infecciosas do Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos (LNR-RA), tem como objetivo a prevenção e controlo da disseminação da resistência aos antibióticos (INSA, 2021). Este organismo surge para preencher essa lacuna e criar um sistema uniforme de análise. Assim, os dados podem ser avaliados por outras organizações (INSA, 2021). O LNR-RA, faz a abordagem da resistência antimicrobiana em bactérias humanas, e em bactérias com origem em animais, de modo a monitorizar possíveis transmissões entre animais e humanos ou vice-versa (INSA, 2021). É responsável pela recolha de informação nacional para a EARS-Net (INSA, 2021). O INSA e o LNR-RA, em concordância com a comunidade europeia, procuram realizar trabalho em todos os aspetos de combate à resistência antimicrobiana, nomeadamente na prevenção, vigilância,

investigação e contributo internacional (INSA, 2021). Exemplos deste trabalho incluem a divulgação dos dados nacionais obtidos ao EARS-Net e a participação em projetos que visam a formação da população portuguesa em relação à resistência antimicrobiana (INSA, 2021). O PPCIRA aborda estratégias de implementação ao combate à resistência antimicrobiana e resultados esperados (PPCIRA, 2019). Este, apresenta diversas áreas de atuação, tais como, a promoção de precauções básicas para o controlo, vigilância e consumo prudente de antimicrobianos (PPCIRA, 2019). O programa espera até 2023 melhorar as medidas de prevenção e controlo de infeções em âmbito hospitalar, melhorar a qualidade de prescrição dos antimicrobianos, e diminuir a resistência aos mesmos (PPCIRA, 2019). O PPCIRA pretende alcançar taxas de resistência antimicrobianas extremamente baixas e a adequação das instituições de saúde, permitindo a vigilância e prevenção contínua das mesmas, e o controlo de possíveis resistências emergentes (PPCIRA, 2019). Para alcançar estes objetivos, o programa conta com a colaboração entre diferentes organizações governamentais ou não, de modo a criar uma resposta adequada (PPCIRA, 2019).

2.4. O papel do farmacêutico comunitário

Os farmacêuticos comunitários apresentam um papel crucial no combate das resistências antimicrobianas (Garau & Bassetti, 2018). Por serem muitas vezes o primeiro contacto com a população, a sua participação nas estratégias de combate torna-se benéfica (Sakeena et al., 2018). A redução da utilização incorreta de antimicrobianos e a melhoria dos resultados clínicos da população, são objetivos principais que podem ser alcançados com a participação dos farmacêuticos comunitários na resolução deste problema (Garau & Bassetti, 2018). Os farmacêuticos que têm maior formação sobre resistência antimicrobiana tendem a ser mais cautelosos aquando da dispensa de um antibiótico, contribuindo assim para uma maior adesão às medidas de prevenção de resistências antimicrobianas, por parte da população (Garau & Bassetti, 2018). Porém, entende-se que a criação de programas robustos e específicos para esta problemática pode ser limitada devido à escassez de recursos financeiros e de formadores. (Garau & Bassetti, 2018).

As responsabilidades do farmacêutico comunitário no combate às resistências antimicrobianas incluem a otimização do uso de antibióticos, prevenção de infeções, e promoção da participação da população e educação da mesma (Garau & Bassetti, 2018; Heil, 2016).

Aconselhar a tomar os antibióticos nas doses e intervalos indicados, fazer o tratamento até ao fim, tomar apenas quando são prescritos e não tomar antibióticos de prescrições anteriores, são exemplos de intervenção farmacêutica bem-sucedida (Garau & Bassetti, 2018). Os autores Garau, Bassetti (2018) e Sakeena et al (2018) demonstraram que a participação dos farmacêuticos, tanto em contexto hospitalar como comunitário, tem impacto ao nível da redução de efeitos adversos e dos custos associados aos antibióticos. No entanto, as intervenções farmacêuticas são bem-sucedidas em colaboração multidisciplinar com os serviços médicos (Garau & Bassetti, 2018). Os farmacêuticos ajudam na seleção apropriada de antibióticos, da dosagem ideal, na monitorização adequada e restrição de dispensa inadequada (OMS, 2014), e nas orientações de tratamento e planos de cuidados clínicos (Heil, 2016).

Em paralelismo com as restantes áreas do sistema de saúde, os farmacêuticos devem ser capazes de intervir na prevenção e redução da transmissão de infeções (Garau & Bassetti, 2018). Para tal, os métodos utilizados incluem a promoção de vacinação, prevenção da contaminação de medicamentos preparados e/ou dispensados na farmácia, incentivo de medicação de dose única e a adoção de medidas rigorosas para a redução e prevenção de infeções associadas a cuidados de saúde (Heil, 2016).

A função do farmacêutico comunitário inclui educar e informar acerca da administração de antimicrobianos (Heil, 2016). Os farmacêuticos comunitários são educadores-chave de saúde na comunidade, já que são frequentemente o primeiro ponto de contato com o público (Garau & Bassetti, 2018). Deste modo, têm a responsabilidade de ser uma fonte de informação e educação quanto ao uso e resistência aos antibióticos (Garau & Bassetti, 2018). Como a maioria das prescrições é dispensada em ambiente comunitário, é crucial a intervenção do farmacêutico na educação da população sobre a utilização correta de antibióticos e controlo da resistência bacteriana. (Garau & Bassetti, 2018). Dada a fácil acessibilidade à farmácia comunitária, os farmacêuticos devem ser proactivos na educação sobre medidas de controlo de infeções, como as medidas de higiene, lavagem das mãos, etiqueta para tosse, e ficar em casa quando estão doentes, pois verifica-se que a adoção destes comportamentos não deve ser subestimada (Sakeena et al., 2018; OMS, 2014).

Garau e Bassetti (2018) recomendam a participação farmacêutica em programas educacionais e de consciencialização das resistências antimicrobianas. No entanto, os programas para serem eficazes devem ser multifacetados, e incluir profissionais de saúde e a população, conduzindo

a uma melhor compreensão de que os antimicrobianos são um recurso limitado, e que deve ser reservado para infecções mais graves (Garau & Bassetti, 2018).

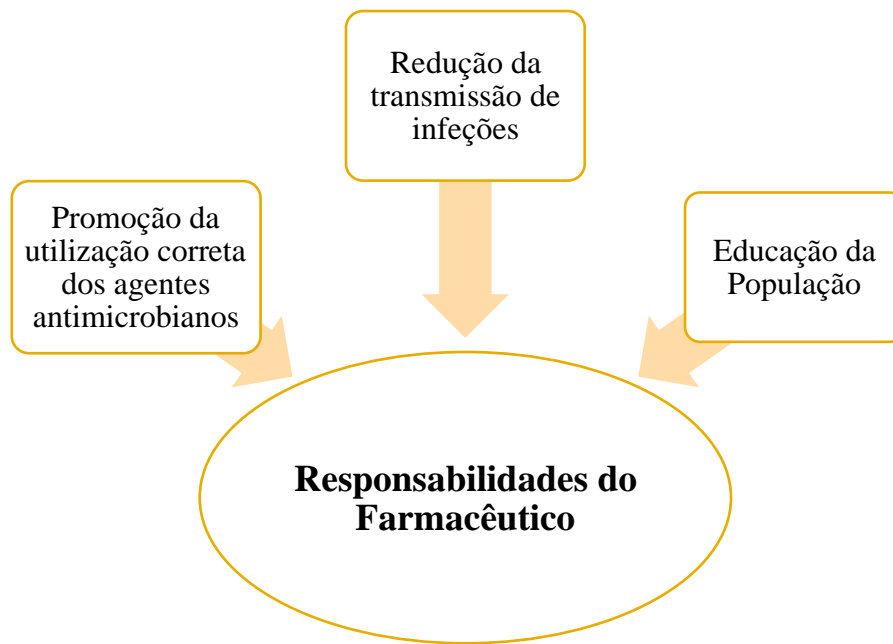


Figura 8. Responsabilidades do farmacêutico no combate à resistência antimicrobiana. (Adaptado de Heil, 2016).

De um modo geral, com a emergência das resistências aos antimicrobianos, incluindo as quinolonas, o farmacêutico comunitário torna-se essencial na prevenção das resistências antimicrobianas (Swami, 2014). Por ter a capacidade de influenciar a escolha dos antibióticos administrados, garantir o acesso aos mesmos, e realizar a monitorização terapêutica dos utentes, de forma eficaz, os farmacêuticos podem garantir o uso racional de antibióticos e levar à diminuição da taxa de resistências (OMS, 2014).

3. Estudo sobre a perceção dos utentes da Farmácia Silveira (São Domingos de Rana) relativamente ao consumo e resistência aos antibióticos

3.1. Justificação do estudo

Os antibióticos apresentam diversos benefícios para a população. No entanto, a prescrição excessiva e a prescrição de antibióticos inadequados para determinadas infeções aumentam a taxa de resistência microbiana. Entende-se que o uso irracional dos antibióticos em humanos se deve aos profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico comunitário, e utentes. Deste modo, verifica-se a necessidade do seu envolvimento no combate às resistências antimicrobianas. Para além destes fatores, outros, como a utilização excessiva em animais e a medidas de higiene inadequadas, influenciam o aparecimento de resistências aos antimicrobianos.

A resistência bacteriana aos antibióticos impõe-se como um problema grave de saúde pública, com implicações sérias na população. Em Portugal, o consumo de antibióticos continua elevado, em comparação com os restantes países da União Europeia, incluindo o consumo das quinolonas. No entanto, verifica-se a falta de dados que possam descrever o conhecimento da população acerca dos antibióticos e o aumento das resistências associados aos mesmos. Assim, foi realizado este trabalho que tem como objetivo a avaliação e extrapolação das tendências de consumo de antibióticos, a partir de uma amostra de utentes de uma farmácia comunitária, de modo a contribuir para a temática.

3.2. Objetivos do estudo

Neste contexto, foram estabelecidos os seguintes objetivos no seguinte trabalho:

- Conhecer e caracterizar os padrões de consumo de antibióticos dos utentes da Farmácia Silveira (São Domingos de Rana), e o seu conhecimento acerca das resistências antimicrobianas;
- Conhecer os meios de aquisição dos fármacos e características epidemiológicas dos utentes;
- Avaliar e extrapolar as tendências encontradas referentes ao uso de antibióticos.

3.3. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de prevalência, através da recolha de dados resultantes do desenvolvimento e distribuição de questionários (apêndice I) na farmácia Silveira (São Domingos de Rana).

Os utentes da farmácia foram a população alvo. A amostra compreende 100 utentes, cujos critérios de inclusão foram utentes maiores de 18 anos e que já tenham tomado um antibiótico, pelo menos uma vez na vida. Foi tida em conta a vertente ética, ao desenvolver-se um questionário de carácter anónimo, em que todos os participantes foram informados acerca da natureza e objetivo do questionário, assegurando-se a confidencialidade da sua identidade e informação obtida. A recolha dos dados realizou-se no período de 01 de junho a 31 de julho de 2021.

O questionário utilizado, foi adaptado de um modelo previamente existente e validado (Kosiyaporn et al., 2020).

Este questionário, em formato papel, foi elaborado com diversas questões de resposta rápida, nas quais foram analisadas as informações referentes às questões sociodemográficas, tais como o sexo, idade e grau de escolaridade, dos inquiridos. Em relação ao consumo de antibióticos, incluíram-se perguntas como, se a prescrição de antibiótico é utilizada até ao fim e se houve o consumo concomitante de álcool com a prescrição. Incluíram-se perguntas acerca da origem dos antibióticos, e perguntas de concordância e discordância relacionadas com antibióticos.

Após a recolha de dados, procedeu-se ao registo e análise estatística, descritiva simples, com o programa Microsoft Office Excel 2010. Realizaram testes de qui-quadrado de Pearson, com um nível de confiança de 95%, a partir dos quais, foi aceite a hipótese de correlação se o *p-value* correspondesse a um valor inferior a 0,05.

Foi ainda elaborado um material educacional, a distribuir aos utentes, após o preenchimento do questionário, com o objetivo de sensibilizar para o uso racional de antibióticos (apêndice II).

3.4. Apresentação de resultados e discussão

Caracterização da amostra

Observa-se que a amostra foi composta maioritariamente por indivíduos do sexo feminino (56%) e 44% eram do sexo masculino (Figura 9).

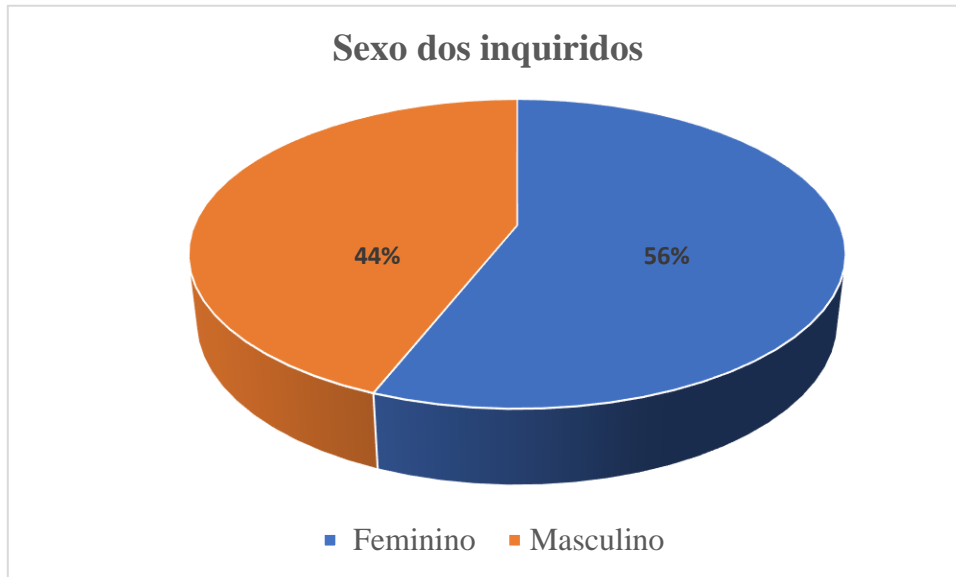


Figura 9. Sexo dos inquiridos.

Em relação à faixa etária, verificou-se que a maioria dos indivíduos (34%) pertencia à faixa etária acima dos 60 anos, seguida pela faixa 46 a 59 anos. A faixa dos 26 aos 35 anos aparece em terceiro lugar, composta por 15 indivíduos. Os inquiridos com idades entre os 18 e 25 e entre 36 e 45 representam as duas faixas etárias menos representadas, com 7 e 13 indivíduos, respetivamente (Figura 10).

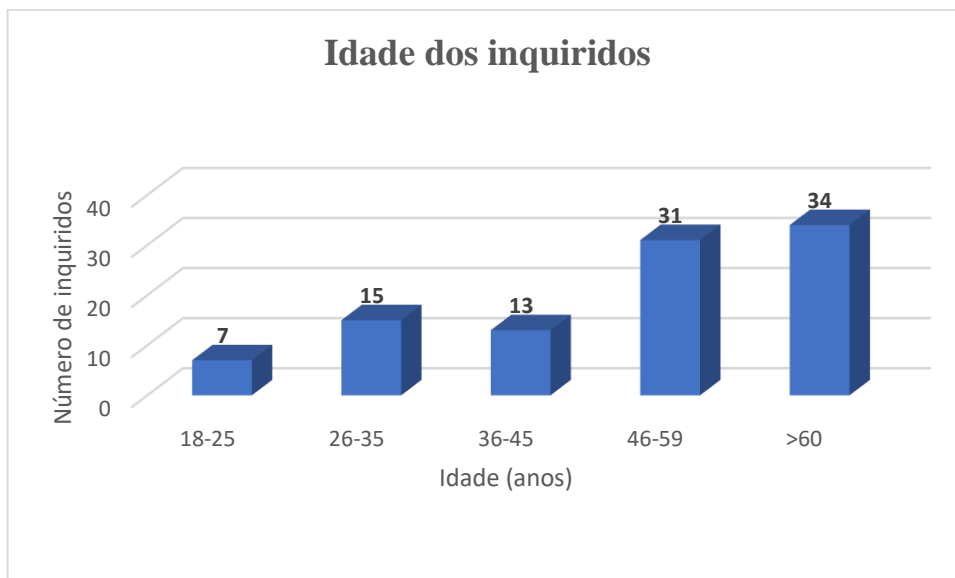


Figura 10. Distribuição dos inquiridos de acordo com a idade.

Relativamente ao nível de escolaridade, 45 indivíduos tinham habilitações de nível superior, e apenas 2 indivíduos não possuíam um grau de escolaridade. Verificou-se que 13%, 5% e 7%

dos inquiridos possuíam grau de escolaridade básico de 1º, 2º e 3º ciclo, respetivamente. Os restantes, 28% dos indivíduos, possuíam o ensino secundário concluído (Figura 11).

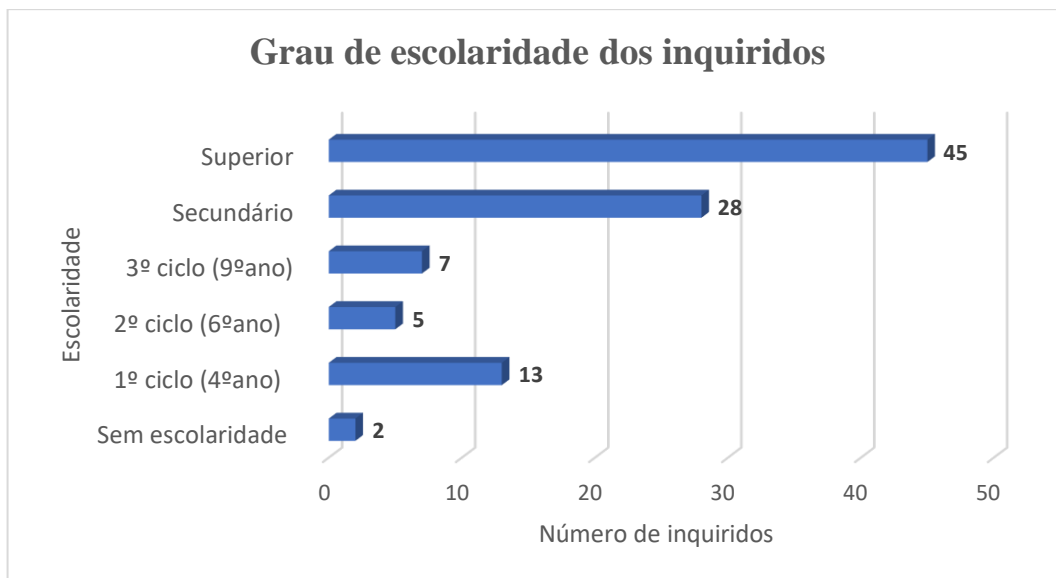


Figura 11. Distribuição dos inquiridos de acordo com o grau de escolaridade.

Caracterização do consumo de antibióticos

A análise do consumo de antibióticos da amostra demonstrou que a maioria (47%) consumiu este tipo de medicação há mais de um ano, e 30% nos últimos 6 meses (Figura 12).

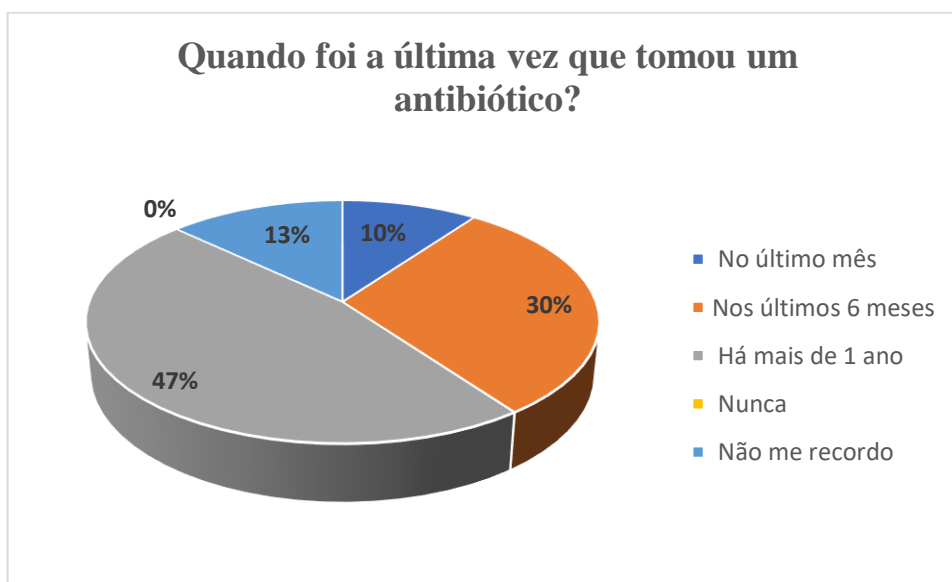


Figura 12. Frequência do uso de antibióticos.

Estes resultados são inferiores aos encontrados no estudo multinacional da OMS (2015), no qual se verificou que a maioria da amostra (65%) tinha consumido antibióticos nos últimos 6 meses, e 35% correspondia ao consumo no último mês. No que diz respeito ao género, os

inquiridos do sexo feminino consumiram mais nos últimos 6 meses, em comparação com os do sexo masculino. O inverso verificou-se para o consumo há mais de um ano. Apesar destas diferenças, o teste qui-quadrado de Pearson revelou que não existe uma diferença significativa entre as variáveis: género e a frequência de consumo ($p\text{-value}=0,34$). Em relação à idade, os consumidores mais frequentes pertencem ao grupo acima dos 60 anos de idade. Todavia, de acordo com o teste qui-quadrado de Pearson, não existe uma diferença significativa entre as idades ($p\text{-value}=0,528$).

Verificou-se que 94% obteve a medicação via prescrição médica, e apenas 3% a conselho de alguém e os restantes (3%) através de automedicação (Figura 13).

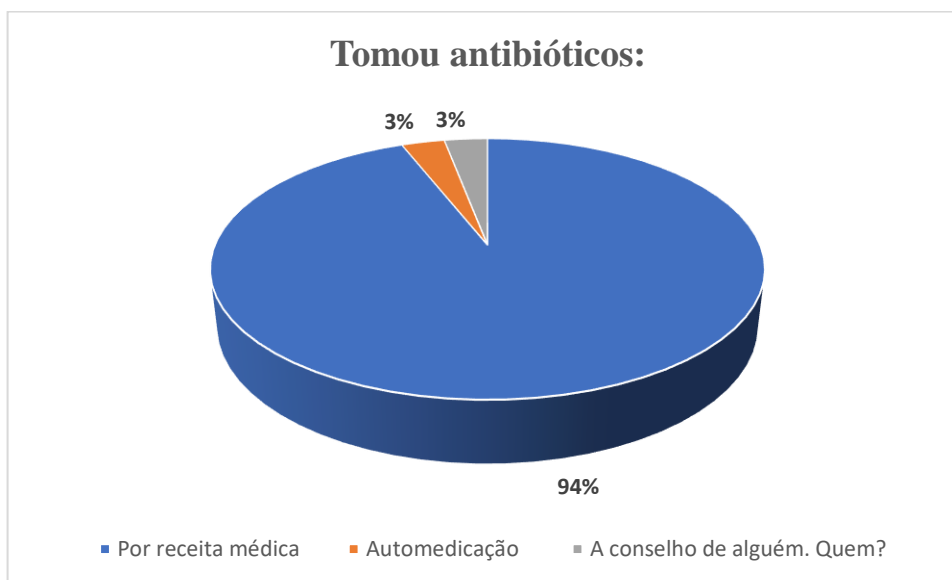


Figura 13. Fonte dos antibióticos.

Resultados esperados, sendo que os antibióticos em Portugal apenas podem ser dispensados com receita médica. Logo, pode concluir-se que os restantes possam ter obtido a medicação por já terem em casa, resultante de uma toma incompleta, ou dada por alguém, como foi comprovado pelas questões que seguem. Em comparação com o estudo realizado por Michaelidou et al (2020) no Chipre, obtiveram-se valores muito semelhantes em relação à frequência e modo de obtenção da medicação. Resultados similares foram encontrados na Irlanda do Norte no estudo de Shebehe et al (2021).

No que diz respeito ao motivo da toma, obtiveram-se respostas diversificadas, sendo as mais comuns, infeções urinárias (32%), dos dentes (22%) e da pele (9%), e casos de garganta inflamada (12%) (Figura 14).

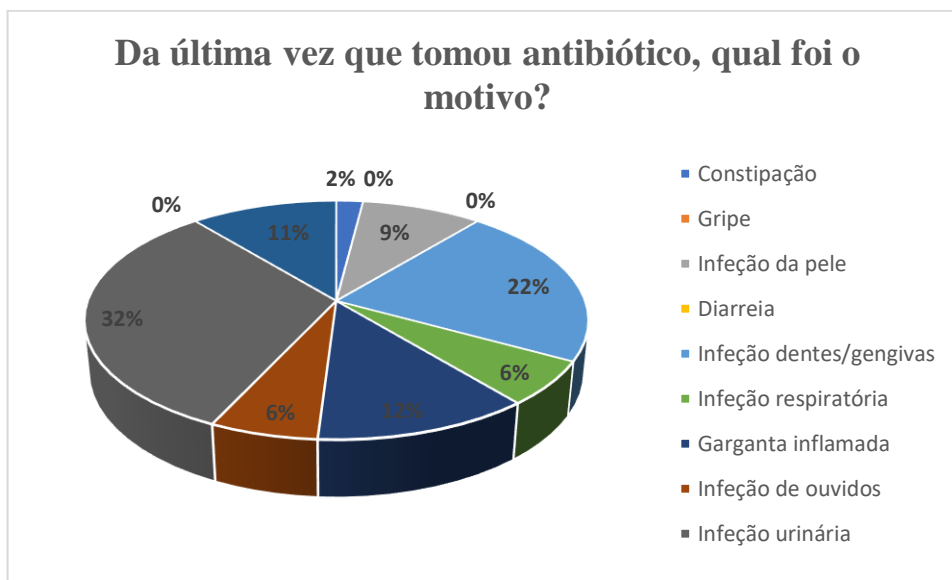


Figura 14. Motivo do uso de antibióticos.

O uso de antibióticos para casos de constipações, foi referido por 2% da amostra. Os antibióticos não são eficazes para este tipo de patologias, podendo contribuir para o aumento das taxas de resistências aos antimicrobianos (OMS, 2020).

Cerca de 56% dos inquiridos tende a ler o folheto informativo que acompanha os antibióticos, e indicações adicionais no que diz respeito aos mesmos, ao contrário dos 44% de indivíduos (Figura 15).

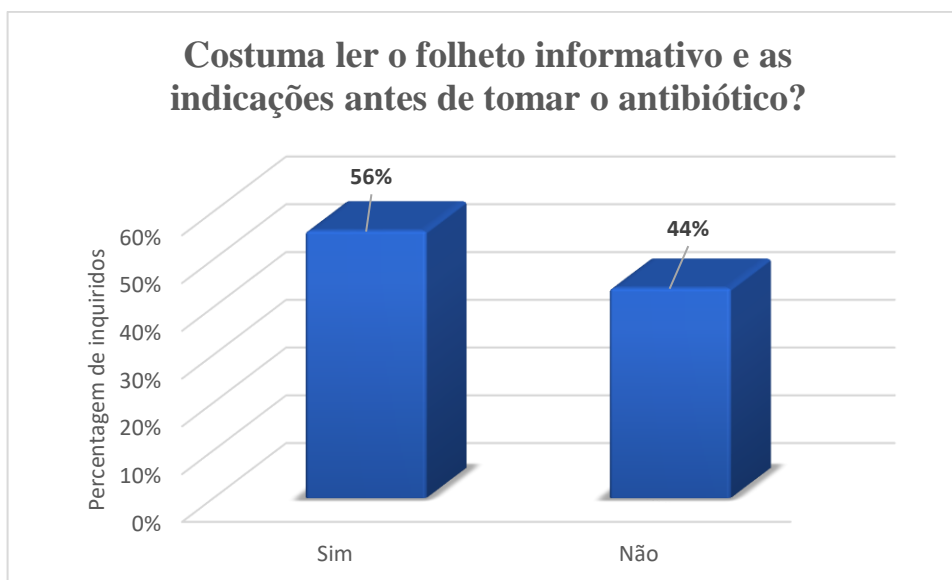


Figura 15. Instrução do uso de antibióticos.

Uma grande maioria da amostra (88%) não consome bebidas alcoólicas, quando em tratamento com antibióticos (Figura 16).

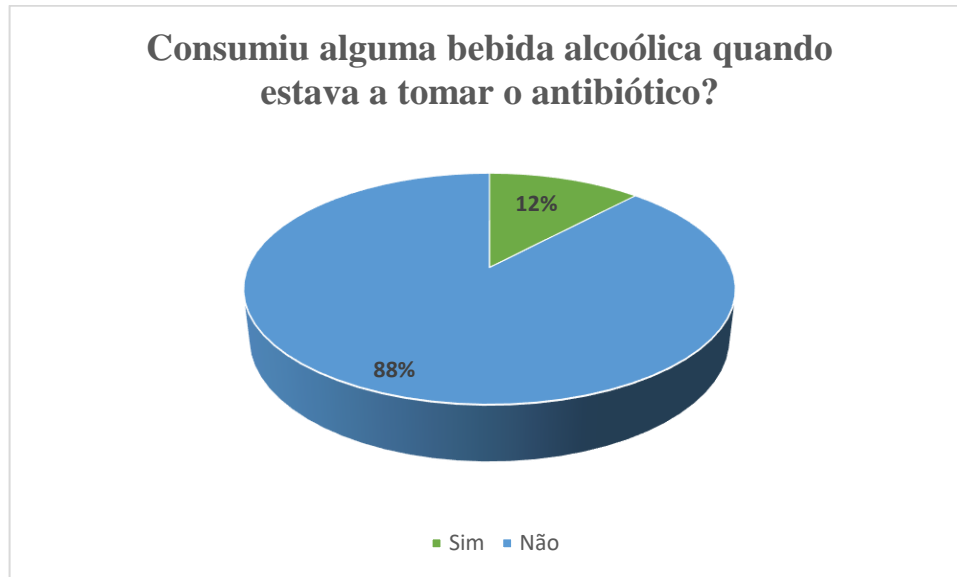


Figura 16. Consumo de álcool.

Isto demonstra que a maioria entende que o consumo de álcool pode afetar a eficácia do tratamento e provocar efeitos adversos indesejados, comprovado por Mergenhagen et al (2020), os quais demonstraram diversas interações indesejáveis com diversos antibióticos, incluindo as quinolonas.

Conhecimento e percepção do uso de antibióticos

Perante a questão “Dos seguintes medicamentos, quais são antibióticos?”, a maioria dos inquiridos conseguiu identificar corretamente a penicilina (45%) e ciprofloxacina (38%). Contudo, 4% e 3% escolheram o ibuprofeno e paracetamol, respetivamente. Da amostra, 10% optou pela opção “Não sei” (Figura 17). Dos 79 indivíduos que responderam corretamente, 48 eram do sexo feminino e 31 do sexo masculino. No que diz respeito à escolaridade, 38 tinham o grau de ensino superior, e 23 o secundário.

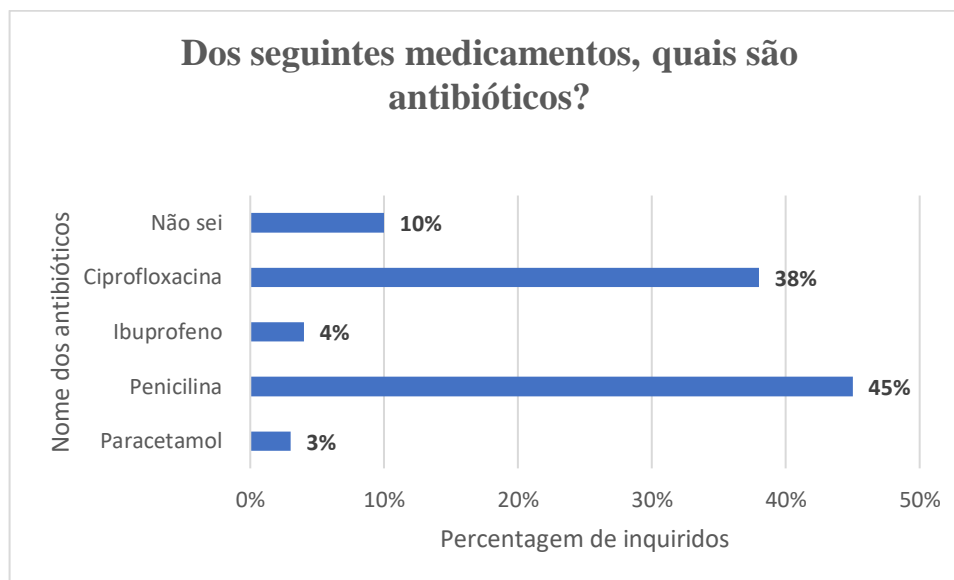


Figura 17. Nome dos antibióticos conhecidos.

A escolha da penicilina e ciprofloxacina pode ser justificada pelo facto de serem dos antibióticos mais consumidos em Portugal, logo, os mais conhecidos (ECDC, 2021; PPCIRA, 2019).

Da amostra total, 95% respondeu corretamente às questões referentes à atividade antibacteriana (Figura 18), e 69%, referente à questão “Os antibióticos conseguem matar vírus?” (Figura 19). Em ambas as perguntas, observou-se que dos que responderam corretamente, a maioria correspondia a indivíduos do sexo feminino. Porém, de acordo com o teste qui-quadrado de Pearson, não existe uma diferença significativa entre os géneros, no que diz respeito às respostas corretas ($p\text{-value}=0.22$). Em relação à idade, o grupo pertencente às idades entre 46 e 59 anos são os que mais responderam corretamente. No que diz respeito à correlação, a mesma situação foi observada, com um $p\text{-value}$ de 0,32. Os inquiridos que consumiram antibióticos há mais de um ano representam o grupo que mais respondeu corretamente às perguntas, quando em comparação com os restantes consumidores. No entanto, de acordo com o $p\text{-value}$, não existe uma correlação significativa entre a frequência de consumo e número de respostas corretas.

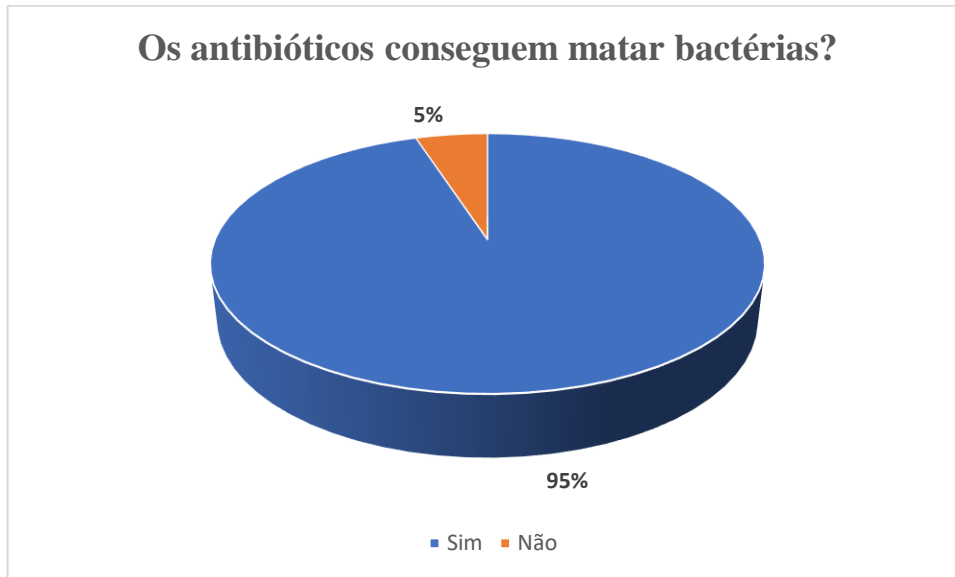


Figura 18. Conhecimento geral sobre atividade antibacteriana.

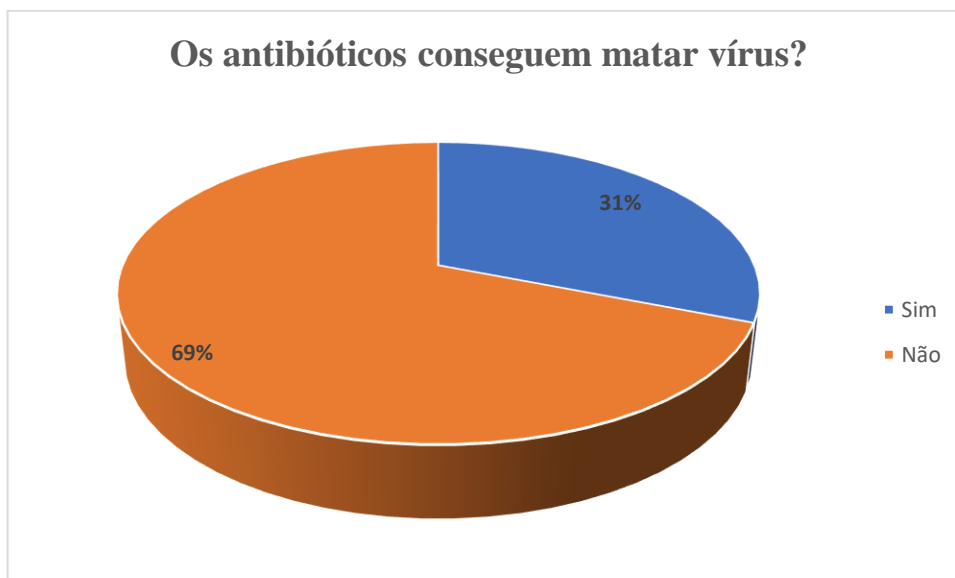


Figura 19. Conhecimento geral sobre atividade antiviral.

Em relação a outras patologias como constipações, 56% respondeu que os antibióticos podem ser utilizados para tratamento (Figura 20), e também para tratamento de sintomas como febre, tosse e dor (60%) (Figura 21).

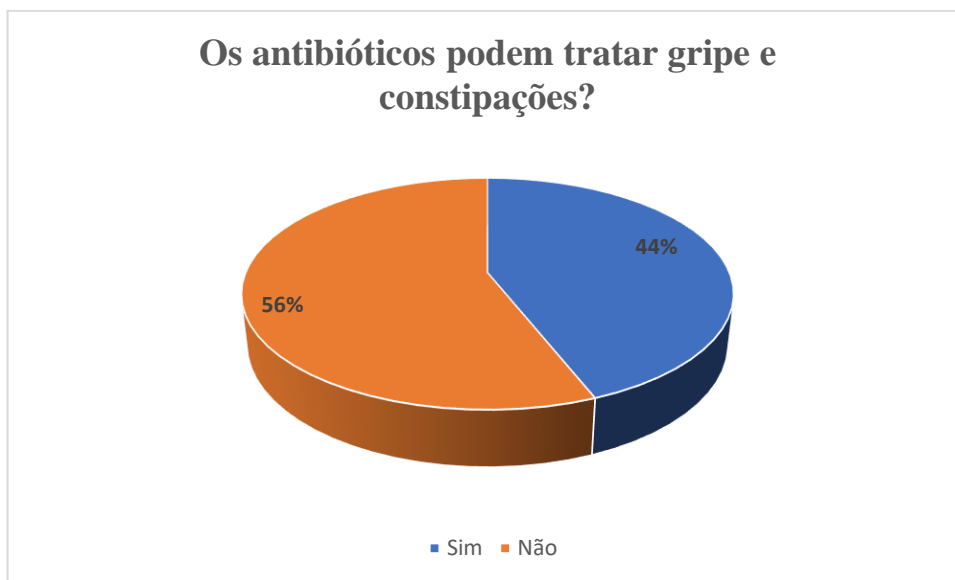


Figura 20. Conhecimento sobre a eficácia de antibióticos noutras patologias.

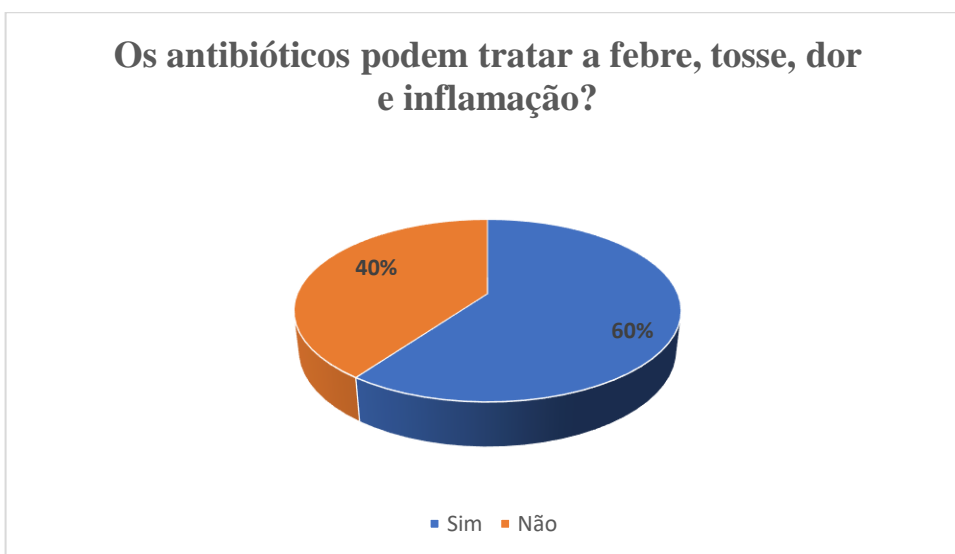


Figura 21. Conhecimento sobre a eficácia de antibióticos noutros sintomas.

Observam-se tendências semelhantes entre as variáveis: género ($p\text{-value}=0.79$), idade ($p\text{-value}=0.96$) e frequência ($p\text{-value}=0.99$) e número de respostas corretas, no qual se verifica que não existe uma correlação significativa entre as variáveis e o número de respostas corretas dadas às perguntas acima mencionadas.

Em relação aos efeitos secundários, 84% sabe que os antibióticos podem apresentar efeitos adversos (Figura 22) e 95% entende que os antibióticos podem causar reações alérgicas (Figura 23).

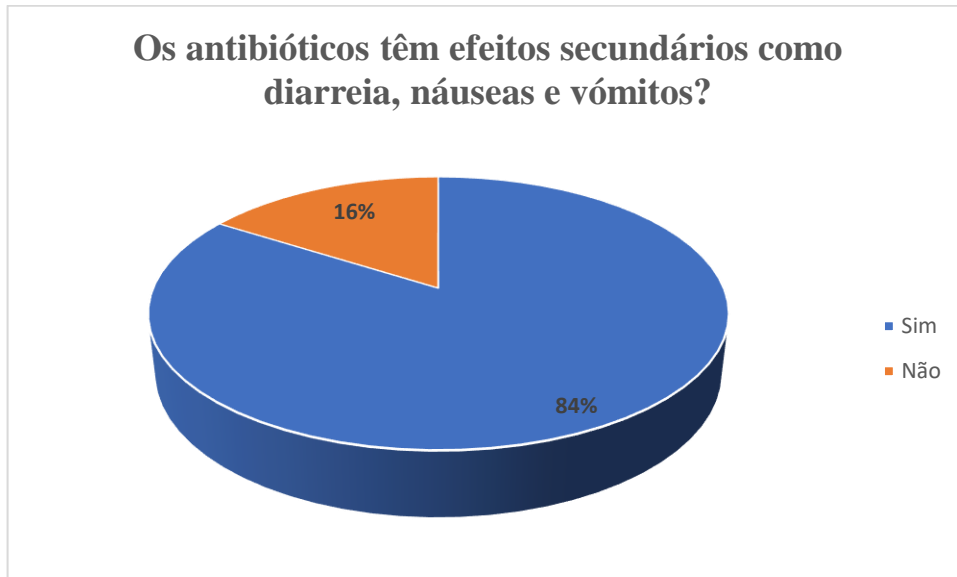


Figura 22. Conhecimento geral sobre efeitos secundários associados ao uso de antibióticos.

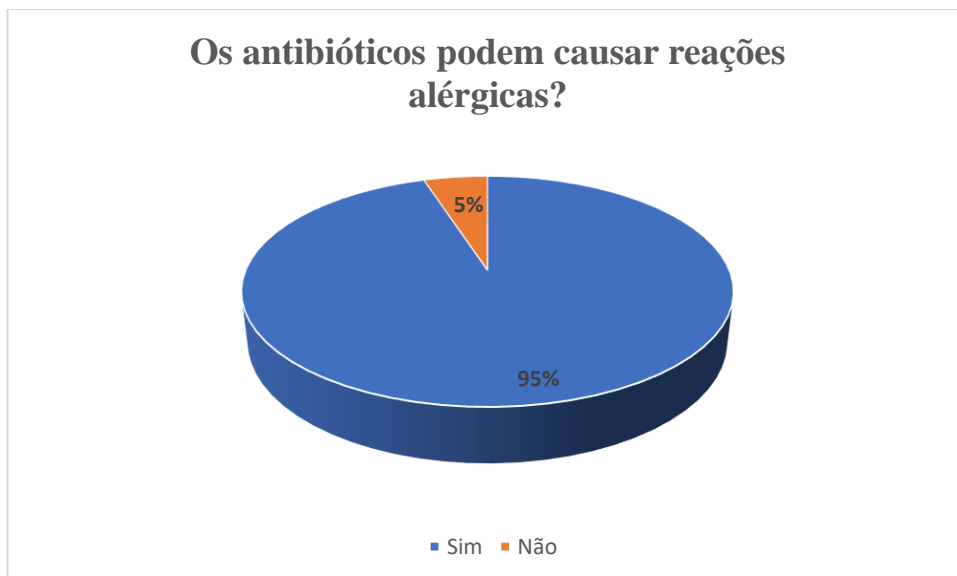


Figura 23. Conhecimento sobre reações alérgicas e utilização de antibióticos.

A maioria dos inquiridos (78%) sabe que os antibióticos podem deixar de ser eficazes se utilizados quando não são necessários, remetendo para a possibilidade de compreensão de resistências bacterianas. Da amostra avaliada, 17% revelou não saber se a eficácia é ou não afetada (Figura 24).

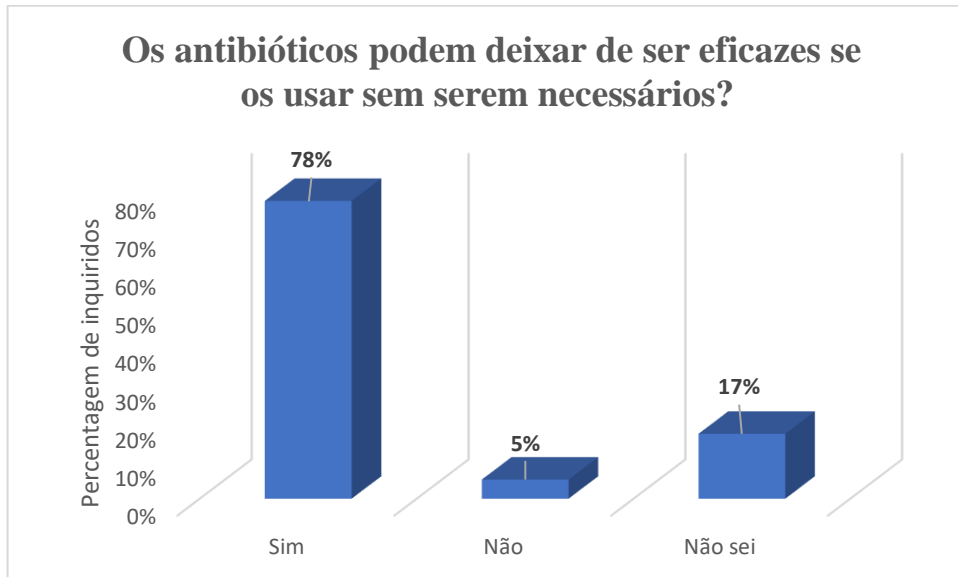


Figura 24. Conhecimento sobre a falta de eficácia dos antibióticos quando usados sem necessidade.

Continuando no tema do uso de antibióticos em casos de constipações, 77% entende que não deve tomar antibióticos para evitar uma doença mais grave (Figura 25), e 73% discorda que a utilização de antibióticos ajuda a aliviar mais rapidamente os sintomas de constipação. Contudo, 13% concorda e 10% respondeu “Não sei” (Figura 26).

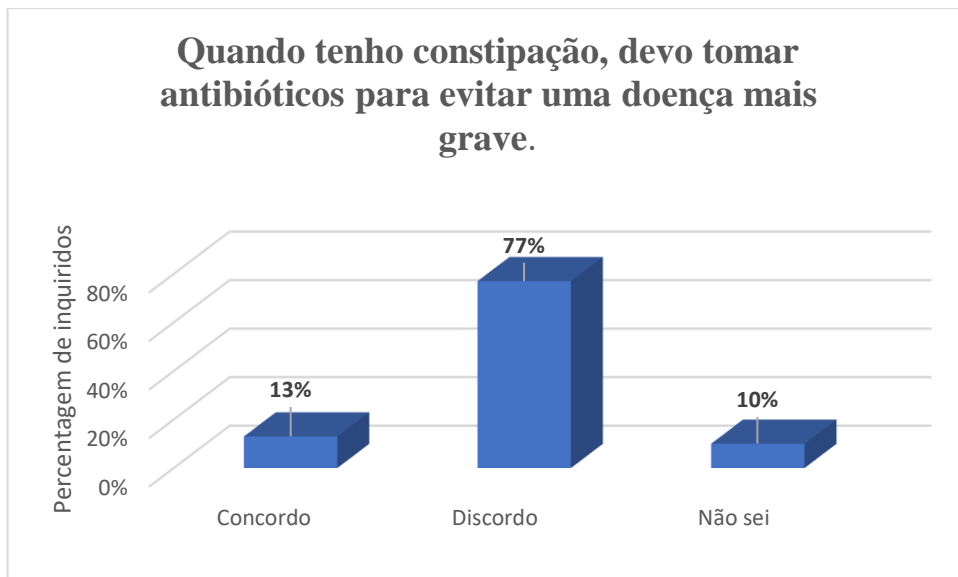


Figura 25. Percepção do uso de antibióticos para evitar doença grave.

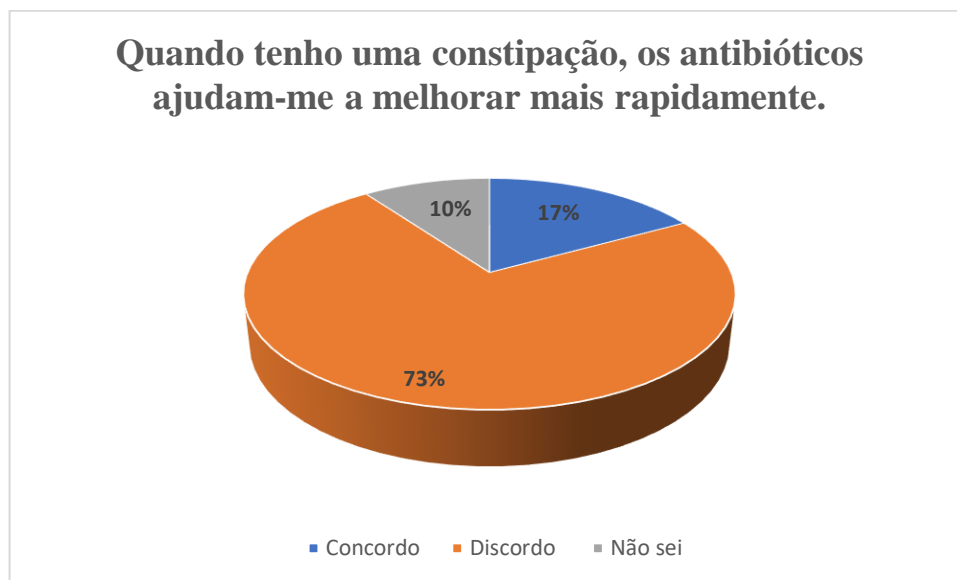


Figura 26. Percepção do uso de antibióticos na constipação.

Os resultados, apesar de serem maioritariamente positivos, são inquietantes, pois revelam que uma pequena percentagem da amostra desconhece a utilidade dos antibióticos. Apesar dos resultados serem inferiores aos observados no estudo de Zaidi et al (2021), onde 54,6% dos participantes considerava que os antibióticos são eficazes contra infeções virais, partilha-se a mesma preocupação, concluindo-se que a melhoria dos comportamentos perante o uso de antibióticos é necessária.

Em relação ao cumprimento do regime de dosagem, 86% completa a prescrição. Não obstante, 10% concorda com a interrupção a partir do momento em que os sintomas melhoram e 4% afirma não saber (Figura 27).

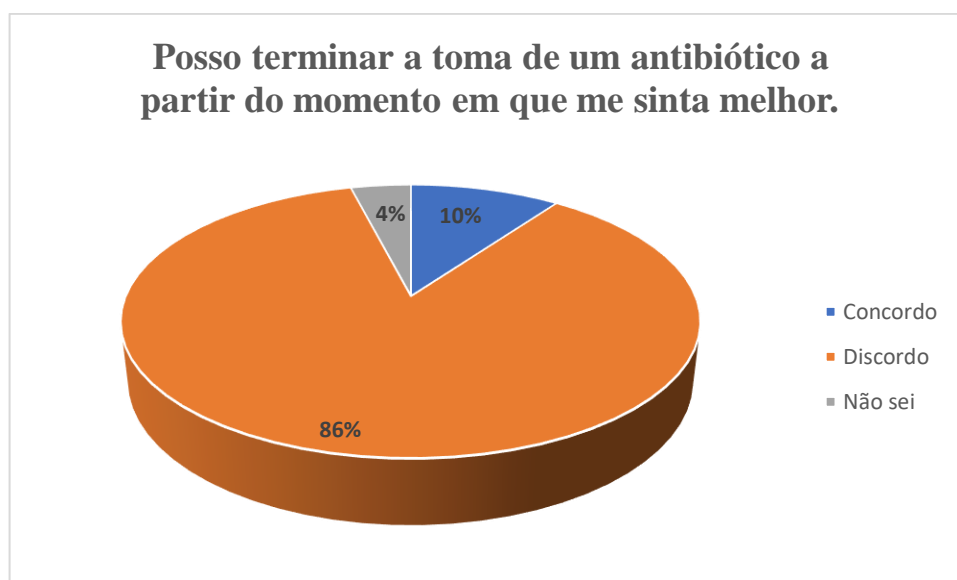


Figura 27. Percepção sobre o cumprimento do regime de dosagem.

Estes resultados realçam o facto de que a minoria da amostra ainda não compreende os mecanismos de ação dos antibióticos, um fenómeno semelhante ao observado no estudo de Shebede et al. (2021). Neste estudo de Shebede et al. (2021), 92,6% da amostra também respondeu erradamente quando interrogados acerca da interrupção do tratamento após melhoria dos sintomas. Verificou-se que cerca de metade da amostra entende que existe uma maior probabilidade do aparecimento de resistências em casos de toma desnecessária de antibióticos e interrupção da terapêutica (Shebede et al., 2021).

Conhecimento e perceção da resistência antimicrobiana

Tendo a população um papel importante no aparecimento e propagação de resistências aos antibióticos, é importante determinar o nível de conhecimento da mesma neste tema.

Em relação ao aparecimento de resistências, 72% da amostra entende que o aparecimento de resistência implica na ineficácia do antibiótico ao microrganismo (Figura 28).

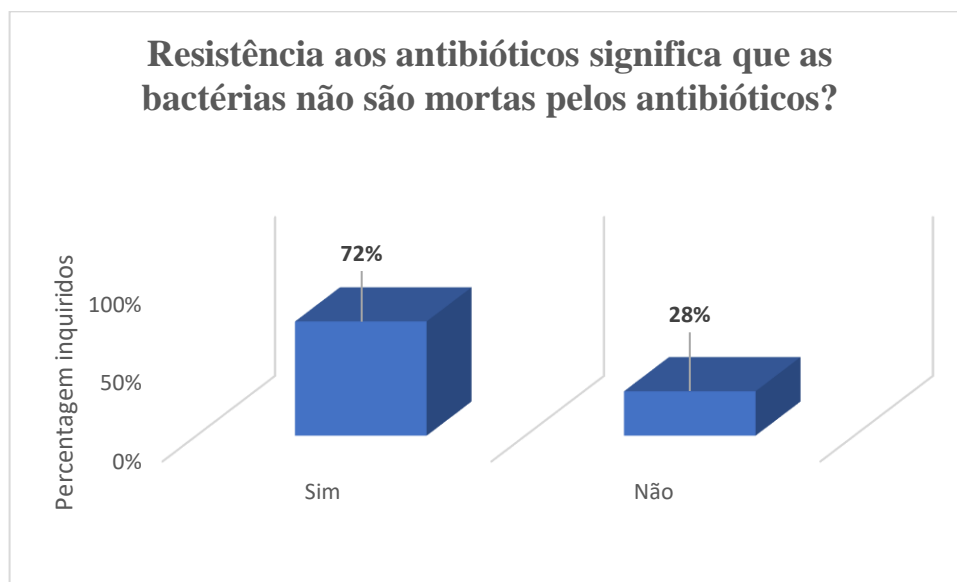


Figura 28. Conhecimento sobre definição de resistência antimicrobiana.

Uma grande maioria, 81% (Figura 29) e 90% (Figura 30) da amostra compreende que a toma incompleta ou excessiva de antibióticos, pode causar o aparecimento de resistências aos antibióticos, respetivamente.



Figura 29. Conhecimento geral sobre efeitos da toma incompleta de antibióticos.

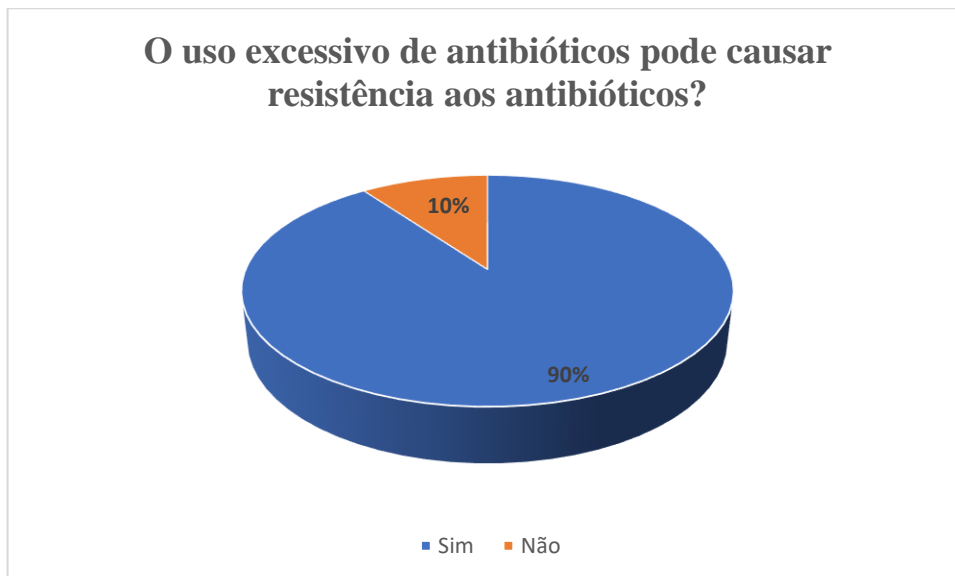


Figura 30. Conhecimento sobre efeitos do uso excessivo de antibióticos.

Em relação à transmissão, obteve-se uma resposta semelhante, de 55% e 45%, para a possibilidade de propagação ou não de resistências de pessoa para pessoa, respetivamente (Figura 31).

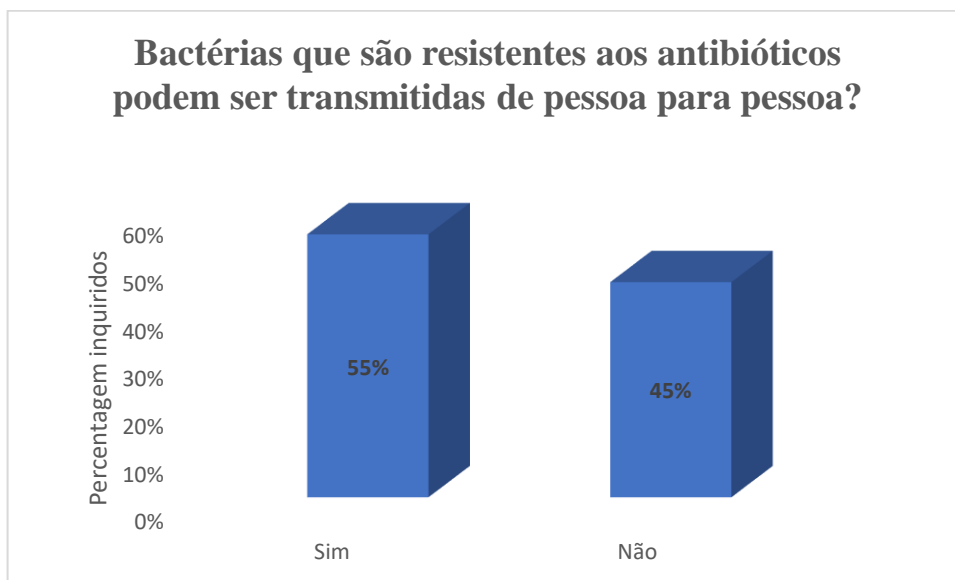


Figura 31. Conhecimento geral sobre transmissão de bactérias resistentes.

Às afirmações “Resistências aos antibióticos como problema de saúde” (Figura 32) e “como problema que pode afetar os indivíduos e familiares” (Figura 33), 57% e 61% concordam e 9% e 16% discordam. Conclui-se que mais da metade reconhece a problemática do aparecimento de resistências.

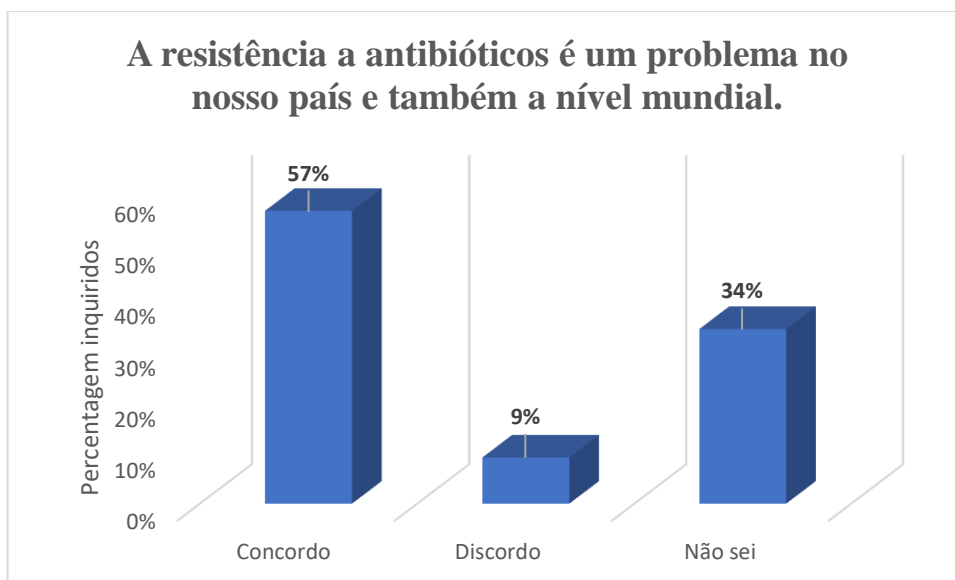


Figura 32. Perceção sobre a problemática da resistência a antibióticos.

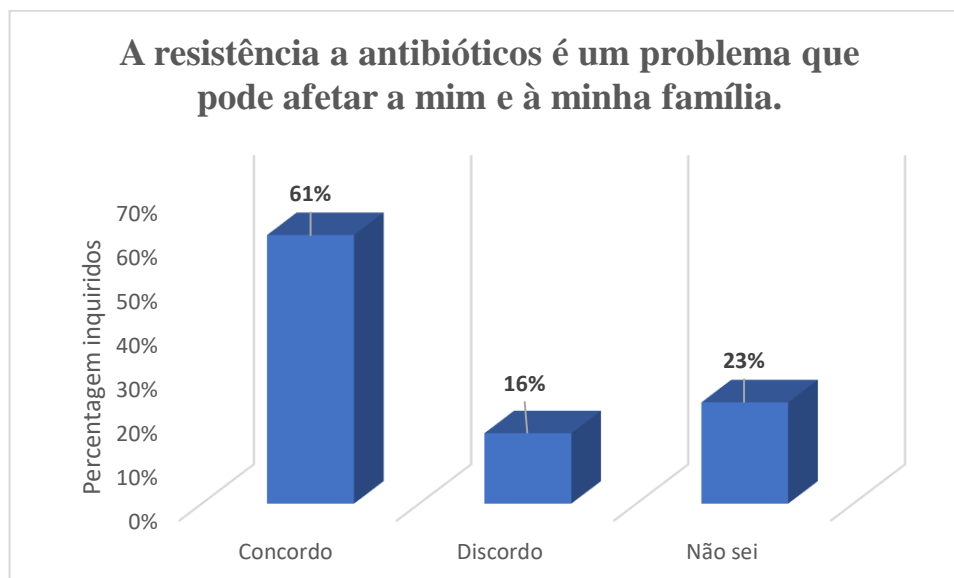


Figura 33. Percepção da resistência a antibióticos no seio familiar.

Numa tentativa de se analisar os esforços realizados pelos serviços de saúde, elaborou-se a seguinte questão: “Nos últimos 12 meses, lembra-se de receber alguma informação sobre o uso de antibióticos ou resistência antimicrobiana, por exemplo, mensagens sobre “não tomar antibióticos em caso de constipação ou gripe?””, a partir da qual 87% da amostra não se lembrava de ter recebido alguma forma de informação (Figura 34).

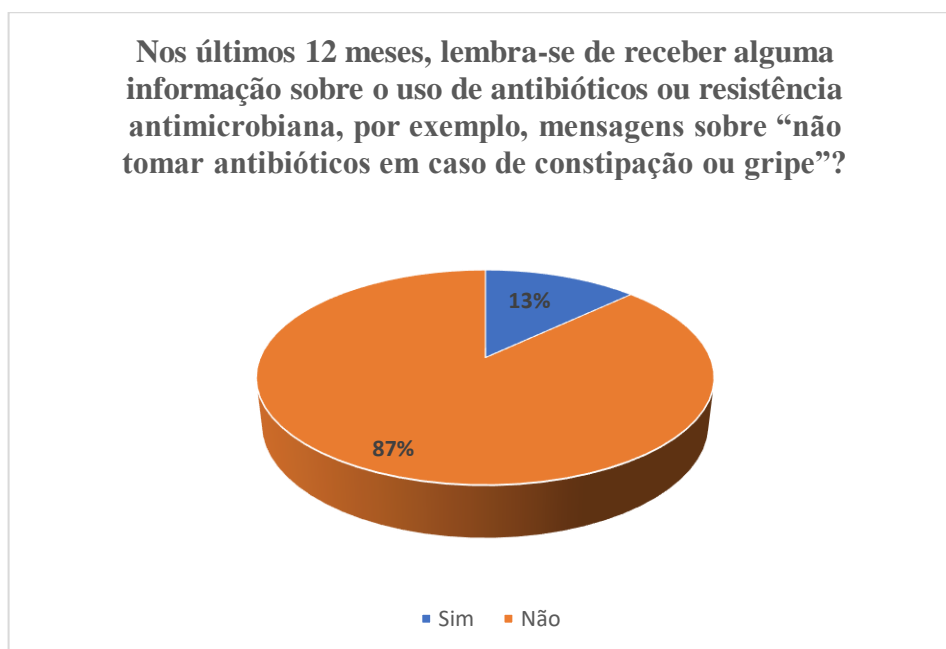


Figura 34. Fontes de informação para sensibilização do uso racional de antibióticos.

Dos que receberam qualquer informação, 72% afirmaram que as informações não influenciaram a sua opinião ou comportamento em relação aos antibióticos (Figura 35).

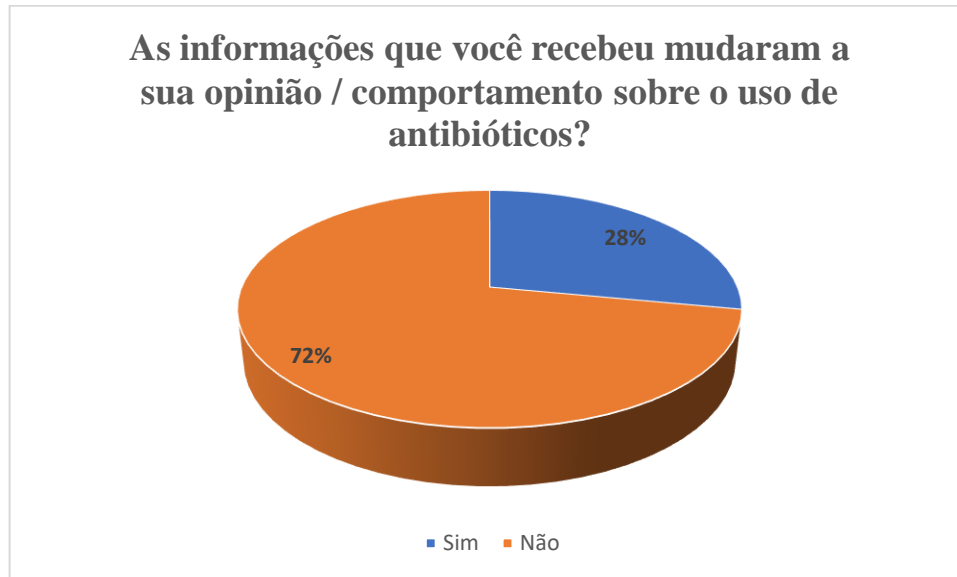


Figura 35. Opinião e comportamento sobre o uso de antibióticos.

No que diz respeito à automedicação, 90% sabe que não deve partilhar a medicação (Figura 36) e 82% entende que não deve guardar antibióticos incompletos em casa (Figura 37).

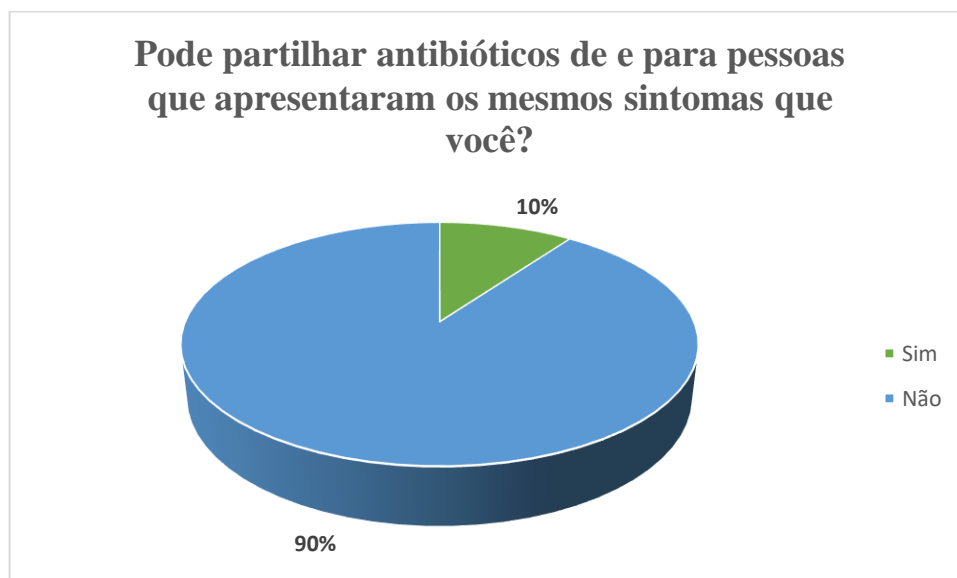


Figura 36. Conhecimento sobre partilha de medicação antibacteriana.

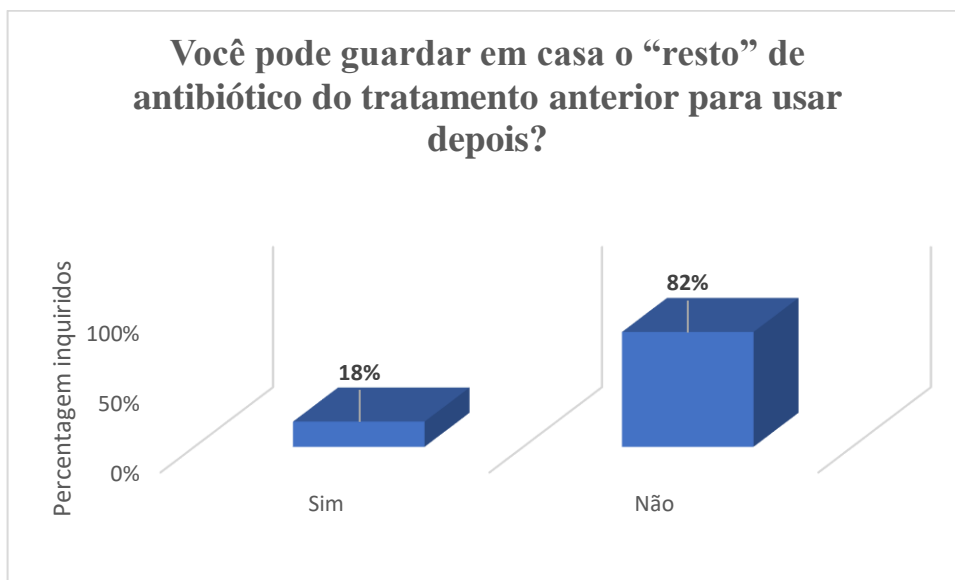


Figura 37. Conhecimento sobre automedicação com antibióticos.

Dhingra et al (2020) denota que a intervenção médica e farmacêutica é uma estratégia eficaz no controlo e diminuição da automedicação entre utentes. Porém, os mesmos concordam que a intervenção só é possível com a colaboração entre os diferentes profissionais de saúde (Dhingra et al., 2020).

Em relação à dinâmica entre profissional de saúde e utente, 93% confia na prescrição recebida (Figura 38) e 93% concorda que ambos, médicos e farmacêuticos comunitários, informam adequadamente acerca da toma da medicação antimicrobiana (Figura 39).

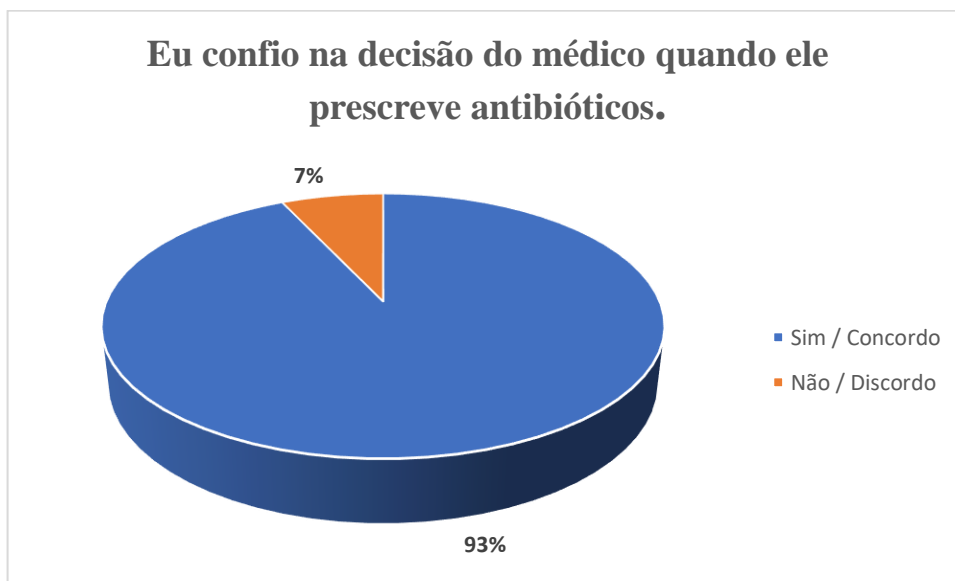


Figura 38. Perceção sobre relação médico/utente, quanto à prescrição de antibióticos.

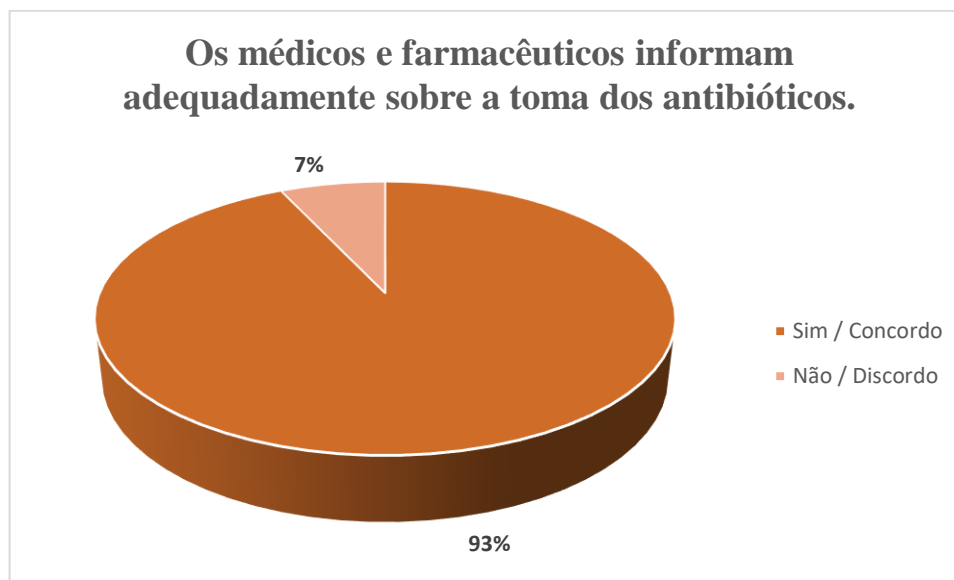


Figura 39. Percepção sobre informação recebida acerca da toma de antibióticos.

Os resultados são favoráveis pois esta relação é importante no combate às resistências. Como foi referido, o papel do farmacêutico comunitário e outros profissionais de saúde é essencial. Medidas como o reforço da dosagem no momento da entrega da medicação prescrita ajudam no combate à resistência. Essilini et al. (2020) concluiu que, apesar da falta de conhecimento acerca das resistências antimicrobianas, os profissionais de saúde, tais como médicos de família e farmacêuticos comunitários, são as fontes preferidas no que diz respeito à utilização adequada de antibióticos. Notou-se que as medidas impostas na população são diminutas no combate à resistência aos antibióticos, mas chegou-se à conclusão de que estas não devem ser eliminadas, mas sim melhoradas (Essilini et al., 2020).

O conhecimento das implicações das resistências antimicrobianas está diretamente associado com a utilização prudente dos antibióticos (Shebede et al., 2021). As contribuições multifacetadas para o desenvolvimento de abordagens, como campanhas educacionais, para o aumento da consciencialização podem inverter a atual tendência crescente da taxa de resistências antimicrobianas (Shebede et al., 2021).

A principal limitação encontrada neste estudo envolve a falta de tempo para a obtenção de um número elevado de respostas, resultando numa amostra de menores dimensões.

O aumento do desenvolvimento de resistências constitui um problema de saúde pública grave. É importante a participação da população e das entidades de saúde para a melhoria dos comportamentos em relação à terapêutica antimicrobiana. Este estudo permitiu conhecer a percepção da comunidade acerca dos antibióticos e das resistências associadas. Uma

percentagem significativa da amostra revelou ter conhecimento da temática em causa, e dos possíveis fatores que possam exacerbar a mesma. Todavia, uma parte, embora menor, ainda não tem conhecimento acerca dos mecanismos de ação dos antibióticos, associando-os ao tratamento de, por exemplo, infeções virais. A maioria dos inquiridos demonstra ter uma atitude correta no que diz respeito à *compliance* antimicrobiana, ao mostrar que respeita o regime de dosagem e ao não consumir álcool quando em tratamento. Não obstante, sendo que se verificou que uma porção não adota comportamentos favoráveis, estas atitudes podem proporcionar condições favoráveis para o desenvolvimento de resistências.

Conclusão

Em conclusão, a classe das quinolonas, apesar dos seus contributos no tratamento de diversas infeções bacterianas, apresenta um declínio da sua utilização com o aumento de resistências aos antibióticos e efeitos adversos. A investigação da sua versatilidade, em termos estruturais, continua a decorrer de modo a se desenvolver um antibiótico otimizado, no que diz respeito à eficácia, reduzidos efeitos secundários e influência na taxa de resistências bacterianas.

A OMS e outras organizações têm desenvolvido abordagens para a redução do consumo de antibióticos, de modo a combater as resistências antibacterianas. Contudo, para a avaliação da eficácia das mesmas, a monitorização aprofundada é necessária.

O presente estudo teve como objetivo uma revisão narrativa de uma das classes de antibióticos mais associada a resistências, as quinolonas, bem como o estudo empírico do consumo de antibióticos numa farmácia comunitária. Este estudo teve como objetivo o conhecimento e caracterização dos diferentes perfis de consumo de antibióticos dos utentes da farmácia Silveira, através da elaboração de um questionário. A análise das respostas permitiu a concretização dos objetivos propostos.

Com este estudo pode concluir-se que a frequência do consumo de antibióticos dos utentes é relativamente baixa. Em relação ao conhecimento sobre o tema e comportamentos associados, uma percentagem diminuta da amostra apresenta um conhecimento reduzido. Todavia, os resultados mostram que a maioria tem atitudes corretas em relação ao uso de antibióticos, e que o papel do médico e farmacêutico comunitário não é desprezável. Deste modo, salienta-se o papel do farmacêutico comunitário na resolução deste problema de saúde pública, para o combate da utilização incorreta e excessiva da medicação. Os conselhos farmacêuticos devem incentivar os utentes a adesão à terapêutica e à prevenção da automedicação. Deve destacar-se que a recusa de dispensa de antibióticos sem prescrição médica e consciencialização para a utilização racional de antibióticos são abordagens essenciais para a diminuição do desenvolvimento de resistências.

Apela-se para a continuação, a nível nacional, do estudo neste âmbito da *compliance* da terapêutica antibiótica, de modo a consolidar-se a informação adquirida, e a desenvolver-se medidas eficientes a adotar, como campanhas educacionais, no combate às resistências antimicrobianas. Neste sentido, procedeu-se à elaboração de um material educacional destinado aos utentes envolvidos no estudo (apêndice II).

Bibliografia

Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. (2011). European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*, 66(SUPPL. 6), 47–56.

Ahmed, A., & Daneshtalab, M. (2012). Nonclassical Biological Activities of Quinolone Derivatives. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 52–72.

Aldred, K., Kerns, R., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-74.

Álvarez-Hernández, D., Garza-Mayén, G., & Vázquez-López, R. (2015). Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistência. *Revista chilena de infectología*, 32(5), 499-504.

Anderson, M., Schulze, K., Cassini, A., Plachouras, D., & Mossialos, E. (2019). A governance framework for development and assessment of national action plans on antimicrobial resistance [versão eletrônica]. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(11), e371-e384.

Bayot M., & Bragg B. (2020). Antimicrobial Susceptibility Testing [Versão eletrônica]. *StatPearls*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539714/> [Consultado em: 12 de abril de 2021].

Bisacchi, G. (2015). Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story”. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(12), 4874-82.

Brar, R., Jyoti, U., Patil, R., & Patil, H. (2020). Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*, 2(1), 26-30.

Bush, N., Diez-Santos, I., Abbott, L., & Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23), 5662.

Carino, D., Zafar, M., Singh, M., Ziganshin, B., & Elefteriades, J. (2019). Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *AORTA*, 07(02), 035-41.

Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N., Boyd, S., Atun, R., Barlow, J., ... & Robotham, J. (2018). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(12), e368-e378.

Cheng, A. C., Turnidge, J., Collignon, P., Looke, D., Barton, M., & Gottlieb, T. (2012). Control of Fluoroquinolone Resistance through Successful Regulation, Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 18(9), 1453-1460.

ClinicalTrialsArena. (2021). Vosaroxin – Treatment for Myeloid Leukaemia. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/vosaroxin-treatment/> [Consultado em: 12 de abril de 2021].

Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and drug resistance*, 12, 3903–3910.

Dalhoff, A. (2012). Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2012, 1-37.

Davis, S., Neuhauser, M., & McKinnon, P. (2017). Quinolones- Infectious Disease and Antimicrobial Agents [Versão electrónica]. *Antimicrobe*. Disponível em: <http://www.antimicrobe.org/d17.asp#top> [Consultado em: 12 de abril de 2021].

Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, Rahman M, Sartelli M, Hassali MA, Islam T, Islam S and Haque M (2020) Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Front. Public Health*, 8, 535668.

Duse, A., Waller, K., Emanuelson, U., Unnerstad, H., Persson, Y., & Bengtsson, B. (2015). Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* in feces from preweaned dairy calves and postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(9), 6387-98.

Entidade Reguladora Independente da Saúde. (2018). CNF emite circular sobre Fluoroquinolonas e quinolonas – Novas restrições de utilização. *ERIS*. Disponível em: <https://www.eris.cv/index.php/noticias/1396-cnf-emite-circular-sobre-fluoroquinolonas-e-quinolonas-novas-restricoes-de-utilizacao> [Consultado em: 20 de abril de 2021].

Essilini, A., Kivits, J., Caron, F., Boivin, J., Thilly, N., & Pulcini, C. (2020). ‘I don’t know if we can really, really change that’: a qualitative exploration of public perception towards antibiotic resistance in France. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2(3), 1-7.

Etminan, M., Sodhi, M., Ganjizadeh-Zavareh, S., Carleton, B., Kezouh, A., & Brophy, J. M. (2019). Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(11), 1444–1450.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). EARS-Net [Versão electrónica]. *ECDC*. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net> [Consultado em: 17 de junho de 2021].

European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). Trend of antimicrobial consumption by country [Versão electrónica]. *ECDC*. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country> [Consultado em: 17 de junho de 2021].

European Medicines Agency. (2019). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [Versão electrónica]. *EMA*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone> [Consultado em: 17 de junho de 2021].

Garau, J., & Bassetti, M. (2018). Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*, 40, 948–952.

Grupo de Farmacoterapia da Ordem dos Farmacêuticos. (2011). Normas de Orientação Terapêutica [Versão electrónica]. *Ordem dos Farmacêuticos*. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/normas_de_orientacao_terapeutica_11711014759bff787ed217.pdf [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Guardabassi, L., Butaye, P., Dockrell, D., Fitzgerald, J.R., & Kuijper, E. (2020). One Health: a multifaceted concept combining diverse approaches to prevent and control antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1604-5.

Guzzardi, D., Teng, G., Kang, S., Geeraert, P., Pattar, S., Svystonyuk, D., Fedak, P. W. M. (2018). Induction of Human Aortic Myofibroblast-Mediated Extracellular Matrix Dysregulation: A Potential Mechanism of Fluoroquinolone-Associated Aortopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 157(1), 109-119.

Heil, E., Kuti, J., Bearden, D., & Gallagher, J. (2016). The Essential Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 37(7), 753-754.

Idowu, T., & Schweizer, F. (2017). Ubiquitous Nature of Fluoroquinolones: The Oscillation between Antibacterial and Anticancer Activities. *Antibiotics*, 6(4): 1-26.

INFARMED. (2018) Comunicação dirigida aos profissionais de saúde – Assunto: Fluoroquinolonas (vias de administração sistémica e inalatória) - risco de aneurisma aórtico e dissecção aórtica [Versão electrónica]. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3591914/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+24%2C+n%C2%BA10%2C+outubro+de+2020/70d26d5c-70e9-352b-7e43-508ad81ee0a2> [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Infarmed. (2018). Farmacovigilância em Portugal: 25 anos [Versão electrónica]. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* Disponível em: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Infarmed. (2018). Fluoroquinolonas e quinolonas - novas restrições de utilização [Versão electrónica]. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2810559 [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Infarmed. (2020). Fluoroquinolonas: risco de insuficiência valvular cardíaca [Versão electrónica]. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3591914/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+24%2C+n%C2%BA10%2C+outubro+de+2020/70d26d5c-70e9-352b-7e43-508ad81ee0a2> [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Infarmed. (2021). Quinolonas [Versão electrónica]. *Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Consultado em: 7 de agosto de 2021].

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2021). Resistência aos antimicrobianos. INSA [Versão electrónica]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/> [Consultado em: 17 de junho de 2021].

Khan, Z., Siddiqui, M., & Park, S. (2019). Current and Emerging Methods of Antibiotic Susceptibility Testing. *Diagnostics*, 9(49), 1-17.

Kocsis, B., Domokos, J., & Szabo, D. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(34), 1-8.

Kosiyaporn, H., Chanvatik, S., Issaramalai, T., Kaewkhankhaeng, W., Kulthanmanusorn, A., Saengruang, N. (2020) Surveys of knowledge and awareness of antibiotic use and antimicrobial resistance in general population: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(1): e0227973.

Kourkouta, L., Tsaloglidou, A., Koukourikos, K., Iliadis, C. (2018). History of Antibiotics. *Sumerianz Journal of Medical and Healthcare*, 1 (2), 51-54.

Labreche, M., & Frei, C. (2012). Declining susceptibilities of gram-negative bacteria to the fluoroquinolones: Effects on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical outcomes. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(21), 1863-70.

Mergenhagen, K., Wattengel, B., Skelly, M., Clark, C., & Russo, T. (2020). Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother*, 64, e02167-19.

Michaelidou, M., Karageorgos, S., & Tsioutis, C. (2020). Antibiotic Use and Antibiotic Resistance: Public Awareness Survey in the Republic of Cyprus. *Antibiotics*, 9(11), 759.

Neuman, M., Cohen, L., & Nanau, R. (2015). Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clinical Biochemistry*, 48(10-11), 716-39.

Organização Mundial de Saúde. (2014). The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotic medicines and averting antimicrobial resistance: a review of current policies and experiences in Europe [Versão electrónica]. OMS. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2014/the-role-of-pharmacist-in-encouraging-prudent-use-of-antibiotic-medicines-and-averting-antimicrobial-resistance-a-review-of-current-policies-and-experiences-in-europe-2014> [Consultado em: 19 de junho de 2021].

Organização Mundial de Saúde. (2015) Antibiotic Resistance: Multi-Country Public Awareness Survey [Versão electrónica]. OMS. Disponível em:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194460/9789241509817_eng.pdf?sequence=1 [Consultado em: 20 de junho de 2021].

Organização Mundial de Saúde. (2015). Global Action Plan On Antimicrobial Resistance. [Versão electrónica]. OMS. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> [Consultado em: 19 de junho de 2021].

Organização Mundial de Saúde. (2020). Antimicrobial Resistance [Versão electrónica]. OMS. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Consultado em: 19 de junho de 2021].

Pacios, O., Blasco, L., Bleriot, I., Fernandez-Garcia, L., González Bardanca, M., Ambroa, A., & Tomás, M. (2020). Strategies to Combat Multidrug-Resistant and Persistent Infectious Diseases. *Antibiotics*, 9(2), 65.

Pham, T., Ziora, Z., & Blaskovich, M. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719-39.

PRAC. (2018). Conclusões científicas: Anexo IV [Versão electrónica]. EMA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/quinsair-epar-scientific-conclusion-article-31-referral_pt.pdf [Consultado em: 12 de abril de 2021].

Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). (2019). Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018 [Versão electrónica]. *Direção-Geral da Saúde*. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos.aspx> [Consultado em: 17 de junho de 2021].

Ramalhinho, I., Ribeirinho, M., Vieira, I., & Cabrita, J. (2012). Consumo de antibióticos em ambulatório - Portugal 2000-2009. *Acta Med Port Jan-Fev*, 25(1), 20-28.

Rossolini, G., Arena, F., Pecile, P., & Pollini, S. (2014). Update on the antibiotic resistance crisis. *Current Opinion in Pharmacology*, 18, 56-60.

Sakeena, M., Bennett, A., & McLachlan, A. (2018). Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review. *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, 63.

Sedov, V., & Stuart, R. (2017). Vosaroxin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: efficacy and safety in the context of the current treatment landscape. *Therapeutic advances in hematology*, 8(6), 185–195.

Shebehe, J., Ottertun, E., Carlén, K., & Gustafson, D. (2021). Knowledge about infections is associated with antibiotic use: cross-sectional evidence from the health survey Northern Ireland. *BMC Public Health*, 21(1), 1041.

Solano-Gálvez, S., Valencia-Segrove, M., Prado, M., Boucieguez, A., Álvarez-Hernández, D., Vazquez, R. (2020). Mechanisms of Resistance to Quinolones [Versão electrónica]. *IntechOpen*. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/72711> [Consultado em: 15 de abril de 2021].

Swami, O. (2014). Strategies to Combat Antimicrobial Resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(7), ME01-ME04.

Tacconelli, E., Sifakis, F., Harbarth, S., Schrijver, R., van Mourik, M., Voss, A., Rajendran, B., & Rodriguez-Bano, J. (2018). Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*, 18, e99–106.

Tillotson, G. (1996). Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *Journal of Medical Microbiology*, 44(5), 320-4.

Uivarosi, V. (2013). Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. *Molecules*, 18(9), 11153-97.

Veldman, K., Cavaco, L., Mevius, D., Battisti, A., Franco, A., Botteldoorn, N., ... & Aarestrup, F. (2011). International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1278-86.

Yan A, Bryant E. (2020). Quinolones [Versão electrónica]. *StatPearls Publishing*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/> [Consultado em: 12 de abril de 2021].

Zaidi, S., Baroom, M., Ibrahim Hanbashi, A., Abdulaziz Alkhaibari, A., Omar Yahya, A., Alsalmi, M., & Alshanberi, A. (2021). Cross-Sectional Survey among General Population Regarding Knowledge and Attitude toward Antibiotic Usage in Western Saudi Arabia. *Pharmacy*, 9(2), 98.

16. Os antibióticos podem deixar de ser eficazes se os usar sem serem necessários?

- Sim Não Não sei

17. Quando tenho constipação, devo tomar antibióticos para evitar uma doença mais grave.

- Concordo Discordo Não sei

18. Quando tenho uma constipação, os antibióticos ajudam-me a melhorar mais rapidamente.

- Concordo Discordo Não sei

19. Posso terminar a toma de um antibiótico a partir do momento em que me sinto melhor.

- Concordo Discordo Não sei

20. Resistência aos antibióticos significa que as bactérias não são mortas pelos antibióticos.

- Sim Não

21. A toma incompleta de antibióticos pode levar ao desenvolvimento de resistências aos mesmos?

- Sim Não

22. O uso excessivo de antibióticos pode causar resistência aos antibióticos?

- Sim Não

23. Bactérias que são resistentes aos antibióticos podem ser transmitidas de pessoa para pessoa?

- Sim Não

24. A resistência a antibióticos é um problema no nosso país e também a nível mundial.

- Concordo Discordo Não sei

25. A resistência a antibióticos é um problema que pode afetar a mim e à minha família.

- Concordo Discordo Não sei

26. Nos últimos 12 meses, lembra-se de receber alguma informação sobre o uso de antibióticos ou resistência antimicrobiana, por exemplo, mensagens sobre "não tomar antibióticos em caso de constipação ou gripe"?

- Sim Não

27. As informações que você recebeu mudaram a sua opinião/comportamento sobre o uso de antibióticos?

- Sim Não

28. Pode partilhar antibióticos de e para pessoas que apresentaram os mesmos sintomas que você?

- Sim Não

29. Você pode guardar em casa o "resto" de antibiótico do tratamento anterior para usar depois?

- Sim Não

30. Eu confio na decisão do médico quando ele prescreve antibióticos.

- Concordo Discordo Sim Não

31. Os médicos e farmacêuticos informam adequadamente sobre a toma dos antibióticos.

- Concordo Discordo Sim Não

Obrigada pela sua colaboração!

II. Material Educacional: Folheto

RESISTÊNCIA BACTERIANA



Quando utilizamos um antibiótico de forma inadequada, estamos a contribuir para que as bactérias se adaptem ao fármaco. A isso chamamos **resistência**.

Perigos!

Quem desenvolve resistência não é a pessoa, mas sim a **bactéria** causadora da infeção.

Quando uma bactéria se torna resistente a um antibiótico, este deixa de fazer o efeito pretendido: em vez de morrer, a **bactéria multiplica-se**.

Algumas estirpes bacterianas podem resistir à **generalidade dos antibióticos** utilizados, sendo, por isso, **multirresistentes**.

A **multirresistência constitui uma ameaça à saúde** à escala global



QUEM SOFRE? E COMO COMBATER?

Quem sofre?
Qualquer **pessoa**, mesmo que nunca tenha tomado um antibiótico.



Impacto na Saúde

- + Infeções mais difíceis de tratar ou insucesso terapêutico
- + Idas à urgência e internamentos hospitalares
- + Necessidade de tratamentos de 2^o ou 3^o linha, menos eficazes
- + Maior tempo de recuperação
- + Agravamento de doenças de base

Custos elevados
Para o indivíduo e para o sistema de saúde

Morte precoce

Impactos no meio ambiente

Como combater?

- **Evitar infeções**, através da lavagem frequente das mãos e vacinação.
- **Tomar o antibiótico até ao fim**, e durante o tempo prescrito pelo médico.
- **Tomar o antibiótico a horas**, sem saltar ou falhar tomas.
- **Tomar só medicamentos prescritos**, e não guardar antibióticos para uma próxima vez.

Bibliografia: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
<https://www.dgs.pt>
<https://www.saudecuf.pt>

ANTIBIÓTICOS

SENSIBILIZAÇÃO PARA O USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS



Mantenha a eficácia dos Antibióticos

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico

2021

Farmácia Silveira
SÃO DOMINGOS DE RANA

ANTIBIÓTICOS

O que são e para que servem?

Um **Antibiótico** é um medicamento que serve para tratar infeções bacterianas.



Muitas pessoas param de tomar antibióticos quando se sentem melhor. Outras não os tomam a horas. São erros comuns que põem em causa a sua eficácia.

SABIA QUE ...

- Em 1928, Alexander Fleming descobriu a penicilina, o primeiro antibiótico a ser utilizado.
- Produzir um novo antibiótico é um processo caro e longo, chegando a demorar cerca de 10 anos?

UTILIZAÇÃO ERRADA

Estou a usar mal um Antibiótico se ...

- NÃO TOMAR O ANTIBIÓTICO ATÉ AO FIM**
Não respeitar a prescrição médica faz com que as bactérias não sejam destruídas e a infeção não seja devidamente curada.
- NÃO TOMAR O ANTIBIÓTICO A HORAS CERTAS**
Permitindo que as bactérias se adaptem ao fármaco.
- TOMAR ANTIBIÓTICOS PARA INFEÇÕES VIRAIS**
Os antibióticos são indicados para infeções provocadas por bactérias e não por vírus, como gripe e constipações.
- TOMAR ANTIBIÓTICOS ANTIGOS QUE SOBRARAM**
Ou que foram receitados a outras pessoas para combater outros tipos de bactérias.

O que acontece?

PERIGO PARA A SAÚDE PÚBLICA

O uso inadequado dos Antibióticos é a principal razão para a ineficácia do tratamento de infeções e para o desenvolvimento de bactérias resistentes, que constituem um **verdadeiro perigo para a saúde pública.**

