

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



**RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS COMO UM PROBLEMA
DE SAÚDE PÚBLICA - O PAPEL DO FARMACÊUTICO ENQUANTO
PROMOTOR DE SAÚDE**

Cristiana Ramos da Conceição Matos

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Lisboa

2012

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



**RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS COMO UM PROBLEMA
DE SAÚDE PÚBLICA - O PAPEL DO FARMACÊUTICO ENQUANTO
PROMOTOR DE SAÚDE**

Cristiana Ramos da Conceição Matos

Dissertação orientada pela Professora Doutora Inês Cunha

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Lisboa

2012

"Grande parte da saúde é para o doente trabalhar para ser são."

Luís Vaz de Camões

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os utentes da Farmácia Campos Gomes que gentilmente responderam aos inquéritos, e que assim participaram no estudo apresentado nesta dissertação

Agradeço ao Hospital Cuf Descobertas e à Farmácia Campos Gomes pela oportunidade de realização dos diversos estudos efectuados nestas instituições.

Da mesma forma, agradeço à minha orientadora, Professora Dra. Inês Cunha pelo seu apoio, dedicação e competência nas revisões e sugestões que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

SIGLAS E ABREVIATURAS TÉCNICAS

AAC – Acetiltransferases

AB - Antibiótico

Ác. clav. – Ácido clavulânico

DNA – Ácido desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ANT – Adeniltransferases

APH – Fosfotransferases

CDC – “Center for Disease Control and Prevention”

DDD – Dose Diária Definida

DGS – Direcção Geral de Saúde

EARSS – “European Antimicrobial Resistance Surveillance System”

ECDC – “European Centre for Disease Prevention and Control”

ESAC - “European Surveillance of Antimicrobial Consumption”

ESBL – Betalactamases de espectro alargado

Gram (-) – Gram-negativo

Gram (+) – Gram-positivo

HGM – Hemoglobina Globular Média

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INH - Ácido isonicotínico hidracida

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

MIC – Concentração Mínima Inibitória

MRSA – “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”

OM – Otite média

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBPs - Proteínas de ligação à penicilina

PaO₂ – Pressão arterial de oxigénio

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR – Proteína c reactiva

PNPRA – Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos

PRP – *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina

PZA - Pirazinamida

RDW – Variação da distribuição das hemácias

RNA – Ácido ribonucleico

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

tRNA – Ácido ribonucleico de transferência

rRNA – Ácido ribonucleico ribossomal

SPSS – “Statistical Package for Social Sciences”

VGM – Volume Globular Médio

VRE – *Enterococcus* resistentes à vancomicina

RESUMO

Os antibióticos são utilizados para melhorar uma infecção estabelecida e possuem a finalidade de eliminar ou impedir o crescimento bacteriano. Ao longo dos anos, as bactérias patogénicas tornaram-se resistentes a muitos antibióticos devido ao seu uso abusivo e incorrecto.

A título de exemplo da importância da realização de análises microbiológicas antes da terapêutica antibiótica ser estabelecida, foi seguido o doente A.S. no Hospital Cuf Descobertas com diagnóstico de insuficiência respiratória global. De acordo com os seus antecedentes clínicos confirmou-se que o doente esteve durante uma semana a tomar um antibiótico para o qual era resistente, o que poderá ter contribuído para o agravamento da situação clínica do doente.

Com o objectivo de avaliar o conhecimento dos utentes em relação ao consumo dos antibióticos e possíveis incorrecções no respectivo tratamento, realizou-se um questionário aos utentes frequentadores da Farmácia Campos Gomes. Participaram neste estudo 106 indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos. A maioria dos inquiridos é do sexo feminino (67,92%) e possui o 1º ciclo de escolaridade (36,79%). O tratamento de infecções na garganta é a principal razão para o consumo de antibióticos (22,64%). Recorrendo-se à análise bivariada, identificaram-se variáveis de natureza sócio-demográfica que apresentam associações, estatisticamente significativas, com as variáveis “conhecimento do tipo de infecções combatidas pelos antibióticos” e “destino das sobras de antibióticos”. De acordo com a escala de Morisky, 14,2% dos inquiridos têm um nível de adesão baixo ao tratamento com antibiótico, 56,6% com nível de adesão médio, e 29,2% com nível de adesão alto.

Existe uma consciência mundial do problema das resistências aos antibióticos, tornando este estudo importante e oportuno. A eficácia e segurança do tratamento com antibióticos depende de todos os profissionais de saúde, pelo que é importante obter informações sobre o padrão de utilização tanto para conhecimento próprio quanto para os cuidados farmacêuticos.^[1]

ÍNDICE

	Página
Introdução	1
I – A genética bacteriana e os antibióticos	2
1.1 – Mecanismos de acção dos antibióticos	2
1.1.1 – Inibição da síntese da parede celular	3
1.1.1.1 – Penicilinas	4
1.1.1.2 – Cefalosporinas	5
1.1.1.3 – Carbapenemes e Monobactams	5
1.1.1.4 – Outros antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular	6
1.1.2 – Inibição da síntese de proteínas	7
1.1.2.1 – Aminoglicosídeos	7
1.1.2.2 – Tetraciclina e Cloranfenicol	8
1.1.2.3 – Macrólidos	9
1.1.2.4 – Outros antimicrobianos inibidores da síntese de proteínas	9
1.1.3 – Inibição da síntese de ácidos nucleicos	10
1.1.4 – Antimetabolitos	11
II – Diagnóstico laboratorial de infecções bacterianas e selecção do antibiótico	12
III – Resistência bacteriana aos antibióticos como um problema de saúde pública	14
3.1 – Definição e Mecanismos de Resistência	14
3.2 – Dados epidemiológicos	19
3.3 – Avaliação do problema de saúde pública	21
3.4 – Estratégias de combate à resistência bacteriana	24
IV – O papel do farmacêutico enquanto promotor de saúde no uso racional dos antibióticos	29
4.1 – Intervenção farmacêutica	29
4.2 – O papel do farmacêutico comunitário	30
4.3 – O papel do farmacêutico hospitalar	31
V – Caso clínico A.S. – Seguimento farmacoterapêutico de um doente com insuficiência respiratória global	32
5.1 – Apresentação do caso clínico	32
5.2 – Enquadramento fisiopatológico da insuficiência respiratória	33
5.3 – Objectivos farmacoterapêuticos	33
5.4 – Evolução do caso	34
5.5 – Diagnóstico laboratorial	34
5.6 – Esquema farmacoterapêutico	35
5.7 – Potenciais riscos associados à farmacoterapia	36
5.8 – Plano de monitorização	37
5.9 – Discussão e Conclusão	37
VI – Estudo sobre os conhecimentos dos utentes da Farmácia Campos Gomes no consumo de antibióticos	39
6.1 – Justificação do estudo	39
6.2 – Objectivos do estudo	39

6.3 – Metodologia	40
6.4 – Apresentação e análise dos resultados	41
6.5 – Conclusões	49
Referências Bibliográficas	51
Anexos	56
Anexo 1 - Mecanismo básico de acção dos antibióticos	
Anexo 2 - Espectro de actividade dos antibióticos	
Anexo 3 - Princípios que o clínico deve seguir na selecção de um antibiótico	
Anexo 4 - Recolha e transporte de amostras bacteriológicas para patogéneos bacterianos	
Anexo 5 - Síntese de recomendações para terapêutica antibiótica empírica adoptadas pelo Hospital CUF Descobertas	
Anexo 6 - Mecanismos de resistência bacteriana às principais classes de antibióticos	
Anexo 7 - Utilização de antibióticos em 2008 e 2007	
Anexo 8 - Estratégias de Actuação Nacional do Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos	
Anexo 9 - Inquérito realizado aos utentes da farmácia Campos Gomes	
Anexo 10 - Folheto informativo “Antibióticos - A era das resistências”	
Anexo 11 - Definição operacional das variáveis e plano de análise dos resultados	
Anexo 12 - Escala de adesão de Morisky	

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 – Classes de β -lactamases	16
Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos e fisiológicos do doente A.S. no momento do internamento	32
Tabela 3 – Resultados das análises laboratoriais à amostra de secreções brônquicas e dos testes de sensibilidade aos antibióticos	34
Tabela 4 – Resultados dos parâmetros bioquímicos alterados da análise ao sangue do dia 11 e 19 de Março	35
Tabela 5 – Esquema farmacoterapêutico prescrito e validado durante o internamento do doente A.S.	35
Tabela 6 – Relação entre variáveis de acordo com o teste do Qui-quadrado	47
Tabela 7 – Frequência de inquiridos que respondem à Escala de Morisky	48

LISTA DE FIGURAS

	Página
Fig. 1 – Principais mecanismos de acção dos antibióticos	3
Fig. 2 – Utilização de antibióticos em ambulatório na Europa em 2008	20
Fig.3 – Distribuição dos grupos etários dos utentes entrevistados	41
Fig. 4 – Habilitações literárias dos utentes entrevistados	41
Fig. 5 – Número de vezes que os utentes tomaram antibióticos	42
Fig. 6 – Frequência temporal da última vez que os utentes tomaram antibiótico	42
Fig. 7 – Indicação terapêutica para o qual os utentes tomaram antibiótico	42
Fig. 8 - Tentativa de adquirir antibióticos sem receita médica	42
Fig. 9 - Tipo de infecções combatidas pelos antibióticos	43
Fig.10 – Relação entre infecções bacterianas e gripes e constipações	43
Fig. 11 – Esquecimento de toma de antibiótico durante o tratamento	44
Fig. 12 – Interrupção da toma de antibiótico durante o tratamento	44
Fig. 13 – Sobredosagem de antibiótico	44
Fig. 14 – Modo de eliminação de sobras de antibióticos	44
Fig. 15 - As bactérias e o desenvolvimento de resistências aos antibióticos	45
Fig. 16 – Episódio de desenvolvimento de resistências a um antibiótico	45
Fig. 17 – Comportamento do inquirido quando não apresenta melhoras no tratamento com antibiótico	46
Fig. 18 – Representação gráfica do nível de adesão dos inquiridos ao tratamento com antibiótico	48

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que têm a capacidade de impedir a multiplicação de bactérias ou de as destruir, sem ter efeitos tóxicos para o Homem. Um antimicrobiano trata-se de um termo genérico que pretende englobar todas as substâncias químicas com actividade sobre os diferentes microrganismos, sendo que os antibióticos ou antibacterianos actuam contra bactérias, os antivirais sobre os vírus, os antifúngicos actuam nos fungos, e os antiparasitários sobre os parasitas.^[1]

Em 1928, Fleming descobriu o efeito bactericida de um fungo *Penicillium* que havia crescido numa placa de Petri esquecida. A era moderna do tratamento farmacológico das infecções iniciou-se em 1936 com a utilização clínica humana de sulfamidas.^[2] Nas três décadas seguintes após o aparecimento dos antibióticos a esperança média de vida da população aumentou cerca de oito anos.^[3] Acreditou-se que os programas de vacinação e a generalização de procedimentos de desinfecção, em conjunto com os antibióticos, acabariam definitivamente com a ameaça de epidemias.^[4]

Pouco tempo depois do início da aplicação em medicina humana, a utilização dos antibióticos generalizou-se, muito além do tratamento humano e animal.^[5] Em 2002, Wise estimou um consumo mundial de antibióticos, entre uso humano e veterinário, de 100000-200000 toneladas/ano.^[6] Foi o abuso do consumo de antibióticos que conduziu à problemática da resistência bacteriana. Inicialmente, o fenómeno da resistência bacteriana foi temporariamente resolvido com a introdução de novos agentes antibacterianos e ainda alterações estruturais nos compostos já existentes que reflectiam alteração da sua actividade e espectro antimicrobiano.^[7] Hoje conhecem-se microrganismos multirresistentes, não sensíveis a quaisquer dos antibióticos disponíveis clinicamente, levando rapidamente à morte de doentes hospitalizados.^[8]

Durante esta dissertação é apresentada uma revisão bibliográfica deste problema de saúde pública, atendendo aos mecanismos de acção dos diversos antibióticos existentes e mecanismos de resistência bacteriana conhecidos, bem como os dados epidemiológicos que demonstram a situação desta problemática em Portugal e a nível Mundial. Posteriormente, é apresentado um caso clínico real sobre o seguimento de um doente com insuficiência respiratória global, onde se detectou tardiamente um episódio de resistência bacteriana à amoxicilina e ácido clavulânico. Finalmente, são demonstrados e discutidos os resultados de um estudo sobre os conhecimentos dos utentes de uma farmácia, relativamente ao consumo de antibióticos.

I – A GENÉTICA BACTERIANA E OS ANTIBIÓTICOS

As bactérias possuem um único cromossoma circular, disperso pelo citoplasma, composto de ácido desoxirribonucleico (DNA) em cadeia dupla. As bactérias podem transferir material genético de uma para outra por meio de quatro mecanismos: conjugação, transformação, transdução e transposição.^[9]

Os antimicrobianos podem ser classificados em bactericidas, quando levam à morte dos microrganismos responsáveis pelo processo infeccioso, ou bacteriostáticos se inibem o crescimento bacteriano apesar do microrganismo permanecer viável.^[10] O principal objectivo do uso de um antimicrobiano é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando os organismos patogénicos e se possível, preservando os germes da flora endógena.^[9]

O espectro de acção dos antibióticos está relacionado com a sua especificidade, visto que quanto mais largo o espectro maior o número de tipos de bactérias afectados pela sua acção e menor a sua especificidade. Utiliza-se a classificação de bactérias em gram-positivo (gram +) e gram-negativo (gram -) para definir o espectro de um antibiótico, sendo que no caso dos antibióticos de largo espectro são activos contra um grande número de bactérias dos dois tipos enquanto os de baixo espectro são activos unicamente contra certas bactérias de apenas um dos tipos.^[1]

1.1 - Mecanismos de acção dos antibióticos

Os antibióticos diferem acentuadamente nas suas propriedades físicas, químicas e farmacológicas, no espectro antimicrobiano e nos mecanismos de acção.^[2] Admite-se que, para que o antibiótico actue, ele precisa de ligar-se a um determinado ponto (local) da bactéria para interferir no seu metabolismo e tentar destruí-la.^[11]

O conhecimento dos mecanismos moleculares da replicação das bactérias facilitou o desenvolvimento racional de compostos capazes de interferir nos ciclos vitais dos microrganismos. A classificação mais comum dos antibióticos baseia-se na estrutura química e no mecanismo de acção proposto do seguinte modo: 1) agentes que inibem a síntese da parede celular bacteriana; 2) agentes que inibem a síntese de proteínas; 3) agentes que inibem a síntese de ácidos nucleicos; 4) antimetabolitos (ver anexo 1 e anexo 2).^[2]

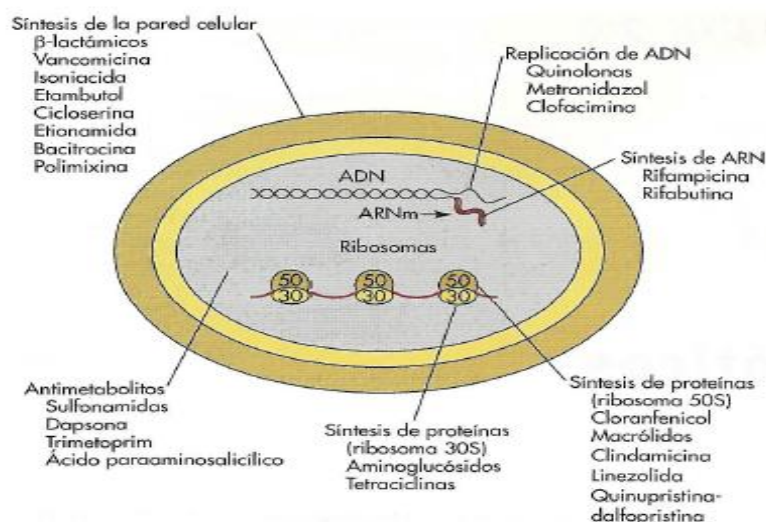


Fig.1 – Principais mecanismos de acção dos antibióticos^[3]

1.1.1 - Inibição da síntese da parede celular

O mecanismo mais comum de actividade antibiótica é a interferência com a síntese da parede celular bacteriana. Praticamente todos os antibióticos dotados deste mecanismo de acção são classificados como β -lactâmicos (p.ex., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemes, monobactams e inibidores de β -lactamases) porque partilham uma estrutura comum de anel β -lactâmico. Exemplos de outros antibióticos que interferem com a síntese da parede celular bacteriana incluem a vancomicina.^[3]

O principal componente estrutural da parede celular bacteriana é o polímero peptidoglicano. A estrutura básica é uma cadeia de 10 a 65 resíduos de dissacáridos formados por moléculas de N-acetilglucosamina intercaladas com moléculas de ácido N-acetilmurâmico. Estas cadeias estão unidas entre si por pontes de péptidos que conferem às bactérias uma cobertura rígida. Uma enzima específica, da grande família de serina proteases catalisa a formação de cadeias e pontes (p.ex., transpeptidases, transglucosidases, carboxipeptidases). Estas enzimas reguladoras denominam-se proteínas de ligação à penicilina (PBPs) devido a poderem-se unir aos antibióticos β -lactâmicos. Quando as bactérias em proliferação são expostas a estes antibióticos, o fármaco liga-se às PBPs específicas da parede celular bacteriana e inibe a formação de pontes entre cadeias de peptidoglicano. Este processo activa certas autolisinas que degradam a parede celular e causam a destruição das células. Portanto, os antibióticos β -lactâmicos geralmente actuam como fármacos bactericidas, com actividade-tempo dependente.^[3, 10]

1.1.1.1 - Penicilinas

As penicilinas apresentam uma boa difusão em todos os tecidos do organismo, excepto no olho, próstata e sistema nervoso central, e são excretadas por via renal. As penicilinas são habitualmente divididas em cinco grandes grupos de acordo com o seu espectro de actividade, nomeadamente: penicilinas naturais (benzilpenicilinas), aminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas ou penicilinas resistentes às penicilinases, penicilinas anti-pseudomonas ou de largo espectro e amidinopenicilinas.^[12]

Os antibióticos derivados da penicilina são fármacos muito eficazes e cuja toxicidade é muito baixa. O composto básico é um ácido orgânico com um anel β -lactâmico obtido a partir de culturas do fungo *Penicillium chrysogenum*.^[10] Quando se cultiva o fungo mediante um processo de fermentação, produz grandes quantidades de ácido 6-aminopenicilânico (o anel β -lactâmico funde-se com um anel tiazólido). A modificação bioquímica desse composto intermediário proporciona derivados com uma menor instabilidade em meio ácido, uma maior absorção no tubo digestivo, uma maior resistência às β -lactamases ou um maior espectro que abrange bactérias gram (-).^[3]

A penicilina G é inactivada pelo ácido gástrico e absorve-se de forma incompleta por via oral, sendo principalmente usada por via intravenosa num número limitado de infecções produzidas por microrganismos sensíveis. A penicilina V é mais resistente ao ácido gástrico e constitui a forma oral de eleição para o tratamento de infecções produzidas por bactérias sensíveis.^[12] As penicilinas resistentes a penicilinases, como a meticilina e oxacilina, são usadas no tratamento de infecções produzidas por estafilococos sensíveis. O fármaco ampicilina foi a primeira penicilina de amplo espectro utilizada, embora o seu espectro de acção contra bacilos gram (-) seja limitado basicamente aos géneros *Escherichia*, *Proteus* e *Haemophilus*. Outras penicilinas (p.ex., carbenicilina, ticarcilina, piperacilina) são activas frente a uma gama mais ampla de bactérias gram (-), como espécies dos géneros *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*.^[3]

Determinadas moléculas são aptas a ligar-se às β -lactamases e inactivá-las, impedindo a destruição dos antibióticos β -lactâmicos que são substratos dessas enzimas.^[2] Assim, tem-se combinado certas penicilinas com inibidores de β -lactamases (p. ex., ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam) que são relativamente inactivos por si mesmos, mas quando se combinam com algumas penicilinas (p.ex., ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina) possuem actividade no tratamento de algumas infecções devidas a bactérias produtoras de β -lactamases.^[3]

1.1.1.2 - Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos β -lactâmicos derivados do ácido 7-aminocefalosporânico que foram descobertos inicialmente a partir do fungo *Cephalosporium*. As cefamicinas estão relacionadas com as cefalosporinas, apesar de conterem um radical de oxigénio no local do enxofre no anel dihidrotiacina, o que lhe confere uma estabilidade maior frente à hidrólise por β -lactamases.^[10] Estes dois grupos de antimicrobianos apresentam o mesmo mecanismo de acção que as penicilinas, mas possuem um espectro antibacteriano mais amplo, são resistentes a muitas β -lactamases e estão dotados de propriedades farmacocinéticas superiores (com uma semi-vida mais prolongada).^[3] As modificações bioquímicas da molécula de base do antibiótico dão origem a fármacos com melhor actividade e propriedades farmacocinéticas. As cefalosporinas têm maior actividade contra bactérias gram (-) do que as penicilinas.^[10] Esta actividade varia em diferentes gerações de cefalosporinas. A actividade dos antibióticos de espectro reduzido de primeira geração limita-se basicamente a *Escherichia coli*, espécies *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* e alguns cocos gram (+) sensíveis à oxacilina. Muitos dos antibióticos de espectro alargado de segunda geração são também activos contra *Haemophilus influenzae*, os géneros *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* e alguns anaeróbios, como *Bacteroides fragilis*. Os antibióticos de terceira geração de amplo espectro e os de quarta geração de máximo espectro dispõem de actividade contra a maioria de enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. Os antibióticos de máximo espectro oferecem uma maior estabilidade contra as β -lactamases.^[3]

1.1.1.3 – Carbapenemes e Monobactamos

Outro grupo de antibióticos β -lactâmicos são os carbapenemes (p.ex., imipenem, meropenem e ertapenem) e monobactamos (p.ex., aztreonam). Os carbapenemes são antibióticos de amplo espectro frequentemente prescritos por possuírem actividade contra quase todos os grupos de microrganismos (gram +, gram – e anaeróbios), com algumas excepções (p.ex., tem sido relatado a existência de resistência em estafilococos resistentes a oxacilina, algumas enterobactérias e *Pseudomonas*, e bacilos gram (-)). Pelo contrário, os monobactamos são antibióticos de espectro reduzido que são activos apenas contra bactérias gram (-) aeróbias.^[10] As bactérias anaeróbias e as gram (+) apresentam resistência a este grupo antimicrobiano. A vantagem dos antibióticos de espectro reduzido reside na possibilidade de utilizá-los no tratamento de infecções por microrganismos sensíveis sem incorrer em qualquer alteração da população bacteriana normal do próprio doente. Contudo, os monobactamos não se utilizam de forma generalizada.^[3]

1.1.1.4 – Outros antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular

O antimicrobiano conhecido como vancomicina, inicialmente obtido a partir de *Streptomyces orientalis*, é um glicopéptido complexo que interfere com a síntese de peptidoglicano da parede celular de bactérias gram (+) na fase de proliferação. Interage com o extremo D-alanina-Dalanina das cadeias laterais do pentapéptido, resultando numa interferência estérica com a formação de pontes entre as cadeias de peptidoglicano. Além disso, interfere com a permeabilidade da membrana citoplasmática e inibe a síntese de ácido ribonucleico (RNA). Assim, exerce um efeito bactericida lento, tempo dependente sobre a população microbiana sensível em fase de replicação activa.^[10] É usado para tratar infecções por estafilococos resistentes à oxacilina e outras bactérias gram (+) resistentes aos antibióticos β -lactâmicos. Não tem actividade contra bactérias gram (-), uma vez que a molécula é demasiado grande para atravessar os poros da membrana externa e atingir o seu local de acção no peptidoglicano.^[3]

O antibiótico bacitracina, um composto isolado a partir de *Bacillus licheniformis*, é um polipéptido usado em preparações administradas por via tópica (p.ex., cremes, pomadas) no tratamento de infecções cutâneas por bactérias gram (+) (especialmente as causadas por *Staphylococcus* e *Streptococcus* do grupo A).^[3, 10] Este fármaco inibe a síntese da parede bacteriana por interferir com a desfosforilação e reciclagem do transportador lipídico que transporta os precursores do peptidoglicano através da membrana citoplasmática para a parede celular. Além disso, pode danificar a membrana citoplasmática bacteriana e inibir a transcrição do RNA.^[3]

As polimixinas constituem um grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *Bacillus polymyxa*. Estes antibióticos penetram nas membranas bacterianas e funcionam como detergentes surfactantes que interagem com lipopolissacáridos e fosfolípidos da membrana externa, que envolve um aumento da permeabilidade celular e causa a morte celular.^[3] São bactericidas rápidos, dependentes da concentração e têm efeito pós-antibiótico. As polimixinas B e E (colistina) podem ser nefrotóxicas. Assim, a sua administração tem sido limitada ao tratamento tópico de infecções localizadas, tais como otite externa, as infecções oculares e infecções cutâneas causadas por microrganismos sensíveis.^[2] Estes antibióticos têm actividade maior contra bacilos gram (-), porque as bactérias gram (+) não possuem membrana externa.^[3]

Os antibióticos isoniazida, etionamida, etambutol e cicloserina actuam a nível da parede celular e são utilizados no tratamento de infecções por micobactérias. A

isoniazida (ácido isonicotínico hidracida [INH]) possui actividade bactericida contra micobactérias em fase de replicação activa e afecta a síntese de ácido micólico, ou seja, interrompe a dessaturação dos ácidos gordos de cadeia longa e a elongação dos ácidos gordos e lípidos hidroxilo.^[2] A etionamida, um derivado do INH, também inibe a síntese de ácido micólico. O etambutol interfere na síntese de arabinogalactano na parede celular e a cicloserina inibe as duas enzimas, d-alanina-d-alanina sintetase e a alanina racemase, que estão envolvidas na síntese da parede celular.^[3]

1.1.2 - Inibição da síntese de proteínas

A segunda grande família de antibióticos é formada por aqueles que actuam principalmente inibindo a síntese de proteínas. Os antibióticos aminoglicosídeos são compostos de aminoaçúcares unidos por ligações glicosídicas a um anel aminociclitol.^[3] Os antibióticos estreptomicina, neomicina, canamicina, e tobramicina foram isolados inicialmente a partir do género *Streptomyces*, enquanto a gentamicina e sisomicina foram obtidos a partir do género *Micromonospora*.^[2] A ampicacina e netilmicina são derivados sintéticos da kanamicina e sisomicina, respectivamente. Para exercerem a sua acção atravessam a membrana externa da bactéria (nas bactérias gram (-)), a parede celular e a membrana citoplasmática até chegarem ao citoplasma, onde inibem a síntese de proteínas mediante união irreversível às proteínas ribossómicas 30S. Desta ligação aos ribossomas resultam dois efeitos: a produção de proteínas anómalas como resultado de uma leitura incorrecta do RNA mensageiro (mRNA), e interrupção da síntese de proteínas após a separação precoce do ribossoma do mRNA.^[3]

1.1.2.1 - Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas devido à sua capacidade de ligarem-se de forma irreversível aos ribossomas, e é geralmente utilizado no tratamento de numerosas infecções graves por bacilos gram (-) (p.ex., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter*) e alguns microrganismos gram (+).^[10] A sua passagem através da membrana citoplasmática é um processo aeróbio dependente de energia, de modo que as bactérias anaeróbias são resistentes aos aminoglicosídeos.^[3] A morte das bactérias depende da concentração, e estes antibióticos caracterizam-se também por um efeito pós-antibiótico, isto é, persistência da actividade bactericida residual após a queda da concentração sérica abaixo da concentração inibitória mínima, sendo a duração desse efeito dependente da

concentração do fármaco. Essas propriedades provavelmente são responsáveis pela eficácia dos esquemas de dose única por dia.^[2]

Os aminoglicosídeos mais comumente utilizados são a amicacina, gentamicina e tobramicina. Ambos são utilizados no tratamento de infecções sistêmicas causadas por bactérias gram (-) sensíveis. O antibiótico amicacina possui a melhor actividade e muitas vezes é reservada ao tratamento de infecções por bactérias gram (-) resistentes à gentamicina e tobramicina.^[2] Embora o seu uso não seja generalizado, tem-se utilizado estreptomicina como tratamento (em combinação com a penicilina) para a tuberculose, tularémia e infecções estreptocócicas e estafilocócicas resistentes à gentamicina.^[3] Também desempenham um papel relevante no tratamento das infecções nosocomiais graves. Tratam-se de fármacos de curta margem terapêutica em que se recomenda a monitorização das concentrações séricas.^[12]

1.1.2.2 – Tetraciclínas e Cloranfenicol

As tetraciclínas são antibióticos bacteriostáticos de largo espectro que inibem a síntese proteica da bactéria por ligação reversível à subunidade 30S do ribossoma, inibindo a ligação do aminoacil RNA de transferência (tRNA) para o complexo ribossomal 30S-mRNA.^[2] As tetraciclínas (p.ex., doxiciclina e minociclina) têm actividade no tratamento de infecções causadas por espécies pertencentes ao género *Chlamydia*, *Mycoplasma*, e *Rickettsia*, bem como algumas outras bactérias gram (+) e gram (-). Todas as tetraciclínas possuem um espectro de actividade semelhante, diferindo de outros antibióticos pelas suas propriedades farmacocinéticas (doxiciclina e minociclina são absorvidas com facilidade e apresentam uma semi-vida prolongada).^[3] Além disso, a sua actividade é tempo dependente, e são mais activas a pH ácido.^[10]

O cloranfenicol é um antibiótico que inibe a síntese proteica nas bactérias e, em menor grau, nas células eucarióticas. O fármaco penetra rapidamente nas células bacterianas, provavelmente por difusão facilitada.^[2] O cloranfenicol exerce o seu efeito bacteriostático com ligação reversível, dependente de energia, ao componente peptidil transferase da subunidade ribossómica 50S, que inibe a elongação peptídica. Trata-se de um antibiótico de amplo espectro semelhante ao das tetraciclínas, embora não seja frequentemente usado nos Estados Unidos da América porque não só interferem com a síntese proteica das bactérias, mas também interrompe a síntese de proteínas na medula óssea humana, o que pode conduzir a discrasias sanguíneas, por exemplo, anemia aplástica (ocorre 1 em cada 24.000 doentes tratados).^[3] Também pode inibir a síntese de proteína mitocondrial nas células de mamíferos, talvez pelo facto dos

ribossomas mitocondriais assemelhem-se mais aos ribossomas bacterianos (ambos são 70S) do que aos ribossomas citoplasmáticos de 80S das células de mamíferos.^[2] Assim, o cloranfenicol deve ser utilizado apenas no tratamento de infecções graves causadas por *Haemophilus influenzae* e na febre tifóide quando as alternativas terapêuticas estão contra-indicadas.^[12]

1.1.2.3 - Macrólidos

O antibiótico eritromicina, produzido por *Streptomyces erythreus*, pertence à família dos macrólidos. A estrutura básica desta classe de agentes antimicrobianos compreende um anel de lactona macrocíclico unido a dois açúcares, desoxamina e cladinosa. As modificações na estrutura do macrólido levaram ao desenvolvimento de novos fármacos, tais como a azitromicina e claritromicina.^[10] Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos com um amplo espectro de acção. Têm sido utilizados no tratamento de infecções do tracto respiratório, devido aos géneros *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamydia*, assim como no tratamento de infecções por espécies do género *Campylobacter* e bactérias gram (+) em doentes alérgicos à penicilina.^[2] Quase todas as bactérias gram (-) são resistentes aos macrólidos. Os compostos azitromicina e claritromicina têm sido utilizados também no tratamento de infecções por micobactérias (p.ex., complexo *Mycobacterium avium*). Os macrólidos exercem a sua acção através de ligação reversível ao ácido ribonucleico ribossomal (rRNA) 23S da subunidade ribossomal 50S, inibindo assim a elongação polipeptídica.^[3]

1.1.2.4 – Outros antimicrobianos inibidores da síntese de proteínas

O antibiótico clindamicina, que pertence à família antimicrobiana das lincosamidas, é um derivado de lincomicina, inicialmente isolado a partir de *Streptomyces lincolnensis*. A clindamicina também inibe a elongação das proteínas pela ligação ao ribossoma 50S. Inibe a peptidil transferase por interferir com a ligação do complexo aminoácido-acil-tRNA. Este fármaco é activo contra estafilococos e bacilos gram (-) anaeróbios, mas geralmente não tem actividade contra bactérias gram (-) aeróbias.^[3]

As oxazolidinonas são uma família recente de antibióticos de espectro reduzido, obtidas por síntese orgânica. A linezolida representa o membro utilizado actualmente e inibe o início da síntese proteica ao interferir com a formação de um complexo de iniciação formado pelo tRNA, mRNA e ribossoma. Liga-se à subunidade 50S do ribossoma, de modo que distorce o local de união do tRNA e evita a formação do complexo de início 70S.^[2] Este mecanismo de acção é exclusivo das oxazolidinonas, de modo que não existe resistência cruzada com outros antibióticos inibidores da

síntese proteica. É bacteriostático frente à maioria das espécies bacterianas.^[10] A linezolid tem actividade contra todos os estafilococos, estreptococos e enterococos (incluindo as estirpes com resistência a penicilinas, vancomicina e aminoglicosídeos), sendo geralmente reservada para infecções por enterococos multi-resistentes, habitualmente difíceis de tratar.^[3]

As estreptograminas são um grupo de péptidos cíclicos produzidos pelo género *Streptomyces*. Estes antibióticos são administrados como uma combinação de dois componentes, as estreptograminas de grupo A e grupo B, que actuam em sinergia para inibir a síntese proteica.^[2] Actualmente, o antibiótico disponível desta família é a quinupristina-dalfopristina. A molécula dalfopristina liga-se à subunidade ribossomal 50S e induz uma alteração conformacional que facilita a união da quinupristina.^[10] Este antibiótico combinado possui actividade contra estafilococos, estreptococos e *Enterococcus faecium* (mas não *E. faecalis*). A sua administração tem sido restringida principalmente para o tratamento de infecções *E. faecium* resistentes à vancomicina.^[3]

1.1.3 - Inibição da síntese de ácidos nucleicos

As quinolonas são a classe de antimicrobianos mais utilizados. São antibióticos sintéticos, bactericidas, que inibem as enzimas topoisomerase de DNA de tipo II (girase) e topoisomerase do tipo IV, as quais são necessárias para a replicação, recombinação e reparação do DNA. A subunidade A da girase de DNA representa o alvo principal das quinolonas em bactérias gram (-), enquanto a topoisomerase do tipo IV é o objectivo primário nas bactérias gram (+).^[2] A primeira quinolona utilizada na prática clínica foi o ácido nalidíxico, utilizado no tratamento de infecções do tracto urinário causadas por várias bactérias gram (-), tendo sido abandonado devido ao aparecimento de resistências. As novas quinolonas, conhecidas como fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina), foram obtidas através da modificação do núcleo de quinolona formado por dois anéis.^[10] Estes antibióticos possuem uma excelente actividade contra bactérias gram (+) e gram (-) embora *Pseudomonas*, estafilococos resistentes à oxacilina e enterococos possam desenvolver resistência de forma relativamente rápida. As novas quinolonas de espectro alargado exibem uma actividade notável contra bactérias gram (+).^[3]

O antibiótico rifampicina, um derivado semi-sintético da rifamicina B produzido por *Streptomyces mediterranei*, liga-se à RNA polimerase dependente de DNA e inibe o início da síntese de RNA. Trata-se de uma molécula bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis* e com intensa actividade contra cocos gram (+) aeróbios, incluindo

estafilococos e estreptococos.^[3] A rifabutina, um antimicrobiano derivado da rifamicina, possui um modo de acção e um espectro semelhante à rifampicina, sendo particularmente activo contra *Mycobacterium avium*.^[10]

O antibiótico metronidazol foi utilizado inicialmente no tratamento oral da vaginite por *Trichomonas*. Também possui eficácia no tratamento da amebíase, giardíase e em infecções graves por bactérias anaeróbias (incluindo as causadas por *Bacteroides fragilis*). Não possui actividade significativa contra as bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas. Trata-se de um pro-fármaco que apresenta efeito bactericida rápido, e as suas propriedades antimicrobianas são o resultado da redução do seu grupo de azoto por parte da nitrorreductase bacteriana, o que dá origem a metabolitos citotóxicos que alteram a integridade do DNA bacteriano.^[3, 10]

1.1.4 – Antimetabolitos

As sulfonamidas, primeiros antibióticos utilizados na prática clínica, são antimetabolitos que competem com o ácido p-aminobenzóico e impedem a síntese de ácido fólico exigido por alguns microrganismos. As sulfonamidas não interferem no metabolismo das células de mamíferos, uma vez que estes não sintetizam ácido fólico (necessário como uma vitamina).^[2, 12] O trimetoprim representa um outro antimetabolito que interfere com o metabolismo do ácido fólico por inibir a dihidrofolato reductase, que impede a conversão de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este processo inibe a formação de timidina, algumas purinas, metionina e glicina. É frequentemente usado em combinação com o sulfametoxazol para formar um composto sinérgico que actua em duas etapas da síntese do ácido fólico. A dapsona e o ácido p-aminosalicílico são também antifolatos úteis no tratamento de infecções por micobactérias.^[3]

As sulfonamidas são activas contra um largo espectro de microrganismos gram (+) e gram (-), como *Nocardia*, *Chlamydia* e alguns protozoários. As sulfonamidas de curta duração, como o sulfisoxazol, constitui um dos fármacos de eleição para o tratamento de infecções agudas do tracto urinário causadas por bactérias sensíveis, tais como *Escherichia coli*.^[2] A combinação de trimetoprim-sulfametoxazol possui efeito bactericida e actividade contra uma variedade de microrganismos gram (+) e gram (-), e é o fármaco de eleição no tratamento de infecções agudas e crónicas do tracto urinário. Esta combinação também é eficaz no tratamento de infecções por *Pneumocystis carinii*, nas infecções bacterianas do tracto respiratório inferior, na otite média e na gonorreia não complicada.^[3, 10]

II – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE INFECÇÕES BACTERIANAS E SELECÇÃO DO ANTIBIÓTICO

A selecção ideal e criteriosa dos antibióticos na terapia das doenças infecciosas exige discernimento clínico e um conhecimento detalhado dos factores farmacológicos e microbiológicos. Infelizmente, a decisão quanto ao uso de antibióticos frequentemente é tomada de modo precipitado, sem considerar o possível microrganismo infectante ou as características farmacológicas do antibiótico.^[2]

Os antibióticos são utilizados de três modos gerais – como terapia empírica, como terapia definitiva e como terapia preventiva ou profiláctica. Quando utilizado como terapia empírica ou inicial, o antibiótico deve oferecer “cobertura” contra todos os microrganismos prováveis, visto que o microrganismo ou microrganismos infectantes ainda não foram identificados. Com frequência, utiliza-se a terapia de combinação ou a monoterapia com um agente de amplo espectro. Entretanto, uma vez identificado o microrganismo infectante, deve-se instituir a terapia antimicrobiana definitiva, com esquema de espectro estreito e de baixa toxicidade para completar o tratamento.^[10] Quando um antibiótico é indicado, o objectivo é escolher um fármaco selectivamente activo contra o microrganismo ou microrganismos infectantes mais prováveis, que tenha o menor potencial de provocar toxicidade ou reacções alérgicas no indivíduo que está sendo tratado (ver anexo 3).^[3]

Um grande número de testes realizados em laboratórios de microbiologia requer a recuperação de microrganismos viáveis. Isto significa que se deve recolher uma amostra adequada, que deve ser enviada para o laboratório e no correcto meio de transporte, sendo posteriormente inoculada de modo a permitir o crescimento dos microrganismos patogénicos mais prováveis. Devem ser tomados cuidados para evitar a contaminação da amostra com microrganismos clinicamente insignificantes presentes no ambiente ou no doente (ver anexo 4).^[3]

A escolha do antibiótico é orientada pela eficácia microbiológica e farmacológico-clínica. A eficácia microbiológica é determinada *in vitro* e corresponde à capacidade de um antibacteriano eliminar ou inibir a multiplicação das bactérias. A menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano é denominada Concentração Inibitória Mínima (MIC), sendo que as bactérias cuja MIC determinada *in vitro* não seja possível obter *in vivo* são consideradas resistentes ao antibiótico.^[1]

A grande maioria das infecções pode ser tratada com um único antibiótico, mas existem algumas situações em que está justificada a associação com outro fármaco que favoreça o seu efeito, melhorando os resultados clínicos. A combinação pode produzir sinergismo (ocorre inibição do crescimento bacteriano com 25% ou menos da MIC de cada agente isolado), efeito aditivo (quando é necessário atingir metade da MIC para inibir o crescimento bacteriano), ou antagonismo (inibe menos que o fármaco isolado).^[10] Combinações racionais aumentam a eficácia e diminuem a toxicidade, ampliam o espectro em infecções por múltiplos microrganismos, previnem a emergência de resistência, evitam a inactivação do antibiótico por β -lactamases ou reduzem a metabolização do antibiótico.^[1] Assim, o uso clínico de combinações de antibióticos pode justificar-se para: 1) terapia empírica de uma infecção cuja causa não é conhecida; 2) tratamento de infecções polimicrobianas; 3) aumentar a actividade antimicrobiana (sinergismo) contra uma infecção específica; ou 4) prevenir o desenvolvimento de resistência.^[2, 10]

Actualmente, dispõe-se de vários testes para determinar a sensibilidade bacteriana a antibióticos. Os testes mais comumente utilizados são o teste de difusão em disco, o teste de diluição em agar ou caldo e os sistemas de testes automatizados.^[2]

É necessário reconhecer que a resistência aos antibióticos não é previsível em muitos casos, de modo que o médico deve com base na sua experiência clínica realizar a selecção inicial do tratamento empírico. Os resultados dos testes de susceptibilidade antimicrobiana *in vitro* auxiliam na selecção dos agentes quimioterápicos activos contra o agente causador da infecção. Os testes *in vitro* são simplesmente um reflexo do efeito dos antibióticos contra microorganismos em condições laboratoriais.^[3] A selecção de um antibiótico e seu efeito sobre o doente são influenciados por uma variedade de factores relacionados entre si, entre os quais se encontram as propriedades farmacocinéticas do fármaco, toxicidade, doença e situação clínica geral do doente (ver anexo 5).^[8]

III – RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

3.1 – Definição e Mecanismos de Resistência

A resistência aos antimicrobianos, entre as bactérias, os vírus e os fungos, está a aumentar. Isto significa que os microrganismos que causam infecções estão a ficar imunes a estes fármacos, ou seja, os microrganismos conseguem multiplicar-se na presença de concentrações de antibióticos mais elevadas do que as que provêm de doses terapêuticas administradas a humanos. ^[2, 13]

Tratando-se a resistência aos antibióticos de um fenómeno genético, relacionado com a existência de genes contidos no microrganismo que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a acção dos fármacos, pode ser originada em mutações que ocorrem no microrganismo durante o seu processo reprodutivo e resultam de erros de cópia na sequência de bases que formam o DNA cromossómico, responsáveis pelo código genético. A outra origem da resistência reside na importação dos genes causadores do fenómeno, consistindo na resistência transferível. Esta resistência ocorre através dos mecanismos de transdução, transformação e conjugação, e frequentemente, envolve genes situados em plasmídeos e transposões. ^[6, 9] Estes eventos não são muito comuns entre as bactérias (1×10^{-6} ou 10^{-9}), mas a exposição do antibiótico (principalmente em baixas concentrações) selecciona poucas bactérias permitindo-lhes desenvolver resistência adquirida. ^[14]

Assim, a resistência de dado microrganismo a determinado fármaco pode ser classificada inicialmente como intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é aquela que faz parte das características naturais, fenotípicas do microrganismo, sendo transmitida apenas verticalmente, e fazendo parte da herança genética do microrganismo. A resistência ainda pode ser adquirida quando ocorre o aparecimento de resistência numa espécie bacteriana anteriormente sensível ao fármaco em questão. ^[15] Trata-se de uma "nova" característica manifestada na espécie bacteriana, e anteriormente ausente nas células genitoras, sendo essa nova propriedade o resultado de alterações estruturais e/ou bioquímicas da célula bacteriana, determinada por alterações genéticas cromossómicas ou extra-cromossómicas (plasmídeos). ^[14] O maior determinante de resistência intrínseca é a presença ou ausência do alvo para a acção do fármaco. ^[15]

O primeiro relato de resistência adquirida foi dado por Paul Ehrlich entre 1902 e 1909, que mostrou que algumas espécies de tripanossomas não respondiam mais ao tratamento com azo-corantes. Em 1938, quase todas as cepas de *Neisseria gonorrhoeae* eram sensíveis às sulfonamidas, dez anos mais tarde apenas 20% dessas cepas ainda apresentavam susceptibilidade.^[15] O aumento repentino da resistência bacteriana aos antibióticos gerou uma necessidade crescente do conhecimento do perfil de sensibilidade das bactérias que mais frequentemente causam infecções e do modo de disseminação da resistência (ver anexo 6).^[9]

O aparecimento de bactérias resistentes a antibióticos pode dever-se a várias causas, sendo as principais, respectivamente: 1) inativação enzimática do antibiótico (acetilação, fosforilação e adenilação) ou hidrólise (β -lactamases); 2) modificação do local de acção mediante mutações espontâneas nos genes que codificam para eles (RNA polimerase, mutações no RNA ribossomal 23S); 3) alteração da permeabilidade devido à modificação das proteínas porinas na membrana externa (OmpF e OmpC); 4) efluxo do antibiótico do local de acção na bactéria; 5) síntese de enzimas que inactivam o fármaco e rotas metabólicas alternativas.^[9, 14] A inibição ou inativação enzimática produzida pelos microrganismos é provavelmente o principal mecanismo molecular de resistência microbiana.^[9] Assim, de um modo geral, a resistência bacteriana a um antibiótico está relacionada com o fármaco não atingir o seu alvo, não ser activo, ou o alvo encontrar-se alterado.^[2]

Relativamente aos antibióticos β -lactâmicos, embora a maioria das bactérias ou todas elas contenham PBPs, são incapazes de matar ou até mesmo inibir todas as bactérias, existindo vários mecanismos de resistência bacteriana a esses agentes.^[2] As bactérias adquirem resistência aos antibióticos β -lactâmicos através de três mecanismos gerais: 1) evitando a interacção entre o antibiótico e a molécula alvo PBP; 2) modificação da ligação do antibiótico às PBPs, e 3) hidrolisando o antibiótico mediante β -lactamases. O primeiro mecanismo de resistência está presente apenas em bactérias gram (-) (especialmente no género *Pseudomonas*), e que têm uma membrana externa que recobre a camada de peptidoglicano.^[3]

A penetração de antibióticos β -lactâmicos no interior dos bacilos gram (-) requer a passagem através dos poros localizados na membrana externa. Alterações nas proteínas (porinas) que formam a parede dos poros podem modificar o tamanho ou a carga destes canais e impedir a passagem do antibiótico.^[14] Do mesmo modo, a resistência pode ocorrer como resultado de uma modificação do antibiótico β -lactâmico

que se liga às PBPs, que pode ser efectuada por: 1) uma sobreprodução de PBPs (de forma infrequente), 2) aquisição de uma nova resistência às PBPs (p.ex., resistência à meticilina em *Staphylococcus aureus*), ou 3) modificação de uma PBP existente por recombinação (p.ex., a resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae*) ou uma mutação pontual (resistência à penicilina em *Enterococcus faecium*).^[1]

Por último, a bactéria pode produzir β -lactamases que inactivam os antibióticos β -lactâmicos. Surpreendentemente, as β -lactamases pertencem à mesma família de serina proteases que as PBPs, e encontra-se descrito mais de 200 β -lactamases diferentes. Algumas são específicas para penicilinas (penicilinases), cefalosporinas (cefalosporinases) ou carbapenemos (carbapenemases), e outras possuem um amplo espectro de actividade, incluindo algumas que são capazes de inactivar a maioria dos antibióticos β -lactâmicos.^[11] Um sistema de classificação tem separado as β -lactamases em quatro classes (A a D), como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 – Classes de β -lactamases (Adaptado de [3,11])

β -lactamases de classe	Observações
A	SHV-1 e TEM-1 são as mais frequentes (produzidas por bacilos gram (-), como p.ex. <i>Escherichia</i> e <i>Klebsiela</i>); Actividade mínima frente às cefalosporinas; β -lactamases de espectro alargado (ESBL) têm actividade frente a todas as penicilinas e cefalosporinas. São codificadas por plasmídeos que podem transferir-se de um microrganismo para outro.
B	Metaloenzimas dependentes de zinco; Ampla actividade frente a todos os β -lactâmicos (cefamicinas e carbapenemos).
C	Cefalosporinases codificadas pelo cromossoma bacteriano; Expressão geralmente reprimida, que pode ser alterada por β -lactâmicos “indutores” ou por mutações nos genes que controlam estas enzimas; Actividade frente às mais potentes cefalosporinas de espectro alargado.
D	Penicilinases produzidas por bacilos gram (-).

Os inibidores β -lactâmicos unem-se de forma irreversível às β -lactamases bacterianas susceptíveis, inactivando-as e permitindo que o antibiótico a que se associam actue alterando a síntese da parede bacteriana.^[3]

Alguns microrganismos apresentam uma resistência intrínseca à vancomicina (p.ex., *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* e *Erysipelothrix*), devido ao seu pentapeptido lateral terminal ser um radical D-alanina-D-lactato que não se liga a este antibiótico.^[3] Algumas espécies de enterococo que contêm um terminal D-alanina-D-serina (como *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*) também apresentam resistência intrínseca à vancomicina. Por último, algumas espécies de enterococos (*Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*) desenvolveram resistência à vancomicina.^[15] Os genes que codificam esta resistência (principalmente *vanA* e *vanB*), que também estão envolvidos na modificação do terminal pentapeptido, são transmitidos através de plasmídeos e tem limitado muito a utilidade da vancomicina no tratamento de infecções enterocócicas.^[3]

A resistência bacteriana das bactérias gram (-) à bacitracina deve-se provavelmente à falta de penetração na bactéria, enquanto que a resistência à isoniazida, etionamida, etambutol e cicloserina deve-se principalmente à falta de penetração nas bactérias ou a modificações nos seus alvos moleculares.^[3]

Os estreptococos e enterococos apresentam resistência aos aminoglicosídeos, desde que o fármaco seja incapaz de atravessar a parede celular destas bactérias. O tratamento destes microrganismos requer a administração concomitante de um aminoglicosídeo e um inibidor da síntese da parede celular (p.ex., penicilina, ampicilina, vancomicina) para facilitar a absorção.^[6] O mecanismo mais frequente de resistência aos aminoglicosídeos baseia-se na modificação enzimática destas moléculas. É realizada através da acção de fosfotransferases (APH), adeniltransferases (ANT) e acetiltransferases (AAC) sobre os grupos amino e hidroxilo da molécula do antibiótico.^[3] As diferenças na actividade antibacteriana dos distintos aminoglicosídeos são determinadas pela sua sensibilidade em relação a estas enzimas. A resistência associada à alteração do ribossoma bacteriano requer a introdução de uma mutação sistemática nas diferentes cópias de genes ribossomais existentes na célula bacteriana.^[14] A resistência devida à inibição do transporte do antibiótico no interior da bactéria é ocasionalmente observada em *Pseudomonas*, mas é mais comum em bactérias anaeróbias. Este mecanismo origina uma resistência cruzada de baixo nível a todos os aminoglicosídeos. O efluxo destes antibióticos é limitado às bactérias gram (-) e é muito raro.^[3]

A utilidade terapêutica das tetraciclina tem vindo a diminuir devido ao desenvolvimento de resistências.^[12] As mutações no gene cromossómico que codifica

a proteína da porina da membrana externa, OmpF, podem dar origem ao aparecimento de resistência de baixo nível às tetraciclina e outros antibióticos (p.ex., β -lactâmicos, quinolonas, cloranfenicol).^[2] Tem-se identificado uma série de genes em diferentes bactérias que controlam a actividade de remoção de tetraciclina para o ambiente extracelular da bactéria, sendo este o mecanismo de resistência mais comum. A resistência às tetraciclina pode também resultar da produção de proteínas semelhantes aos factores de elongação que protegem o ribossoma 30S. Neste caso, o antibiótico pode ainda unir-se ao ribossoma, mas não interromper a síntese proteica.^[3]

Observa-se resistência ao cloranfenicol nas bactérias dotadas de um plasmídeo que codifica a enzima cloranfenicol acetiltransferase, que catalisa a acetilação do grupo 3-hidroxi do cloranfenicol, e o produto resultante não se pode ligar à subunidade 50S. Com menor frequência, alguma mutação cromossómica modifica as proteínas das porinas da membrana externa, o que torna os bacilos gram (-) menos permeáveis.^[3]

A resistência aos macrólidos normalmente é uma consequência da metilação do RNA ribossomal 23S, que impede a ligação ao antibiótico.^[2] Outros mecanismos de resistência incluem a inactivação enzimática do antibiótico (esterases, fosforilases e glucosidase) ou mutações do rRNA 23S e proteínas ribossomais. A metilação do RNA ribossómico 23S na bactéria leva ao aparecimento de resistências. Uma vez que tanto a eritromicina como a clindamicina podem induzir esta resistência enzimática (também mediada por plasmídeos), existe resistência cruzada entre estas duas classes de antibióticos.^[1]

A resistência às quinolonas ocorre como uma consequência de mutações cromossómicas em genes estruturais que codificam a girase de DNA e a topoisomerase de tipo IV.^[2] Outros mecanismos baseiam-se na redução da captação do fármaco devido a mutações em genes reguladores da permeabilidade da membrana, e a sobreexpressão de bombas de efluxo que promovem a eliminação activa do fármaco. A codificação de cada um destes mecanismos reside no cromossoma.^[3]

A rifampicina é frequentemente usada em combinação com um ou mais antibióticos, pelo que a resistência pode ocorrer de forma rápida. A resistência à rifampicina nas bactérias gram (+) deriva de uma mutação no gene cromossómico que codifica a subunidade β da polimerase de RNA. As bactérias gram (-) apresentam uma resistência intrínseca à rifampicina devido a uma diminuição da absorção da molécula hidrofóbica do antibiótico.^[3]

O aparecimento de resistências ao metronidazol deriva de uma absorção reduzida de antibiótico ou a eliminação de metabolitos citotóxicos antes de conseguirem interagir com o DNA bacteriano.^[3]

A resistência às sulfonamidas representa, provavelmente, a consequência de uma constituição enzimática alterada da célula bacteriana. A alteração pode caracterizar-se por: 1) menor afinidade da enzima que utiliza ácido p-aminobenzóico, a diidropteroato sintase, pelas sulfonamidas; 2) diminuição da permeabilidade bacteriana ou do efluxo activo do fármaco, 3) via metabólica alternativa para síntese de um metabolito essencial, ou 4) produção aumentada de um metabolito essencial de um antagonista do fármaco.^[2] Assim, a resistência aos antibióticos trimetoprim-sulfametoxazol pode resultar de vários mecanismos. Algumas bactérias, tais como *Pseudomonas*, apresentam resistência devido à presença de barreiras de permeabilidade. A origem da resistência ao trimetoprim pode ser devida a uma diminuição da afinidade de dihidrofolato reductase. Do mesmo modo, as bactérias que utilizam timidina exógena (p.ex., enterococos) também apresentam uma resistência intrínseca.^[3]

3.2 – Dados epidemiológicos

Segundo dados da OMS, as infecções causam 25% das mortes em todo o mundo e 45% nos países menos desenvolvidos. O uso de antimicrobianos para essas situações tem magnitude calculada, sendo que: mais de 50% das prescrições mostram-se inapropriadas^[8], 2/3 dos antibióticos são usados sem prescrição médica em muitos países, 50% dos doentes compram o medicamento para um dia e 90% compram-no para um período igual ou inferior a 3 dias. Mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos. Os antibióticos compreendem 12% de todas as prescrições em ambulatório. Isto gera uma despesa de 15% dos 100 bilhões de dólares gastos anualmente com medicamentos.^[15]

Estima-se que um terço dos doentes hospitalizados toma antibióticos e que estes fármacos são desnecessários em aproximadamente 50% dos casos.^[16]

Nos Estados Unidos existem 160 milhões de prescrições de antibióticos (30 prescrições/100 pessoas/ano), correspondendo a 25 mil toneladas de antibióticos, das quais cerca de 50% destinam-se a doentes e o restante é usado em animais, na agricultura e aquacultura.^[15]

O uso de antibióticos em ambulatório, isto é, fora do meio hospitalar é expresso em doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DDD). Os países do sul e leste da Europa apresentam o consumo mais elevado (indicados a vermelho na figura 2), enquanto o consumo mais baixo verifica-se no norte da Europa e Federação Russa (a verde na figura 2). Uma dose diária definida é a dose média diária de manutenção para um medicamento, em adultos, usado para a sua indicação principal, de acordo com a OMS. O número de DDD's para cada antibiótico é determinado por um grupo de peritos da OMS, sendo uma unidade técnica de medida internacional e não necessariamente uma medida da boa prática clínica.^[13]

O perfil da resistência bacteriana aos antibióticos é muito variável entre as regiões do globo. Nos vários continentes, e à escala dos países, existem também importantes diferenças que continuam a ser expressivas ao nível regional, em locais geograficamente próximos.^[8] As bactérias não reconhecem fronteiras internacionais, de modo que a resistência bacteriana assume dimensão intercontinental.^[15]

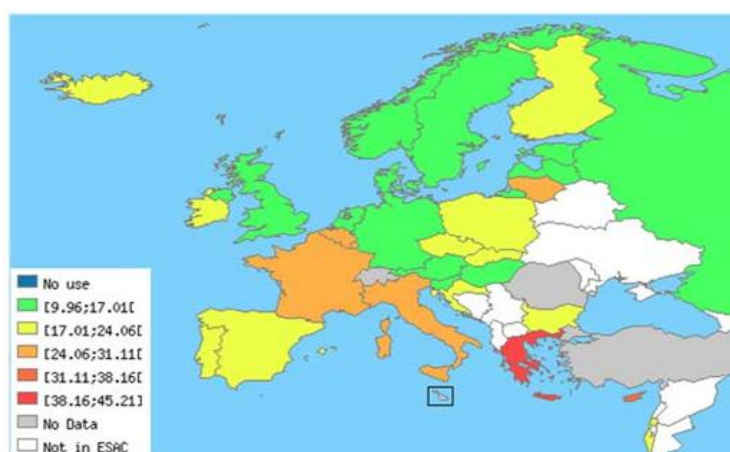


Fig. 2 – Utilização de antibióticos em ambulatório na Europa em 2008(DDD/1000 habitantes/dia)^[13]

De acordo com dados apresentados pelo “European Centre for Disease Prevention and Control” (ECDC) Portugal é um dos países da Europa com taxas mais elevadas de resistência aos antibióticos em diferentes bactérias potencialmente causadoras de infeções graves no Homem.^[17] Portugal vem desde há anos cotado no *ranking* europeu como um dos primeiros países no consumo de antibióticos, particularmente de antibióticos de amplo espectro. Em 2003, Portugal foi o país europeu com maior uso da associação amoxicilina/ácido clavulânico e encontra-se desde há vários anos entre os quatro países que mais consomem quinolonas. Estudos de referência em

Portugal, mostram que existe uma tendência para sobreutilizar antibióticos perante as indicações empíricas, particularmente nas infecções do tracto respiratório.^[8]

Dados da Direcção Geral de Saúde mostram um aumento significativo do consumo de antibióticos em Janeiro de 2007 (por comparação com período homólogo de 2006), com crescimento do consumo de quinolonas, penicilinas+inibidores β -lactâmicos e macrólidos (30%, 22% e 22%, respectivamente).^[8] Também é possível relacionar o consumo de antibióticos com flutuações sazonais acentuadas, com picos elevados no Inverno.^[18] Regista-se um aumento do consumo de antibióticos nos meses de Novembro a Janeiro (ver anexo 7).^[19]

De acordo com as regiões de Portugal também é possível verificar discrepâncias na utilização de antibióticos em cada distrito (ver anexo 7).^[18] A avaliação do desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos usados em hospitais é importante, por se tratar de um poderoso foco de desenvolvimento de resistência bacteriana.^[20] De entre os microrganismos resistentes, actualmente mais problemáticos em Portugal, encontram-se: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (PRP), enterobacteriáceas produtoras de β -lactamases de espectro estendido ou de carbapenemases, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenemes. Decorrente do uso de antimicrobianos é de realçar o aumento de infecções por *Clostridium difficile*.^[17]

3.3 – Avaliação do Problema de Saúde Pública

Apesar da rapidez com a qual foram introduzidos novos agentes quimioterapêuticos, as bactérias têm demonstrado uma notável capacidade de desenvolver resistência a esses fármacos.

Em 1992, Cohen fez previsões pessimistas que actualmente se comprovam não serem especulativas, quando afirmou que o uso inadequado de antibiótico num doente podia reduzir a eficácia num outro doente devido à selecção de microrganismos resistentes, sendo o desenvolvimento de futura resistência fácil de prever por ser inevitável. Também alertou que o uso de antibioterapia apropriada é a única justificação para submeter o doente ao risco de efeitos adversos e a população ao risco aumentado de resistência.^[15]

O uso excessivo, de forma indiscriminada, em seres humanos e animais é o principal factor para emergência de resistência. Erros comuns de profilaxia e uso empírico inadequados na indicação de antibióticos para febre de causa não definida, infecções virais e abscessos contribuem igualmente para esta problemática mundial. As infecções das vias aéreas superiores são a causa mais comum de abuso de antibióticos.^[14] Num estudo que avaliou a prescrição de antibióticos em doentes com infecção respiratória aguda, com menos de 18 anos, receberam antibiótico 44% de doentes com diagnóstico de gripe, 46% dos quais com infecção das vias aéreas superiores e 75% com bronquite. As doses baixas ou duração prolongada do tratamento foram identificados como factores associados à colonização da orofaringe de crianças por pneumococo resistente à penicilina.^[1]

A automedicação pode seleccionar estirpes resistentes entre a flora comensal e originar uma infecção por uma bactéria oportunista, que eventualmente era resistente ao antibiótico.^[5] Uma vez que o acesso fácil aos antibióticos proporciona a automedicação, além do antibiótico poder ser desnecessário, neste tipo de utilização são frequentemente consumidos em doses inadequadas e interrompidos precocemente.^[8] Por outro lado, a não adesão dos doentes aos tratamentos propostos é também frequente.^[14] Os doentes esquecem-se de tomar os medicamentos e interrompem-nos quando se sentem melhores. Estes comportamentos, recorrentes entre a população, criam condições para que os microrganismos se adaptem em vez de serem eliminados.^[8]

A prescrição antibiótica deve ser, sempre, considerada um acto médico de terapêutica com riscos associados e cuidadosamente ponderada em termos de relação risco - benefício. As doenças frequentes do tracto respiratório como constipações, quadro gripal, bronquiolites e a grande maioria das infecções traqueobrônquicas agudas em cerca de 80% são virais, não necessitando de antibioterapia.^[5, 21] A presença de febre, leucocitose ou o aumento da concentração sérica de proteínas de fase aguda como a proteína C reactiva (PCR) não traduzem, isoladamente, síndrome infecciosa de natureza bacteriana, pelo que não são, por si só, indicação para o início de antibioterapia. Exigem antibioterapia emergente, na primeira hora após diagnóstico as seguintes situações clínicas: meningococemia, meningite, sépsis grave e choque séptico, infecção em doente neutropénico, e sépsis em doente esplenectomizado.^[21] No entanto, a prescrição médica de antibióticos é influenciada por diversos factores, nomeadamente: falta de conhecimento sobre diagnósticos diferenciais, doenças infecciosas, microbiologia, susceptibilidade aos antibióticos; acesso a informação

actualizada e aplicação de guidelines; logística de apoio ao diagnóstico apropriado; receio de pior evolução/incerteza do diagnóstico; pressão exercida pelos doentes/falta de oportunidade para seguimento da evolução clínica; incentivos e sedução pela indústria farmacêutica; concorrência entre médicos, “The last, the best”; contexto da prática médica, rural vs. urbana, solitária vs. equipa.^[8]

Num estudo com o objectivo de determinar os motivos de prescrição inadequada de antibióticos, ao analisar os quadros clínicos verificou-se que dos 134 doentes que receberam antibióticos por via parentérica, 117 doentes apresentaram algum sinal clínico de infecção (ex.: febre, ou local clínico de infecção identificado), ao passo que 17 não apresentavam quaisquer sintomas. Entre os doentes com sinais de infecção clínica, os motivos mais frequentes de utilização abusiva eram a presença de infecção aguda das vias respiratórias inferiores e aparecimento de febre em doentes hospitalizados.^[16]

Num estudo aplicado a um hospital português em 2007, foi realizado um inquérito relacionado com os hábitos de prescrição empírica de antibióticos por grupos de infecções mais comuns. Verificou-se que a maioria dos médicos não tenciona prescrever antibiótico, em princípio, para infecções das vias respiratórias superiores (faringite/ amigdalite, sinusite, otite média aguda) e infecções gastrointestinais. A maioria dos inquiridos tem inicialmente intenção de prescrição nas infecções respiratórias inferiores, urinárias e cutâneas. Confirmou-se que as classes preferidas dos médicos como tratamento empírico para os grupos de infecções mais comuns na comunidade (infecções respiratórias e urinárias) são os β -lactâmicos de amplo espectro e as quinolonas. Em geral, para o tratamento das infecções respiratórias, os antibióticos seleccionados têm um espectro de actividade muito superior ao que seria necessário para as bactérias mais frequentes nessas situações.^[8]

Alguns autores ainda condenam o uso indiscriminado e sem controlo de antibióticos contra a acne, o uso exagerado em hospitais, o uso em doentes com presença de *H. pylori* sem lesão ulcerosa e, ainda, defendem um maior controlo do uso em odontologia, pois genes de resistência do *Streptococcus pneumoniae* parecem ter origem em estreptococos da cavidade oral.^[15]

A disseminação de bactérias multirresistentes poderá ser facilitada, principalmente nos hospitais, por uma deficiente higiene das mãos, pela transferência de doentes entre hospitais com a importação de estirpes multirresistentes, ou ainda por repetidas transferências de doentes colonizados e/ou infectados entre o hospital e os lares de

acolhimento.^[5] Nos Estados Unidos, o “Center for Disease Control and Prevention” (CDC) estimou que anualmente cerca de 2 milhões de indivíduos adquirem uma infecção enquanto internados, resultando daí 90000 mortes.^[8]

Num estudo publicado no ano de 1987 os autores calcularam a quantidade consumida de antibióticos na terapêutica, profilaxia e na conservação de alimentos no ano de 1980. Chegaram ao espantoso valor de 17 mil toneladas de penicilina, o que naquele ano seria igual ao consumo de 3,84 g do antibiótico por cada habitante do planeta Terra.^[14]

Os antibióticos são usados como promotores de crescimento na produção de gado, na produção avícola e são intensivamente usados como aditivos de alimento de peixe na aquicultura e criação de porcos, nomeadamente os glicopéptidos, quinolonas, aminoglicósidos e cefalosporinas.^[22] Também nos animais pode haver selecção de estirpes resistentes e podem tornar-se reservatório de genes de resistência, contribuindo para a entrada de bactérias multirresistentes na cadeia alimentar e no meio ambiente.^[5]

Devido ao uso na cultura de peixes, alguns antibióticos como o cloranfenicol e a oxitetraciclina são detectados em sedimentos de origem marinha. Após a administração, uma parte significativa dos fármacos é excretada pelos humanos no esgoto doméstico. Estudos demonstram que várias dessas substâncias parecem ser persistentes no meio ambiente e não são completamente removidas nas estações de tratamento de esgotos.^[22]

Num artigo publicado em Inglaterra, em 1998, o autor mostra dados relativos ao uso de antibióticos no mundo. Mostra que de todos os fármacos utilizados, 50% destinam-se ao uso humano e 50% ao uso agroveterinário. Da fracção de fármacos usados em humanos, 20% são em hospitais e 80% a nível comunitário. Desse montante, calculou-se que de 20% a 50% não demonstrava necessidade de uso. Para o uso veterinário, os dados são mais alarmantes, 20% são usados terapêuticamente e até 80% para uso profilático e promoção de crescimento.^[5]

3.4.- Estratégias de combate à resistência bacteriana

Actualmente, estudos epidemiológicos demonstram uma associação consistente e estatisticamente relevante entre o nível de consumo de classes específicas de antibióticos e a resistência a essas mesmas classes. Por isso, as estratégias com

impacto mais significativo para a contenção da resistência aos antimicrobianos, são o uso racional dos antibióticos e a prevenção da transmissão de estirpes resistentes.^[17, 23]

A administração adequada de antibióticos a doentes é essencial para prevenir o surgimento de microrganismos resistentes, reduzir a morbilidade, os custos de assistência e melhorar a qualidade dos cuidados prestados aos doentes hospitalizados.^[16] A resistência aos antimicrobianos é, assim, um problema premente nos cuidados de saúde, não se prevendo a disponibilização de novas alternativas terapêuticas adequadas às necessidades médicas, nos próximos 5 a 10 anos.^[17]

A contenção da resistência somente será alcançada mediante o uso racional de antibióticos em medicina humana e uso não humano. Assim, na contenção da resistência microbiana devem colaborar prescritores, dispensadores, doentes e público, governos, sociedades profissionais, indústria farmacêutica, indústrias de aquacultura, agricultura e horticultura.^[15]

O controlo da resistência microbiana depende de vários factores, entre eles por exemplo: o desenvolvimento de novos medicamentos, desenvolvimento de vacinas, detecção do perfil de resistência microbiana nos hospitais, implementação de medidas de controlo de infecção hospitalar, desenvolvimento de protocolos terapêuticos para infecções prevalentes, programas educacionais no sentido de prevenir infecção (imunização) e diminuir a transmissão (lavagem de mãos, higiene com os alimentos), manutenção da qualidade de laboratórios de análises microbiológicas, promoção do uso racional de antibióticos, dispensa de antibióticos somente com prescrição médica, e autorização de comercialização somente com prescrição médica.^[15]

Existem evidências limitadas na avaliação da relação entre redução de prescrição de antibióticos e diminuição no desenvolvimento de resistências. Na Finlândia em 1996, uma campanha levou à diminuição da resistência de estreptococos do grupo A aos macrólidos (19% em 1993 para 8,6% em 1996). Assim, a limitação de consumo só reduz a resistência microbiana quando é suficientemente ampla e prolongada por tempo suficiente.^[15]

Desde 2001 que a União Europeia publica recomendações que reúnem as medidas estratégicas a adoptar pelos estados membros no combate à resistência bacteriana, enfatizando, entre outras áreas de intervenção a criação de sistemas de vigilância epidemiológica, prevenção da infecção, optimização do uso dos antibióticos, investigação e desenvolvimento de novos fármacos, bem como a necessidade da

cooperação internacional.^[24] Por todo o mundo, existem redes de vigilância epidemiológica, que reúnem dados referentes a padrões de susceptibilidade microbiana, sua variação regional e temporal, de forma a orientar as recomendações terapêuticas e a decisão na prática clínica.^[8] Para que se possam desenvolver estratégias de intervenção no combate à resistência microbiana são fundamentais dados sobre o consumo dos antibióticos.^[24]

O “European Surveillance of Antimicrobial Consumption” (ESAC) é um projecto coordenado na Bélgica em que participam 34 países, e cada rede nacional recolhe dados sobre a utilização de medicamentos para o tratamento de infecções causadas por bactérias, vírus e fungos. Estes dados são enviados para a Universidade de Antuérpia, sendo este projecto financiado pelo ECDC situado na Suécia. Este projecto fornece uma ideia da quantidade e tipo de medicamentos que estão a ser utilizados nos vários países. Simultaneamente, os dados sobre a resistência aos antimicrobianos estão a ser recolhidos por um projecto paralelo, o “European Antimicrobial Resistance Surveillance System” (EARSS), igualmente financiado pelo ECDC. Ambos os projectos proporcionam uma imagem das tendências actuais da utilização e da resistência antimicrobiana na Europa, a partir de laboratórios públicos hospitalares, nos vários países, sobre a susceptibilidade de sete bactérias relevantes no continente europeu.^[20] Em Portugal, é o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) que efectua a vigilância de alguns patógenos humanos (como p.ex. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhea*).^[8]

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) através do Observatório do Medicamento, participa no projecto internacional do ESAC e integra a comissão técnica para a prevenção das resistências aos antimicrobianos. Esta comissão intervém por diversas estratégias, nomeadamente: permite a vigilância epidemiológica das resistências aos antimicrobianos, monitorização dos consumos de antimicrobianos, emanação de orientações técnico-normativas, promoção da formação dos profissionais de saúde e de educação e informação ao público.^[18, 20]

Para o Dia Mundial da Saúde em 2011, a OMS lançou uma campanha mundial destinada a proteger os antibióticos para as gerações futuras. Para enquadrar as estratégias e planos de acção sobre esta questão, lançou uma política que assenta em alguns pontos, como por exemplo, na importância de desenvolver planos nacionais, integrais e financiados, com responsabilidade e participação da sociedade civil, reforçar a vigilância e capacidade laboratorial, regulamentar e promover o uso racional

de medicamentos, incluindo a produção animal, e reforçar a prevenção e controlo das infecções.^[25]

Ao longo dos anos algumas estratégias vêm sendo adoptadas pela comunidade científica para o controlo da resistência bacteriana. Entre elas, a modificação química-estrutural de agentes antibacterianos preexistentes leva à obtenção de novos antibióticos, mantendo-se o grupo farmacofórico (que detém a actividade do fármaco), alterando-se radicais ligados a ele, e modificando assim a farmacocinética e espectro de actividade do fármaco. Como exemplo, temos a modificação estrutural de fluoroquinolonas, originando o trovafloxacin, com uma actividade anaeróbica muito maior que os compostos originais.^[7]

O público em geral, sem a informação necessária sobre os riscos da utilização dos antibióticos e das indicações para a sua utilização incorre mais facilmente no insucesso terapêutico. Existe evidência que as intervenções de educação que envolvem, simultaneamente, os doentes e os profissionais de saúde, são melhor sucedidas do que quando se dirigem separadamente a cada um desses grupos. As campanhas educacionais dirigidas à comunidade, concebidas de acordo com o contexto cultural e as demais características da comunidade a que se destinam, podem permitir, que a seu tempo, comportamentos se alterem e que a utilização racional de antibióticos passe a ser a norma.^[8]

Considerando algumas experiências europeias de boa prática nesta área, que mostram a possibilidade de reverter esta tendência através da implementação de medidas adequadas, foi implementado em Portugal o Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos (PNPRA), coordenado pela Direcção Geral de Saúde (DGS) com o objectivo de alcançar mais ganhos em saúde. Este programa tem como objectivo geral diminuir, a nível nacional, as resistências aos antimicrobianos, e especificamente conhecer com rigor e de forma continuada, a prevalência das resistências aos antimicrobianos nas unidades prestadoras de cuidados do Serviço Nacional de Saúde e suas causas prováveis, conhecer com rigor e de forma continuada os consumos de antimicrobianos, reduzir as infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos, adequar as prescrições de antibióticos, e adequar os consumos de antibióticos (ver anexo 9). Este programa visa um horizonte temporal de dez anos (fase de implementação até 2015 e fase de consolidação de 2015 a 2020) e tem como população alvo os utilizadores das unidades prestadoras de cuidados do Sistema Nacional de Saúde, os profissionais

envolvidos na prestação directa de cuidados de saúde e na prescrição de antimicrobianos, e o público em geral.^[17]

Neste contexto, a 29 de Julho de 2008 foi criada a Comissão Técnica para a Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos, com o objectivo de conceber, implementar, monitorizar e avaliar o PNPR.^[23] O INFARMED integra a referida Comissão Técnica, tendo, neste âmbito, participado em 2008 no “Dia Europeu dos Antibióticos” (a 18/11), através de uma comunicação sobre o “Consumo de Antimicrobianos em Portugal”. O “Dia Europeu dos Antibióticos” é uma iniciativa de saúde pública da União Europeia, que surge como um evento anual celebrado por toda a Europa, assinalada pela primeira vez no ano de 2008. O objectivo desta iniciativa é apoiar acções nacionais para alertar o público e os profissionais de saúde sobre os riscos associados ao uso inadequado de antibióticos.^[18]

Em Setembro de 2011 também foi lançada a Campanha “Preserve os Antibióticos”, que teve como objectivo a informação pública sobre a necessidade do uso prudente dos antibióticos, sendo os promotores a Direcção-Geral da Saúde e o Grupo de Infecção e Sepsis.^[26]

A formulação de orientações técnicas pode ser uma ferramenta fundamental para a contenção da resistência aos antimicrobianos.^[17] Após a implementação do PNPR, têm sido publicadas orientações da DGS relativas, por exemplo, à utilização da ampicilina, amoxicilina e a associação amoxicilina com ácido clavulânico, sobre os princípios gerais de antibioterapia, e sobre as comissões de antimicrobianos.^[18] Neste sentido, existe a recomendação dos serviços prestadores de cuidados de saúde, nomeadamente hospitais, agrupamentos de centros de saúde e unidades de cuidados continuados, deverem dispor de consultadoria na área da utilização de antimicrobianos.^[27]

É necessário, igualmente, em colaboração com o INFARMED melhorar o sistema de vigilância de consumos de antimicrobianos. O mesmo se passa relativamente ao consumo de medicamentos de uso veterinário, em colaboração com a Direcção-Geral de Veterinária.^[17]

IV - O PAPEL DO FARMACÊUTICO ENQUANTO PROMOTOR DE SAÚDE NO USO RACIONAL DOS ANTIBIÓTICOS

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico assume responsabilidades importantes perante a salvaguarda da saúde pública e individual, participando igualmente em acções de educação para a saúde, iniciativas de promoção de saúde e prevenção da doença, bem como da segurança alimentar.^[19] O conceito de farmácia clínica surgiu nos Estados Unidos da América no início dos anos 60 e caracteriza-se pela actividade farmacêutica desenvolvida em função do doente, visando uma maior eficácia do tratamento prescrito.^[28] Quer seja numa farmácia de oficina ou num hospital, o farmacêutico tem a responsabilidade e o dever de proporcionar aos doentes o acesso a medicamentos e cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade, eficácia e racionalidade.^[19]

4.1- Intervenção farmacêutica

A intervenção farmacêutica refere-se ao conjunto de acções executadas nos serviços de saúde para garantir a assistência terapêutica integral à população na protecção, prevenção e recuperação da saúde, nos seus aspectos individuais e colectivos.^[29, 30]

O uso inadequado dos antibióticos poderá ser favorecido pela produção e comercialização dos mesmos em embalagens com número de doses em desacordo com o necessário para o tratamento padrão, ocorrendo o cumprimento parcial da prescrição médica. Na selecção de antibióticos, a escassez de protocolos específicos de tratamento, contribui para a elaboração de selecções erróneas que aumentam os custos da terapia, ou que não demonstram plena cobertura das principais doenças infecciosas. Por outro lado, em vários países, a utilização do critério de menor preço, na aquisição de antibióticos, tem ocasionado a aquisição de medicamentos de qualidade duvidosa, comprometendo a terapêutica.^[29]

Uma etapa igualmente importante na prevenção da eficácia do medicamento é o armazenamento, pois um antibiótico mal armazenado poderá perder parcial ou mesmo totalmente a sua integridade física ou química. Dessa forma, as suas concentrações sub-terapêuticas poderão propiciar a selecção de bactérias resistentes. A principal consequência de falhas na etapa de distribuição é a restrição do acesso aos antibióticos pelo doente, levando ao tratamento parcial, ausente ou inadequado, e persistindo o quadro infeccioso.^[29]

A deficiência no conhecimento dos prescritores sobre as doenças infecciosas, durante a prescrição de um antibiótico, pode levar à utilização de antibióticos sem necessidade, tratamento com fármacos de última geração, tratamento por tempo prolongado, farmacoterapia essencialmente empírica e uso exagerado de associações de antibióticos. A dispensa trata-se da etapa mais visível para o doente, sendo revista a prescrição médica e estabelecidas condições para o acompanhamento da evolução da terapêutica adoptada. A validação da prescrição médica permite diminuir possíveis erros de dose ou de indicação terapêutica para o antibiótico prescrito.^[29]

4.2 - O papel do farmacêutico comunitário

Define-se dispensa de medicamentos como o serviço clínico em que o farmacêutico avalia o processo de uso da farmacoterapia, disponibiliza a medicação, em condições clínicas e informa o doente ou o cuidador sobre o processo de uso correcto dos medicamentos, quer estes sejam industrializados ou manipulados.^[28]

Na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, onde se incluem os antibióticos, é fundamental uma informação adequada sobre o medicamento prescrito, quer quanto às suas indicações e objectivos a atingir, quer quanto à forma correcta da sua utilização principalmente através do respeito pelas dosagens e intervalos entre as tomas, reforçando a necessidade de adesão à terapêutica como um dos factores decisivos para a obtenção de resultados positivos.^[19]

Aspectos sobre a estabilidade dos antibióticos também devem ser enfatizados para o doente, especialmente sobre preparações extemporâneas reconstituídas, colírios, gotas nasais e otológicas e frascos de soluções e suspensões orais que já se encontrem abertos. É frequente o seu armazenamento dessas depois de abertas e subutilizadas, no domicílio do doente, que acredita poder utilizá-las futuramente. Um estudo avaliou a capacidade dos pais em fornecer a dose correcta de preparações líquidas contendo antibióticos aos seus filhos, onde se concluiu que a educação pode diminuir muito o erro de dose.^[29] O reforço da prevenção e alerta em relação aos efeitos secundários e riscos de um medicamento são uma importante tarefa de interligação e responsabilização do farmacêutico junto do doente.^[19]

4.3 - O papel do farmacêutico hospitalar

Os farmacêuticos hospitalares fazem parte das Comissões de Farmácia e Terapêutica que mantêm a organização do Formulário Hospitalar de Medicamentos e de programas restritos de utilização de antibióticos. Estes profissionais são também participantes interdisciplinares no desenvolvimento de linhas de orientação específicas relacionadas com a infecção, que muitas vezes incluem recomendações directas de utilização de antibióticos. A restrição das escolhas antimicrobianas, através dos formulários, reduz a exposição da flora hospitalar a uma diversidade de agentes antimicrobianos. Um estudo demonstrou que a restrição de cefalosporinas de 3ª geração (nomeadamente a ceftazidima) em doentes neutropénicos febris, esteve associada a uma redução da prevalência de *Enterococos* vancomicina-resistentes, o que pode fundamentar a alteração do tratamento empírico dos doentes neutropénicos febris, da ceftazidima para a associação piperacilina e tazobactam.^[31]

A utilização de antibióticos é também controlada por outras políticas, como a não validação da prescrição, os formulários de prescrição de antibióticos e as linhas de orientação específicas do tratamento de infecções. Os farmacêuticos clínicos, através da aplicação dos conceitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, podem apoiar o prescritor na apropriada selecção do antibiótico, dose e via de administração. Os parâmetros farmacocinéticos utilizados para avaliar a eficácia do antibiótico incluem: tempo em que a concentração do antibiótico é mantida acima da concentração mínima inibitória (dependentes do tempo); razão da concentração sérica máxima relativamente à concentração mínima inibitória; e razão da área sob a curva da concentração sérica nas 24 horas relativamente à concentração mínima inibitória (independentes do tempo e dependentes da concentração).^[31]

A prescrição médica inadequada de antibióticos em hospitais do Reino Unido levou à introdução de farmacêuticos especializados em antibióticos, em que a sua função é monitorizar o uso de antibióticos, prestar aconselhamento aos médicos, educar todos os profissionais de saúde e ajudar a desenvolver políticas de antibióticos. Isto tem sido mostrado para melhorar a assistência ao doente e proporcionar a utilização de medicamentos mais custo-efectivos.^[32] Programas activos de educação sobre prescrição de antibióticos em hospitais europeus foram consistentemente ligados a um menor consumo de algumas das principais classes de antibióticos.^[33]

V – CASO CLÍNICO A.S. – SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE UM DOENTE COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA GLOBAL

5.1 - Apresentação do caso clínico:

Doente A.S., sexo masculino, de 89 anos reside sozinho com apoio permanente.

Esteve internado no Hospital Cuf Descobertas, durante o mês de Janeiro de 2012, devido a pneumonia de choque séptico com ponto de partida pulmonar e infecção urinária a *Klebsiella*. Durante este internamento foi necessário recorrer a ventilação mecânica, drenagem de derrames pleurais e cinesiterapia respiratória. O doente foi medicado com Meropenem 1g e associação de Amoxicilina 500mg e Ácido clavulânico 125mg. O doente teve alta hospitalar no dia 14 de Fevereiro.

Após alta hospitalar o doente manteve episódios recorrentes de dificuldade respiratória e prostração, tendo sido realizada uma visita médica ao domicílio, com prescrição de Amoxicilina 500mg e Ácido clavulânico 125mg, Azitromicina 500mg e administração de oxigénio domiciliário. Após uma semana, no dia 11 de Março, o doente dirigiu-se ao atendimento permanente do hospital com diagnóstico de insuficiência respiratória global, tendo sido transferido para a unidade de cuidados intensivos permanente.

Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos e fisiológicos do doente A.S. no momento do internamento de acordo com os valores de referência

SaO ₂ : 79,2% (95-100%)	PaO ₂ : 44,9mmHg (80-100mmHg)	PCO ₂ : 59mmHg (35-45mmHg)	pH: 7,39 (7,35-7,45)
PA: 102/80mmHg	Pulso: 92ppm	HCO ₃ : 35 mEq/L (21-28mEq/L)	

Antecedentes clínicos:

- ❖ História de Parkinson;
- ❖ Prostatectomia por Hiperplasia Benigna da Próstata há 6 anos;
- ❖ Sofreu um Acidente Vascular Cerebral há 3 anos;
- ❖ Colecistectomizado em 2011 com colocação de prótese endoscópica por suspeita de ampuloma;
- ❖ História de hipertensão arterial.

5.2 - Enquadramento Fisiopatológico da Insuficiência Respiratória:

A insuficiência respiratória está relacionada com o facto de o sistema respiratório não conseguir manter os valores da pressão arterial de oxigénio (PaO_2) e/ou pressão parcial de dióxido de carbono no sangue (PaCO_2) dentro dos limites de referência. Pode-se classificar a insuficiência respiratória em tipo I (hipoxémica) e tipo II (hipercápnica).^[35] A insuficiência respiratória tipo I está relacionada com distúrbios fisiopatológicos que levam à instalação de hipoxemia (diminuição da PaO_2 com normal ou diminuída PaCO_2). Pode relacionar-se com diversas etiologias, nomeadamente pneumonias, atelectasias, edema pulmonar, embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica em exacerbação, asma grave ou pneumotórax.^[36]

Na insuficiência respiratória global é comum a dispneia, elevações das frequências respiratória e cardíaca, cianose quando as concentrações de hemoglobina excedem 5g/dL, elevações iniciais da frequência cardíaca, do débito cardíaco e vasodilatação arterial difusa, seguidos por depressão miocárdica, bradicardia, choque circulatório, arritmias e paragem cardíaca. À medida que a hipoxemia se acentua, ocorrem manifestações neurológicas, tais como diminuição da função cognitiva, deterioração da capacidade de julgamento, incoordenação motora e mesmo morte.^[35, 36]

O diagnóstico ocorre com base no exame físico do tórax e análise dos gases sanguíneos (oximetria de pulso, gasometria arterial). A interpretação dos níveis de oxigenação deve ocorrer em função da idade do doente, uma vez que os idosos são fisiologicamente mais hipoxémicos do que os jovens.^[36] O tratamento é individualizado em função das causas e mecanismos fisiológicos envolvidos, normalmente abrangendo a manutenção das vias aéreas (aspiração), oxigenoterapia ou suporte ventilatório, e tratamento farmacológico.^[35]

5.3 - Objectivos Farmacoterapêuticos:

Após internamento, de acordo com a situação clínica do doente definem-se objectivos a atingir. Os objectivos imediatos, ou seja, no momento do internamento eram eliminar todos os sintomas provocados pela insuficiência respiratória e corrigir a hipoxémia. Os objectivos tardios, após resolução dos objectivos imediatos, eram prevenir o aparecimento de complicações associadas à hipoxia, e assim, melhorar a qualidade de vida do doente.

5.4 - Evolução do caso:

- ❖ No momento do internamento o doente apresentava-se hemodinamicamente instável com hipotensão (PA: 76/39mmHg), polipneico e com farfalheira audível;
- ❖ Durante o internamento na unidade de cuidados intensivos permanente, tornou-se necessário recorrer a suporte ventilatório com ventilação não invasiva;
- ❖ O doente realizou cinesiterapia respiratória, tendo expelido abundantes secreções brônquicas;
- ❖ No momento do internamento (11 Março) o doente foi medicado de forma empírica com o antibiótico Levofloxacina 5mg/ml;
- ❖ No dia 13 de Março deixou de tomar levofloxacina, tendo sido prescrita a associação Piperacilina 4g e Tazobactam 500mg;
- ❖ No dia 14 de Março, por estabilização clínica, o doente foi transferido da unidade de cuidados intensivos permanente para o internamento geral, com diagnóstico de pneumonia de aspiração e desidratação;
- ❖ No dia 19 de Março o doente faleceu.

5.5 - Diagnóstico Laboratorial:

Após internamento o doente iniciou antibioterapia empírica, procedendo-se posteriormente a colheita de sangue e amostra de secreções brônquicas para análise laboratorial.

Tabela 3 – Resultados das análises laboratoriais à amostra de secreções brônquicas e dos testes de sensibilidade aos antibióticos

Análise	Resultado
Exame Bacteriológico	
-Ex. Directo	Algumas células, alguns polimorfonucleares. Bacilos Gram negativo.
-Ex. Cultural	<i>Serratia marcescens</i>
-Ziehl-Nielsen	Não se observaram bacilos ácido-álcool resistentes
Antibiograma	<i>Serratia marcescens</i>
-Sensível	Ceftazidima, Ciprofloxacina, Gentamicina, Cefepime, Imipenem, Cefotaxima, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Fosfomicina, Piperacilina + Tazobactam
-Resistente	Amoxicilina + Ác. Clavulânico , Cefalotina, Cefoxitina, Cefazolina, Ampicilina, Cefuroxime

Tabela 4 – Resultados dos parâmetros bioquímicos alterados da análise ao sangue do dia 11 e 19 de Março.

Análise	Resultado 11 Março	Resultado 19 Março	Unidades	Valor Referência
Hemoglobina	13.1	12.2	g/dL	13-18
Eritrócitos	3.92	3.66	X 10e6	4.6-6.2
Hematócrito	40.5	38.3	%	40-54
V.G.M.	103.3	104.6	fL	79-99
H.G.M.	33.4	33.3	pg	27-32
R.D.W.	17.2	158	%	<15
Neutrófilos	79.7	46.6	%	41-77
Linfócitos	15.0	49.6	%	24-44
PCR	0.87	2.57	mg/dL	0-1
Creatinémia	0.8	0.7	mg/dL	0.8-1.3
Calcémia	8.4	7.8	mg/dL	8.5-10.1

5.6 - Esquema Farmacoterapêutico:

Diariamente, é proposto pelo médico um esquema farmacoterapêutico que é validado pelo farmacêutico clínico.

Tabela 5 – Esquema farmacoterapêutico prescrito e validado durante o internamento do doente A.S.

Medicamento	Forma farmacêutica	Via administração	Frequência	Data Início
Ipratrópio + Salbutamol 0,5+2,5mg	Solução inalação	Inalação	6/6h	11/03
Esomeprazol 40mg	Pó solução injectável	Intravenosa	Em jejum	
Lactulose oral 500mg/mL	Solução carteira	Oral	1x/dia	
Levofloxacina 500mg/100mL	Injectável	Perfusão	1x/dia	
Acetilcisteína 600mg	Comprimido efervescente	Oral	1x/dia	12/03
Dieta pastosa 1000mL	-	Perfusão contínua	-	
Rivastigmina (Exelon®) 4,6mg/24h	Sistema Transdémico	Transdémica	1x/dia	13/03

Citicolina (Trausan®) 10 gotas	Gotas	Oral	P. almoço e jantar	Medicação habitual do doente
Entacapona (Comtan ®) 200mg	Comprimido	Oral	P. almoço, Almoço, jantar	
Levodopa + Carbidopa (Sinemet®) 25/250mg	Comprimido	Oral	6/6h	
Levodopa + Benzerazida (Madopar®) 100/25mg	Cápsula	Oral	Jantar	
Piperacilina + Tazobactam 4g/500mg	Injectável	Intravenosa	8/8h	13/03
Morfina 10mg/mL	Injectável	Intravenosa	SOS até 4xs/dia	18/03
Butilescopolamina 20mg/1mL	Injectável	Intravenosa	-	
Enoxaparina 80mg/0,8mL	Injectável	SC	12/12h	
Hidrocortisona 100mg pó	Injectável	Intravenosa	8/8h	

- ❖ Durante o tratamento foi ainda necessário a administração pontual de cloreto de potássio e polielectrólitos, de acordo com variações electrolíticas detectadas.

5.7 - Potencias riscos associados à farmacoterapia:

Diariamente, durante a realização da validação da prescrição pelo farmacêutico torna-se importante analisar toda a farmacoterapia, avaliando a necessidade *versus* risco. Assim sendo, devem ser registadas as principais preocupações a ter durante o seguimento do caso, para cada medicamento. Neste caso as principais preocupações com a sua farmacoterapia, que foram avaliadas, eram: ^[12, 37]

Acetilcisteína:

- ❖ Precauções na insuficiência respiratória grave;
- ❖ Precauções em doentes debilitados, pela diminuição do refluxo da tosse há risco de obstrução da via aérea consequente do aumento da quantidade de secreções;
- ❖ Precauções em doentes susceptíveis a úlceras gastroduodenais.

Piperacilina + Tazobactam:

- ❖ Devido à possibilidade de leucopenia e neutropenia, principalmente durante uma terapêutica prolongada, devem realizar-se periodicamente hemograma e avaliação da função renal e hepática;
- ❖ Possibilidade de hipocaliemia, hipoalbuminemia e hipoglicémia.

Morfina

- ❖ Precauções em insuficiência respiratória. Em processos pulmonares agudos e crónicos - enfisema, doenças pulmonares crónicas - sobretudo quando existe cianose e secreção brônquica excessiva, visto que pode facilmente aumentar a anoxia por depressão do centro respiratório.

5.8 - Plano de monitorização:

Diariamente o doente era monitorizado, através da realização de análises sanguíneas, medição da pressão arterial, medição da temperatura e análise da frequência respiratória, bem como dos gases sanguíneos.

O principal objectivo da monitorização é detectar alterações existentes desde a intervenção farmacoterapêutica relativa ao problema de saúde, avaliando a efectividade e segurança do tratamento

5.9 - Discussão e Conclusão:

A geriatria trata-se de uma população especial em que as alterações farmacocinéticas, alterações farmacodinâmicas, os factores nutricionais, as patologias associadas e a polimedicação condicionam o sucesso do tratamento.

No primeiro internamento o doente apresentava derrames pleurais que o conduziram a uma insuficiência respiratória global, com uma acentuada hipoxia e pneumonia de aspiração. A pneumonia de aspiração caracteriza-se pela entrada de líquido, secreções do próprio corpo ou outras substâncias da via aérea superior ou do estômago, para dentro dos pulmões, sendo geralmente causada por bactérias anaeróbias. Neste episódio, o doente teve alta, apresentando-se estável e sem sinais laboratoriais de infecção.

Em sua casa, por manter dificuldades respiratórias, o doente tomou durante sete dias a associação amoxicilina e ácido clavulânico e azitromicina prescritos numa visita médica domiciliária. Após uma semana, ao dar entrada novamente no Hospital CUF Descobertas detectou-se que a bactéria identificada pelo exame cultural era resistente à associação amoxicilina e ácido clavulânico, o que pode ter contribuído para o agravamento da situação clínica do doente durante essa semana. Esta situação confirma a importância da realização de testes de sensibilidade aos antibióticos antes de iniciar o tratamento, de modo a identificar os microrganismos causadores das infecções bem como a sua sensibilidade ao antibiótico. A terapêutica antimicrobiana deve ser ajustada logo que se conheçam os resultados dos testes de sensibilidade.

No momento do internamento, no dia 11 de Março, o doente já apresentava algumas complicações derivadas da acentuada hipoxia em que se encontrava ($\text{PaO}_2=44,9\text{mmHg}$ e $\text{PaCO}_2=59\text{mmHg}$), como bradicardia, depressão respiratória e diminuição da função cognitiva. Foram realizadas análises às secreções brônquicas que permitiram detectar o microrganismo responsável pela infecção e os antibióticos para os quais a bactéria identificada era sensível e resistente. A bactéria *Serratia marcescens* detectada na amostra de secreções brônquicas é gram (-) e anaeróbia facultativa.

O doente iniciou antibioterapia empírica com levofloxacina que é activa num restrito número de situações clínicas. Após resultado dos testes de sensibilidade a antibióticos, alterou-se para associação de antibióticos Piperacilina e Tazobactam a fim de providenciar melhor cobertura de gram (-) e anaeróbios. Devido a disfagia o doente iniciou dieta alimentar por perfusão contínua.

Ao longo do internamento, na unidade de cuidados intensivos, o doente apresentou melhoras, com os parâmetros inflamatórios negativos, reiniciou a sua medicação habitual dirigida à doença de Parkinson e apresentou-se vígil, colaborante e respondendo a questões simples de forma coerente. Por estabilização clínica, apesar da marcada bradicinesia, o doente foi transferido para o internamento geral por não carecer de nível intensivo de cuidados, no dia 14 de Março.

Nos dias posteriores à transferência da unidade de cuidados intensivos o doente apresentou-se menos fragilizado e com melhores níveis de PaO_2 ($61,3\text{mmHg}$). Contudo, a infecção respiratória agravou-se no dia 18 de Março, como indica a PCR, desenvolvendo depressão respiratória, bradicinesia e incordenação motora que conduziram à morte.

VI – ESTUDO SOBRE OS CONHECIMENTOS DOS UTENTES DA FARMÁCIA CAMPOS GOMES NO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

6.1 - Justificação do estudo

A revisão bibliográfica apresentada nesta dissertação, sobre a problemática da resistência aos antibióticos, justifica a necessidade de acções urgentes de actuação sobre os consumidores de antibióticos. Em vários estudos,^[38-43] foi verificado que o conhecimento dos doentes sobre o uso correcto de antibióticos é limitado, sendo que os doentes pensam que os antibióticos tratam constipações e são eficazes contra vírus, e alguns não têm conhecimento da existência de resistências aos antibióticos.

Num estudo recente, realizado com base nos indicadores de medicamentos da OMS, foi observado que a assistência prestada ao doente é insuficiente, sendo assim, necessários estudos qualitativos para uma avaliação dos diversos factores envolvidos na dispensa de medicamentos.^[44]

6.2 - Objectivos do estudo

Considerando a actualidade do tema este estudo teve como principais objectivos:

- ❖ Avaliar o nível de conhecimento dos doentes frequentadores da farmácia Campos Gomes relativamente ao uso de antibióticos e identificar factores que têm influência no seu consumo (p.ex. determinar se existe relação entre as características sócio-demográficas e os conhecimentos e comportamentos detectados);
- ❖ Identificar motivos que possam estar associados à não adesão à terapêutica antibacteriana, de acordo com a escala de Morisky;
- ❖ Descrever as principais falhas detectadas que se correlacionam com este problema de saúde pública, para posteriormente estabelecer intervenções de melhoria e compreender a importância dos cuidados farmacêuticos no âmbito dos serviços de saúde;
- ❖ Fornecer a cada inquirido um folheto informativo após realização do questionário com a finalidade de aumentar a consciencialização dos doentes sobre a resistência a antibióticos, promovendo a acção do farmacêutico nesta problemática de saúde pública.

6.3 - Metodologia

- ❖ *Tipo e desenho geral do estudo:* Estudo descritivo e transversal de base populacional na forma de inquérito com respostas fechadas (ver anexo 10).
- ❖ *Universo do estudo, selecção e tamanho da amostra, unidade de análise:* Este estudo destinou-se à população que frequenta a farmácia Campos Gomes. Relativamente à dimensão da amostra, Kotler e Armstrong consideram que apesar das amostras maiores proporcionarem resultados mais credíveis uma amostra constituída pelo menos por 1% da população afigura-se como uma amostra representativa.^[45] Assim, neste estudo, a amostra deve ser constituída por um mínimo de 70 inquiridos dos 6936 habitantes da freguesia de A-dos-cunhados (localidade onde se situa a farmácia).^[46]
- ❖ *Critérios de inclusão:*
 - Utentes frequentadores da farmácia Campos Gomes com idade superior a 16 anos.
- ❖ *Critérios de exclusão:*
 - Doentes que recusem a realização do questionário;
 - Questionários que apresentarem mais de uma resposta a cada pergunta;
 - Doentes com desordens cognitivas e dificuldade de comunicação.
- ❖ *Intervenção proposta:* Após a realização do questionário foi entregue a cada inquirido um folheto informativo (ver anexo 11) onde consta informação acerca das questões abordadas no inquérito, com a finalidade de eliminar eventuais dúvidas e aumentar a consciencialização dos doentes sobre a resistência aos antibióticos.
- ❖ *Procedimentos para a recolha de informação, instrumentos a utilizar:* Os itens do questionário foram desenvolvidos a partir de uma detalhada revisão das variáveis e factores, que podem influenciar o conhecimento dos doentes no consumo de antibióticos, usados em estudos prévios.^[38, 41, 42, 47-49] Além disso, através das questões 10, 11 e 12 do inquérito, que compõem a escala de Morisky, é possível avaliar o nível de adesão ao tratamento com antibiótico. O questionário foi realizado na forma de entrevista, em formato de papel e anónimo no período de Maio a Julho de 2012.
- ❖ *Procedimentos para garantir os aspectos éticos:* O questionário anónimo e confidencial foi realizado após autorização e consentimento de cada utente da farmácia.
- ❖ *Definição das variáveis e plano de análise dos resultados:* Encontram-se descritos no anexo 12.

- ❖ *Programas informáticos:* O programa informático utilizado para armazenar, ordenar e tratar os dados foi o Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS). Recorreu-se à estatística descritiva para caracterizar a amostra e à aplicação de testes estatísticos adequados para analisar a relação entre variáveis.
- ❖ *Análise de dados:* Método estatístico descritivo

6.4 - Apresentação e análise dos resultados

Participaram neste estudo 106 indivíduos, dos quais 72 são do sexo feminino (67,92%) e 34 são do sexo masculino (32,08%). Os inquiridos apresentam idades superiores a 16 anos, predominando o intervalo de idades a partir dos 66 anos, com cerca de 40,57%; seguem-se os grupos etários entre 31 e 50 anos de idade com 32,08%, e entre 51 e 65 anos com 19,81%. O intervalo de idades com menor representação é o que varia entre os 16 e 18 anos (3,77%) e entre os 19 e 30 anos (3,77%). Em relação às habilitações literárias, a grande maioria possui o 1º ciclo de escolaridade, cerca de 36,79% dos inquiridos, seguindo-se o 3º ciclo de escolaridade com 19,81%. Verifica-se também que 15,09% dos inquiridos não têm escolaridade. Com uma percentagem relativamente pequena, temos os indivíduos que possuem habilitações a nível superior, cerca de 6,60%.

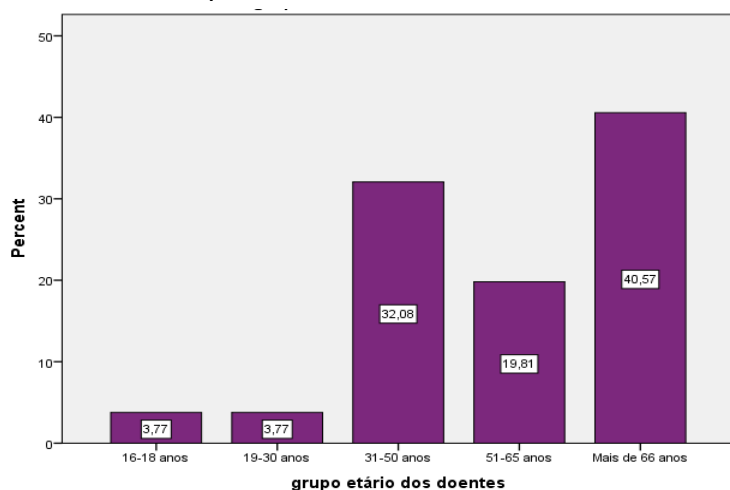


Fig. 3 – Distribuição dos grupos etários dos utentes entrevistados

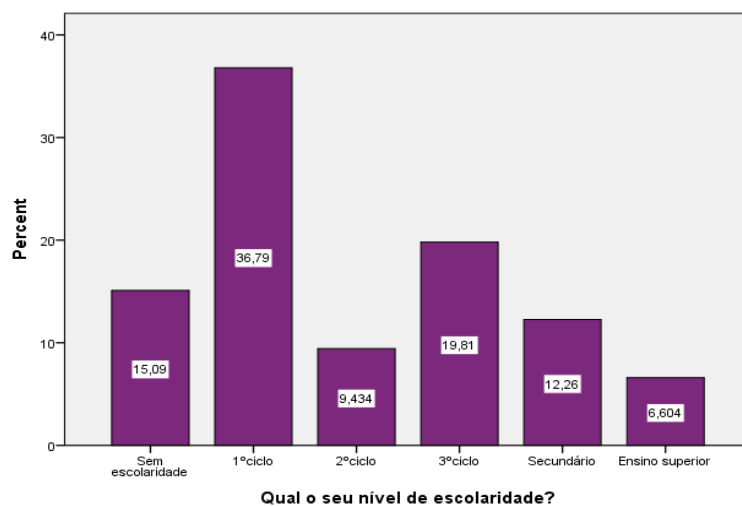


Fig. 4 – Habilitações literárias dos utentes entrevistados

Relativamente ao consumo de antibióticos, dos 106 inquiridos, 67,92% tomaram antibióticos mais de dez vezes na sua vida e 32,08% tomaram antibióticos menos de dez vezes. Além disso, nenhum inquirido referiu nunca ter tomado antibióticos. A maioria dos inquiridos, cerca de 36,79%, tomaram antibiótico há mais de um ano, e 35,65% tomaram no decorrente ano.

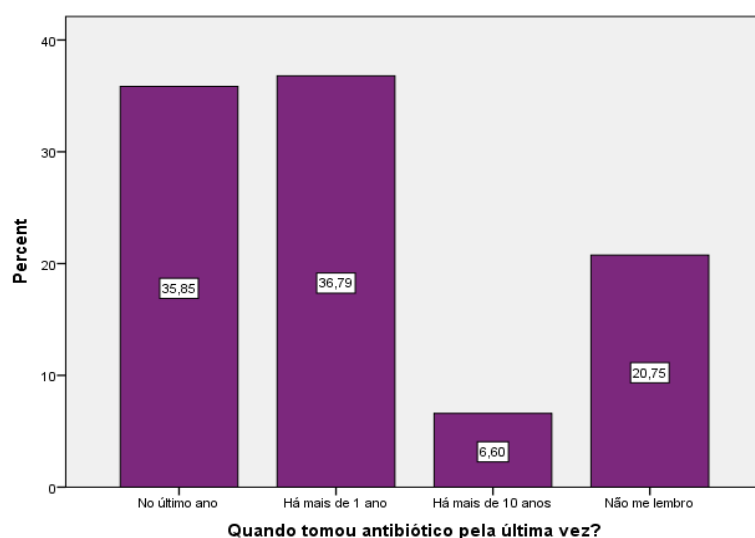
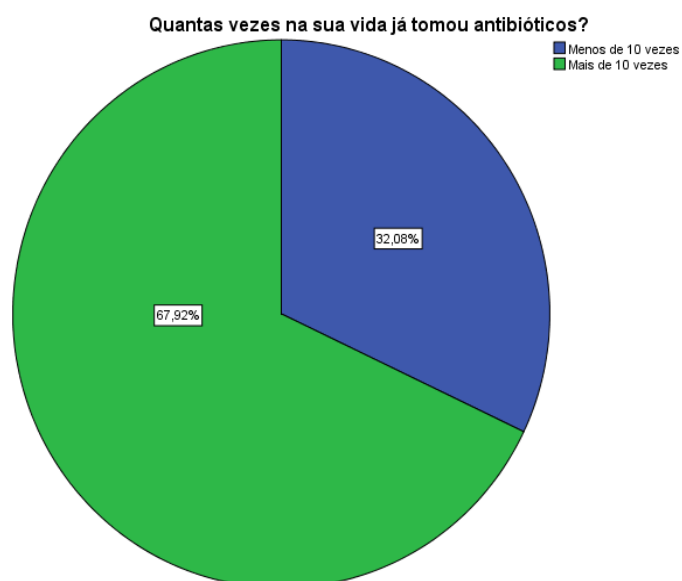


Fig. 5 – Número de vezes que os utentes tomaram antibióticos

Fig. 6 – Frequência temporal da última vez que os utentes tomaram antibiótico

De acordo com a figura 7, as razões mais frequentes que levam os utentes a consumir antibióticos, por ordem decrescente, são garganta inflamada (22,84%), gripe (16,98%), outras razões não descritas (16,96%), infecção urinária (8,49%), infecção cutânea (7,55%), constipação (6,60%), pneumonia (3,77%) e diarreia e bronquite (2,83%). Exemplos de motivos que levaram à escolha da opção outra razão incluem, por exemplo, outro tipo de infecções respiratórias, infecções dentárias, pós-cirurgias e otites. Além disso, cerca de 11,32% dos inquiridos não se lembram da razão que os levou a tomar antibiótico. Embora seja obrigatória a apresentação de receita médica para a dispensa de antibiótico, cerca de 13,21% dos utentes admitiram que já tentaram adquirir antibióticos sem receita médica.

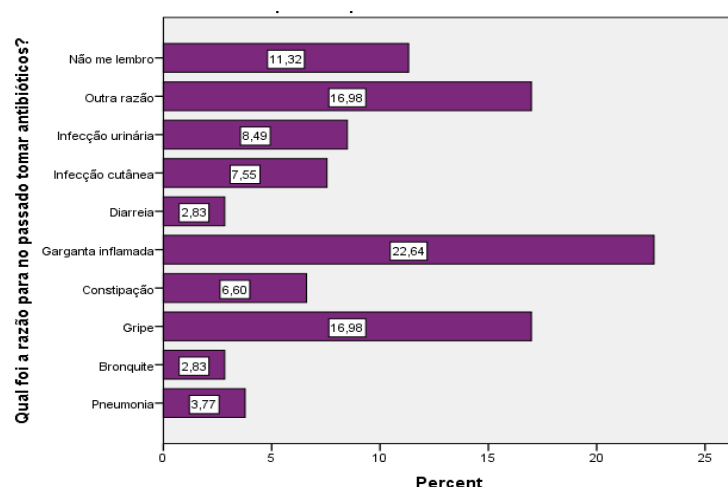


Fig. 7 – Indicação terapêutica para o qual os utentes tomaram antibiótico



Fig. 8 – Tentativa de adquirir antibióticos sem receita médica

Cerca de 37,74% dos inquiridos admitiu não saber qual o tipo de infecções combatidas pelos antibióticos, enquanto que 22,64% dos indivíduos afirmaram que os antibióticos servem para combater infecções provocadas por vírus e bactérias, e apenas 21,70% afirmaram que os antibióticos são usados para o tratamento de infecções bacterianas. Além disso, 64,15% dos inquiridos referiram que as bactérias causam frequentemente gripes e constipações.

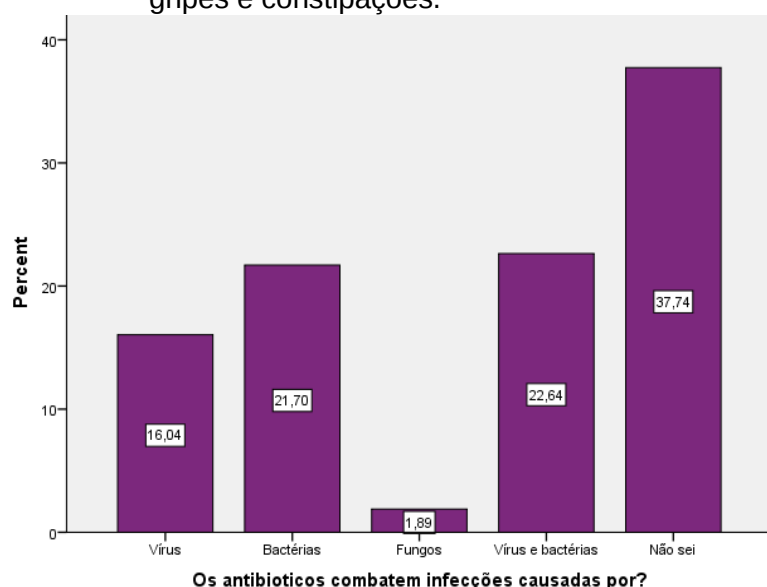


Fig. 9 – Tipo de infecções combatidas pelos antibióticos

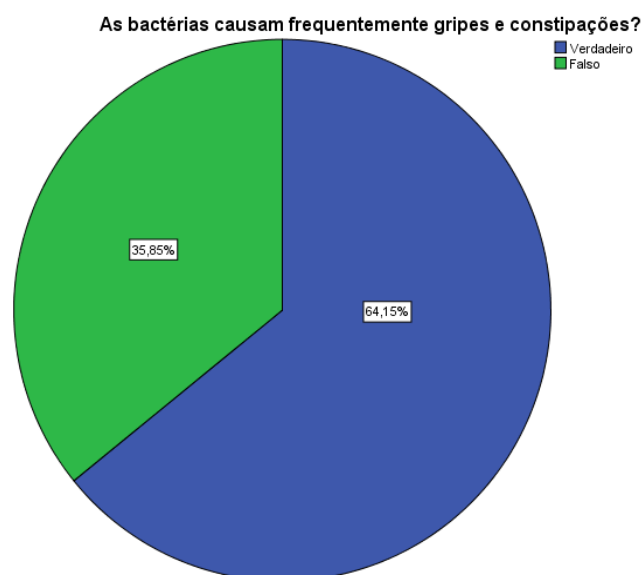


Fig. 10 – Relação entre infecções bacterianas e gripes e constipações

Tal como mostra a figura 11, 50% dos inquiridos refere não se esquecer da administração de tomas de antibiótico durante o tratamento. Dos outros 50% de inquiridos que admitem esquecer-se de alguma toma durante o tratamento, cerca de 32,08% dos utentes refere que quando se lembra, o administra fora da hora prevista, e 17,92% refere que não o chega a tomar.

Relativamente à duração do tratamento prescrito, 69,81% dos inquiridos tem por hábito cumprir a duração do tratamento, sendo esta atitude importante, na medida em que os antibióticos devem ser tomados de acordo com a posologia prescrita. Contudo, cerca de 30,19% dos indivíduos afirmam não tomar o antibiótico até ao fim, o que se traduz num tratamento incompleto, que pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos. Além disso, 4,72% dos inquiridos afirma já ter tomado mais quantidade de antibiótico do que a dose indicada pelo médico. Uma vez que alguns inquiridos não completam o tratamento, torna-se importante averiguar qual o destino que os utentes dão às sobras de antibiótico. Tal como mostra a figura 14, 73,58% dos inquiridos agem correctamente, ou seja, depositam as sobras de antibiótico no contentor Valormed da sua farmácia. No entanto, 11,32% dos utentes depositam as sobras no lixo e/ou sanita, e 15,09%

guardam o resto em casa para voltar a usar noutra situação, o que sugere automedicação.

Já alguma vez se esqueceu de tomar o antibiótico durante o tratamento?

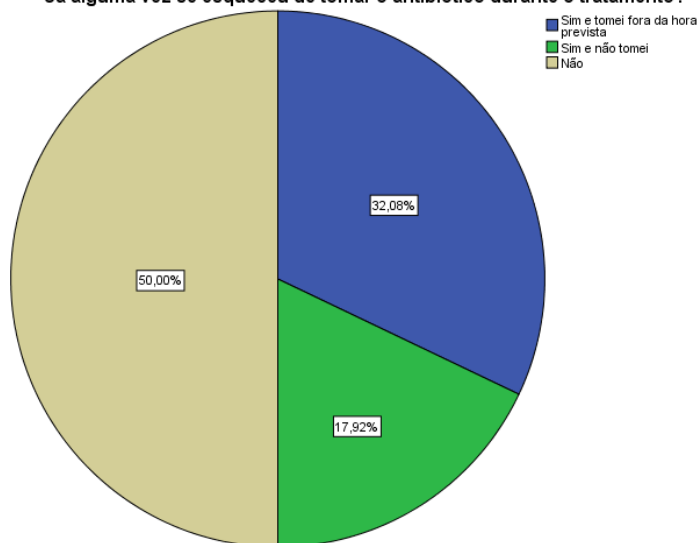


Fig. 11 – Esquecimento de toma de antibiótico durante o tratamento

Quando se sente melhor, a meio do tratamento, pára de tomar o antibiótico?

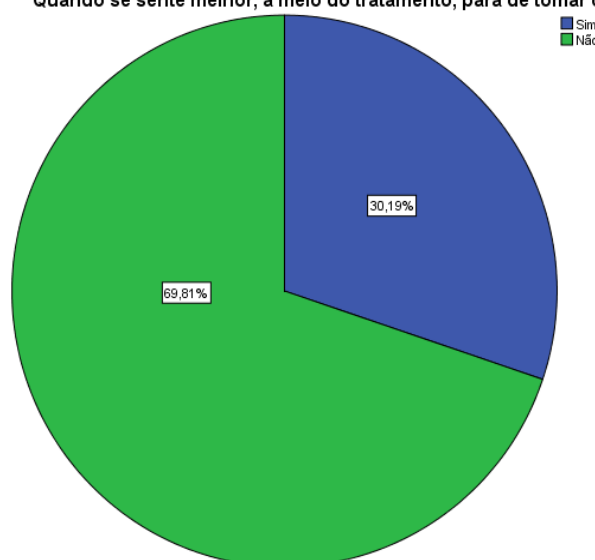


Fig. 12 – Parar de tomar o antibiótico a meio do tratamento

Alguma vez tomou mais quantidade de antibiótico do que a indicada pelo seu médico ou farmacêutico?

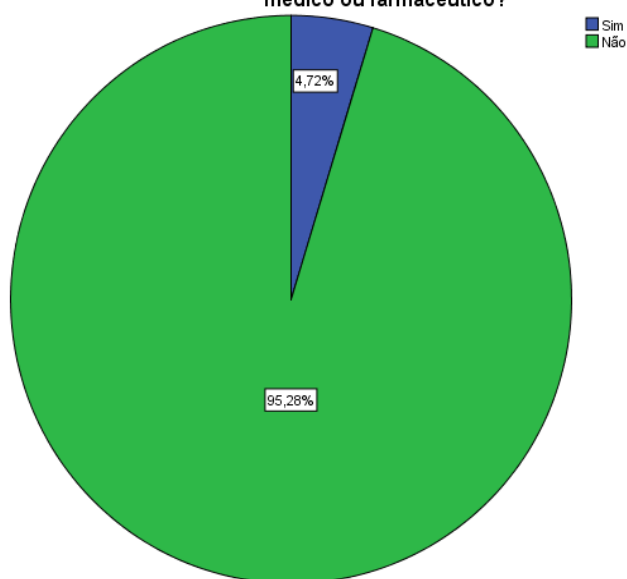


Fig. 13 – Sobredosagem de antibiótico

O que faz quando sobra antibiótico após conclusão do tratamento?

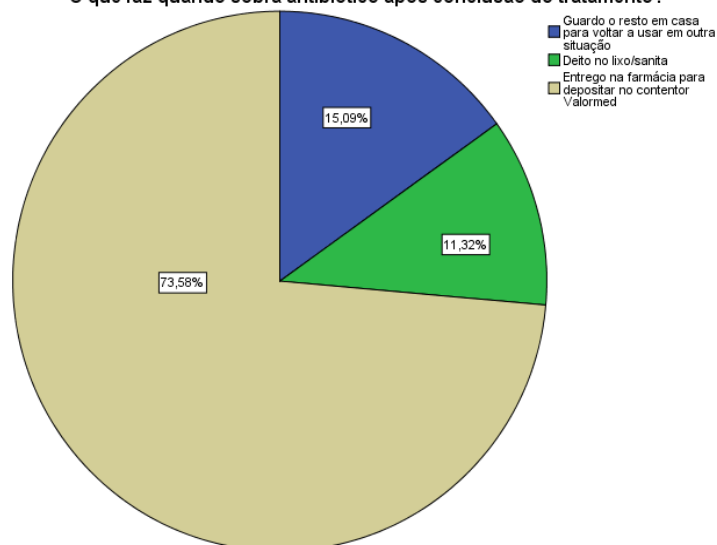


Fig. 14 – Modo de eliminação de sobras de antibióticos

As resistências aos antibióticos são uma problemática actual. Cerca de 81,13% dos inquiridos reconhecem a existência deste problema, uma vez que concordam que as bactérias que causam infecções podem tornar-se resistentes aos antibióticos. Contudo, 18,87% dos inquiridos não têm conhecimento deste problema. Além disso,

4,72% dos utentes referem já terem passado por um episódio de infecção bacteriana em que se provou o desenvolvimento de resistência ao antibiótico prescrito. Cerca de 59,43% dos inquiridos nunca tiveram uma infecção bacteriana em que se pudesse desconfiar de desenvolvimento de resistências a um antibiótico, e 35,85% dos inquiridos desconhecem. Nestas questões, foi perceptível que alguns doentes não sabiam exactamente do que se tratava o desenvolvimento de resistências a um antibiótico, uma vez que alguns inquiridos concordavam com a possibilidade de existir desenvolvimento de resistências, mas quando se colocava a questão de já terem passado por um episódio de desenvolvimento de resistências a um antibiótico demonstravam não terem muita noção do que exactamente ocorre.

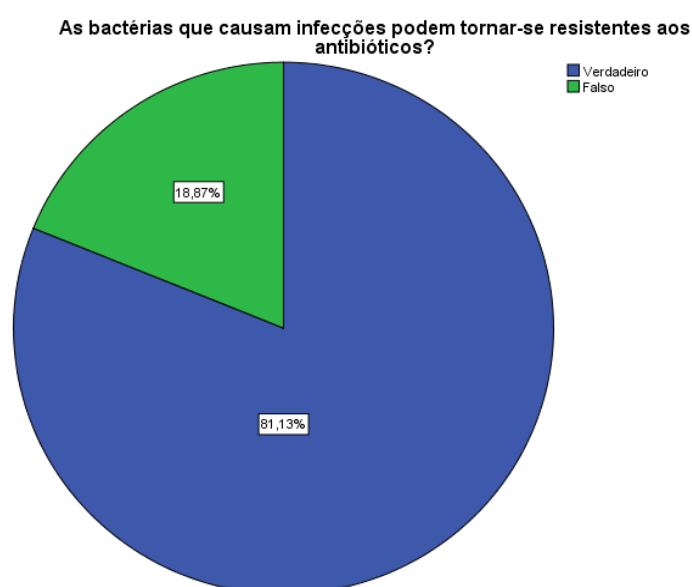


Fig. 15 – As bactérias e o desenvolvimento de resistências aos antibióticos

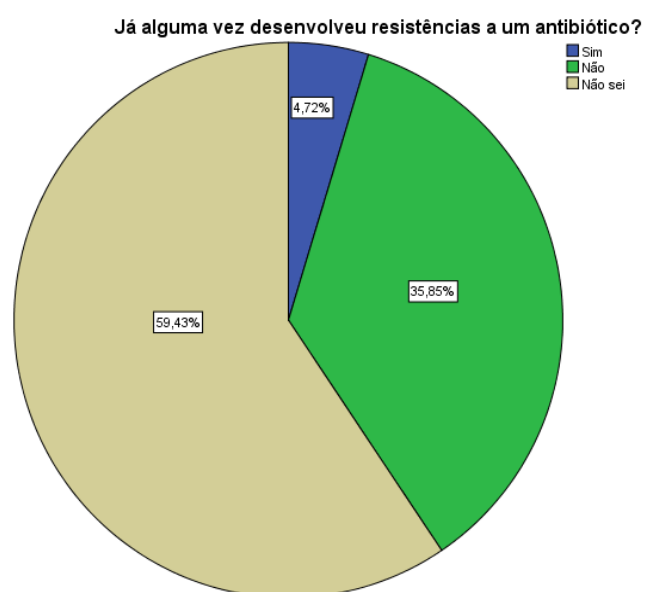


Fig. 16 – Episódio de desenvolvimento de resistências a um antibiótico nos utentes entrevistados

Também é possível averiguar que quando o utente se encontra a tomar antibiótico e não se sente melhor, normalmente opta por consultar o médico (73,58%) e 13,21% consultam o farmacêutico. No entanto, uma pequena percentagem não faz nada (10,38%) ou deixa de tomar o antibiótico (2,83%).

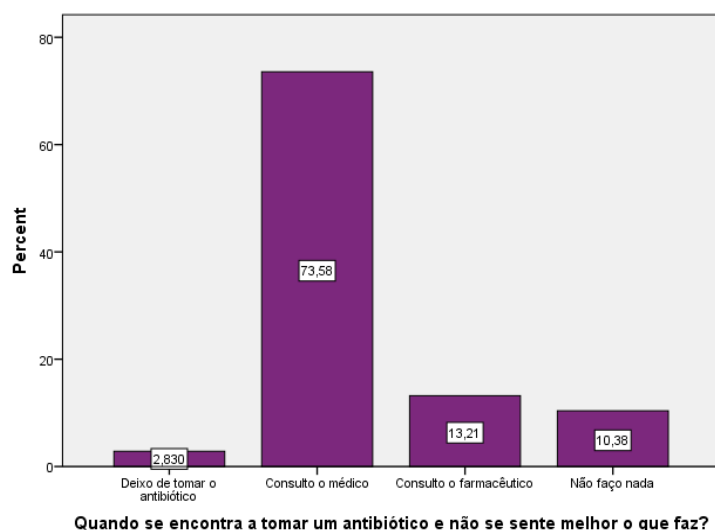


Fig. 17 – Comportamento do inquirido quando não apresenta melhoras no tratamento com antibiótico

A análise descritiva permite emitir hipóteses acerca do comportamento das populações de onde se adquirem os dados. Para se verificar se existe ou não relação entre duas variáveis, a hipótese a ensaiar será a hipótese da independência ou da não existência de associação. Assim, para relacionar duas variáveis nominais recorre-se à construção de tabelas de contingência e utilização do teste do Qui-quadrado.^[47] Neste trabalho, o estudo da relação de variáveis teve como objectivo identificar factores que possam ter influência no consumo de antibióticos e conhecimentos dos utentes.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 6, não existe associação entre as variáveis sexo, número de vezes que o doente tomou antibiótico, conhecimento se as bactérias causam frequentemente gripes e constipações, razão para tomar antibióticos, e conhecimento sobre as bactérias poderem tornar-se resistentes aos antibióticos com a variável sobre o conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos. No entanto, verificou-se a existência de relação entre o conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos e as variáveis sócio-demográficas grupo etário ($p\text{-value} = 0,001$) e nível de escolaridade ($p\text{-value} = 0,004$). Verificou-se que o grupo etário entre os 31 e 50 anos e os inquiridos com o ensino secundário e superior são aqueles que têm maior conhecimento sobre o tipo de infecções combatidas pelos antibióticos. Além disso, a maioria dos inquiridos que responderam “não sei” a esta questão têm mais de 66 anos e não têm escolaridade ou têm o 1º ciclo.

O destino dado pelos inquiridos às sobras de antibiótico está relacionado com as variáveis grupo etário ($p\text{-value} = 0,022$) e nível de escolaridade ($p\text{-value} = 0,046$). Apesar do esperado, verificou-se uma maior tendência nos inquiridos com mais de 66 anos para depositarem as sobras de antibióticos no contentor Valormed da sua

farmácia. O facto dos doentes se esquecerem de algumas tomas de antibiótico durante o tratamento gera sobras, pelo que está igualmente relacionado com a variável destino das sobras ($p\text{-value} = 0,070$).

Também se encontrou associação entre as diversas razões para tomar antibiótico e o conhecimento se as bactérias causam frequentemente gripes e constipações ($p\text{-value} = 0,020$).

Contudo, não se verificou associação entre parar de tomar antibiótico a meio do tratamento e o desenvolvimento de resistências. Este facto pode estar relacionado com a alta frequência (35,85%) de respostas dos doentes como não sabendo se já alguma vez desenvolveram resistências a um antibiótico.

Tabela 6 – Relação entre variáveis de acordo com o teste do Qui-quadrado (variáveis associadas para um nível de significância de 5% ($p\text{-value} < 0,05$))

Variáveis	Teste Qui-quadrado <i>p-value</i>
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Sexo do doente	0,069
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Grupo etário	0,001
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Nível de escolaridade	0,004
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Número de vezes que o doente tomou antibiótico	0,888
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Conhecimento se as bactérias causam frequentemente gripes e constipações	0,226
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Razão para tomar antibióticos	0,195
Conhecimento do tipo de infecções combatidas por antibióticos & Conhecimento sobre as bactérias poderem tornar-se resistentes aos antibióticos	0,296
Parar de tomar antibiótico a meio do tratamento & Desenvolvimento de resistências	0,661
Esquecimento de tomas no tratamento & Desenvolvimento de resistências	0,469
Destino de sobras de antibiótico & Desenvolvimento de resistências	0,162
Destino de sobras de antibiótico & Esquecimento de tomas no tratamento	0,070
Destino de sobras de antibiótico & Parar de tomar antibiótico a meio do tratamento	0,397
Destino de sobras de antibiótico & Grupo etário	0,022
Destino de sobras de antibiótico & Sexo do doente	0,462
Destino de sobras de antibiótico & Nível de escolaridade	0,046
Razão para tomar antibióticos & Conhecimento se as bactérias causam frequentemente gripes e constipações	0,020
Razão para tomar antibióticos & Esquecimento de tomas no tratamento	0,580
Tomar mais quantidade de antibiótico que a indicada & desenvolvimento de resistências	0,872
Nível de adesão ao tratamento & Sexo	0,394
Nível de adesão ao tratamento & Grupo etário	0,015
Nível de adesão ao tratamento & Nível de escolaridade	0,219

A escala de Morisky avalia as atitudes do doente em relação ao tratamento medicamentoso, classificando como não aderentes os doentes que respondem não às quatro questões que compõem a escala, como apresentado na tabela 7. De acordo com esta escala, as duas primeiras questões podem classificar-se como sendo do tipo não-intencional, e a terceira e quarta questões como sendo do tipo intencional. ^[50]

Dependendo do número de respostas positivas do doente às questões (ver anexo 13) a escala classifica a adesão em alta, média ou baixa. ^[50] Deste modo, determinou-se que 14,2% dos inquiridos têm um nível de adesão baixo, 56,6% um nível de adesão médio e 29,2% um nível de adesão alto. Contudo, as questões demonstradas na tabela 7 não foram aplicadas sobre um episódio específico de tratamento com antibiótico, mas sim no geral tendo por base as lembranças de várias situações em que os inquiridos tomaram antibióticos, pelo que não se sabe se foi no mesmo tratamento que o doente cometeu mais de um erro farmacológico.

Tabela 7 – Frequência de inquiridos que respondem à Escala de Morisky (n=106)

Questões da Escala de Morisky	Nº Questão do Inquérito	Sim (%)	Não (%)
Esquece de tomar o antibiótico	10	17,92	50
Descuida o horário das tomas	10	32,08	50
Para de tomar quando se sente melhor	11	30,19	69,81
Aumentou a quantidade quando não sente melhoras	12	4,72	95,28

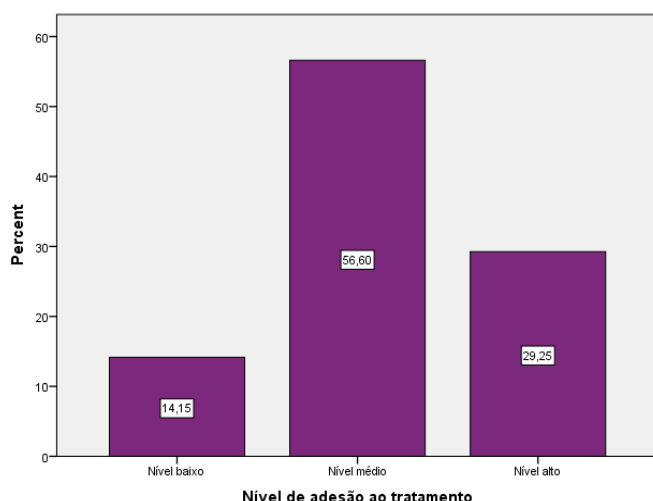


Fig. 18 – Representação gráfica do nível de adesão dos inquiridos ao tratamento com antibiótico

Pela aplicação da escala de Morisky, os principais motivos da não-adesão à terapêutica antibiótica parecem estar relacionados com tomar fora de horas e parar de tomar quando os doentes se sentem melhores. Além disso, verificou-se existir associação entre o nível de adesão ao tratamento e o grupo etário ($p\text{-value} = 0,015$),

sendo que o nível de adesão médio e alto está mais associado aos inquiridos com mais de 66 anos, e o nível de adesão baixo ao grupo etário entre os 31 e 50 anos.

Os resultados deste estudo, relativamente ao conhecimento dos doentes sobre os antibióticos, no que diz respeito à sua finalidade terapêutica, consumo de forma correcta e conhecimento da existência de resistências bacterianas aos antibióticos, são coerentes com resultados de outros estudos sobre esta temática. Segundo estudos similares, uma alta proporção de inquiridos concordam que as bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos, e que os entrevistados mostram alguma confusão em torno dos termos “vírus” e “bactérias” e o significado destes relativamente à prescrição de antibióticos.^[42] Também de acordo com outros estudos, existe uma falta de conhecimento dos utentes sobre as consequências do uso incorrecto de antibióticos^[38] e sobre a crença de que os antibióticos tratam a maioria das gripes e constipações.^[41]

6.5 - Conclusões

Estudos sociológicos destacam que uma multiplicidade de factores influenciam o comportamento humano, sendo a percepção do risco um elemento determinante para a mudança de atitudes. Assim, é importante alertar as populações e os profissionais de saúde para as consequências dos comportamentos de risco, associados à frequência do consumo de antibióticos e à sua utilização em situações terapêuticas inadequadas e de formas incorrectas.^[47]

Concluiu-se que uma grande percentagem dos inquiridos não sabe para que efeito toma os antibióticos. A principal razão apontada para a toma destes fármacos é o tratamento de inflamações da garganta. No entanto, há quem tome e associe antibióticos à cura de gripes ou de constipações. A maioria dos inquiridos afirmam que tomam os antibióticos até ao fim. No entanto, 30,19% dos inquiridos não tem este comportamento, o que leva a que o tratamento não seja realizado de forma correcta, proporcionando condições favoráveis para o desenvolvimento de bactérias resistentes a estes fármacos.

O consumo incorrecto de antibióticos é condicionando principalmente pela utilização de antibióticos em infecções de etiologia não bacteriana, incumprimento dos horários das tomas, incumprimento da duração total do tratamento, erros de armazenamento e eliminação dos resíduos dos antibióticos em meio domiciliário.^[19] O seu uso racional está associado a benefícios para o doente individual e para a comunidade,

nomeadamente melhoria dos resultados assistenciais, diminuição das resistências e controlo dos custos.^[21]

O veículo de promoção da saúde utilizado neste estudo foi a entrega de folhetos aos utentes após responderem ao inquérito, com o intuito de divulgar e explicar a problemática actual das resistências aos antibióticos e o papel da sociedade na sua contenção. O objectivo desta intervenção foi alcançado, na medida em que foi visível o interesse dos inquiridos em esclarecerem duvidas após a realização do inquérito.

Em suma, cometem-se incorrecções na utilização dos antibióticos, sobretudo pelo uso inadequado. No entanto, os resultados mostram que apesar de alguns inquiridos não terem conhecimentos suficientes sobre os antibióticos, a grande maioria segue a rigor todas as recomendações do seu médico.

A modificação dos comportamentos é lenta e obriga a uma grande consistência nas mensagens e ao reforço da colaboração entre médicos e farmacêuticos.^[19] O conhecimento do modo de consumo de antibióticos em pequenas áreas geográficas permite auxiliar os profissionais de saúde que nelas trabalham a melhorar a sua utilização e administração diária.^[47] Deste modo, espera-se que futuros trabalhos, relacionados com este problema de saúde pública, apostem na prevenção e educação para a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Moreira L. Princípios para uso racional de antimicrobianos. Revista da AMRIGS, 2004; 48(2):73-152.
- 2 - Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 10 ed., Rio de Janeiro, MacGraw Hill, 2003
- 3 - Murray RP, Rosenthal SK, Fauer M. Microbiologia médica: Antibióticos (Cap. 20, 21). 5 ed. Madrid: Elsevier, 2007: 203-212.
- 4 - Rodríguez A, Ortega M, Garzón L, et al. Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. Revista Panam Salud Publica 2011; 30(6):627-33.
- 5 - Duarte A. Resistência aos antibióticos – um problema de saúde pública. Mundo Farmacêutico 2005; 16(5): 72-77.
- 6 - Tavares W. Problem gram positive bacteria: resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Brasil, 2000; 33(3):281-301.
- 7 - Silveira G, Nome F, Gessar J, et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Química Nova 2006; 29(4):844-855.
- 8 - Dias M, Monteiro M, Menezes M. Antibiotics and bacterial resistance, old issues, new challenges. Clínica farmacológica. Lisboa: Hospital Cuf Descobertas, 2010.
- 9 - Junior M, Ferreira E, Conceição G. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): um Importante Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. Revista News Lab. 63 ed., 2004.
- 10 - Libros Virtuales IntraMed. Generalizades de Antibioticos [Web Page] Available at http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_50.pdf. (Accessed 22 March 2012).
- 11 - Lopes H. Antibiotics, resistance and a new action mechanisms. Revista Panam Infectol. 2009; 11(2):67-68.
- 12 - Infarmed. Prontuário Terapêutico 10. 9 ed. Lisboa: Infarmed, 2011.

- 13 - European Surveillance of Antimicrobial Consumption. [Web Page] Available at http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50255 (Accessed 22 March 2012).
- 14 - Sánchez J. Resistência a antibióticos. Revista Latinoan Microbiol. México, 2006; 48(2): 105-112.
- 15 - Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?- Uso racional dos medicamentos. Brasília, 2004; 1(4).
- 16 - Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Revista Panam Salud Publica. 2011; 30(6):580-5.
- 17 - Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção das resistências aos antimicrobianos - Lisboa: Ministério da Saúde, 2009.
- 18 - Teixeira I. Consumo de Antimicrobianos em Portugal - Dia Europeu dos Antibióticos [Web Page]. Available at http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCA_DO/OBSERVATORIO/Programa_Nacional_Prevencao_Resistencias/IT-MedAntimicrobianos_20081118.pdf (Accessed 20 February 2012).
- 19 - Medicina e Saúde. Uso racional dos antibióticos [Web Page]. Available at <http://www.g-sat.net/medico-1342/uso-racional-dos-antibioticos-31693.html> (Accessed 1 June 2012).
- 20 - European Antimicrobial Resistance Surveillance System. [Web Page] Available at http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/pt_pt/home / EARSS (Accessed 22 March 2012).
- 21 - Direcção-Geral da Saúde. Orientação nº 029/2011: Princípios gerais de antibioterapia, 2011.
- 22 - Bila D, Dezolti M. Fármacos no Meio Ambiente. Quim. Nova. Rio de Janeiro, 2003; 26(4):523-530.
- 23 - Ministério da Saúde. Despacho nº 20729/2008. Diário da República: 2ª série, nº152, 7 de Agosto de 2008.

- 24 - Comunicação da Comissão relativa a uma estratégia de luta contra a resistência antimicrobiana. Comissão das Comunidades Europeias, Bruxelas, 2001.
- 25 - Periago M. Antimicrobial resistance: a risk factor for infectious diseases. Revista Panam Salud Publica 2011; 30(6):509-10.
- 26 - DGS. Campanha Preserve os Antibióticos, 2011. [Web Page] Available at <http://www.dgs.pt/ms/8/pagina.aspx?codigoms=5521&back=1&codigono=001100150040AAAAAAAAAAAA> (Accessed 22 March 2012).
- 27 - Direcção-Geral da Saúde. Orientação nº 028/2011: Comissões de Antimicrobianos, 2011.
- 28 - Iglesias P, Santos H. Manual de dispensação clínica. Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona, 2009.
- 29 - Gurgel T, Carvalho W. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. Latin American Journal of Pharmacy. Brasil, 2008; 27(1): 118-23.
- 30 - Feitosa F. O papel do farmacêutico no controle do uso racional de antibióticos. Curso de especialização em assistência farmacêutica, Crato-Ceará, 2006.
- 31 - Sequeira M. Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. Coimbra, 2004; 14(1):45-68.
- 32 - Weller T, Jamieson C. The expanding role of the antibiotic pharmacist. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 54(2): 295-98
- 33 - Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60(1):173-76
- 34 - Mackenzie F. Pharmacists have a role to play in fighting antibiotic resistance in hospitals. EJHP Practice. 2006; 12(2).
- 35 - Harrison TR, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. McGraw-Hill Inc., ed. B.E. Wilsom J, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, Root R., 1991.
- 36 - Pádua A, Alvares F, Martinez J. Failure Respiratory. Medicina Ribeirão Preto. Brasil:2003; 36:205-213.

- 37 - George R, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults; 4 ed., 1999.
- 38 - Azevedo M, Pinheiro C, Yaphe J, et al. Portuguese student's knowledge of antibiotics: a cross-sectional study of secondary school and university students in Braga. BMC Public Health. Braga, 2009; 9:359.
- 39 - Cals JWL, Boumans D, Lardinois R, et al. Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study. British Journal of General Practice 2007; 57(545):942-47.
- 40 - Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg C, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe?. BMC Health Services Research 2008; 8:123.
- 41 - McNulty C, Boyle P, Nichols T, et al. Don't wear me out – the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 59: 727-738.
- 42 - Malin A, Aso V, Johanna B, et al. A Survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Sweden, 2010.
- 43 - Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Revista Panam Salud Publica 2011; 30(6):580-5.
- 44 - Nicolini P, Nascimento J, Greco K, Menezes F. Factors related to prescriptions of antibiotics in a public pharmacy in the Western region of the city of São Paulo. Ciência e Saúde Coletiva 2008; 13:689-696.
- 45 - Kotler P, Armstrong G. Princípios de marketing. Rio de Janeiro: Prentice-Hall, 1991.
- 46 - Portugal. Instituto Nacional de Estatística – Censos 2001: XIV Recenseamento Geral da População. Lisboa: INE, 2001.

- 47 - Ribeiro M, Pinto I, Pedrosa C. Comportamento da população do concelho de Vizela no consumo de antibióticos. Revista portuguesa de saúde publica 2009; 27(2):57-70.
- 48 - CDC. Antibiotics Quiz 2010 [Web Page]. Available at <http://www.cdc.gov/getsmart/resources/quiz.html> (Accessed 22 March 2012).
- 49 - Fernandes R, et al. Patient Non-Adherence to Antibiotics for Acute Infectious Diseases: *other reasons than lack of knowledge?*. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology, 2010
- 50 - Pechère J, Hughes D, Kardas P, et al. Non-compliance with antibiotics therapy for acute community infections: a global survey. International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 29:245-53.
- 51 - Health Protection Agency, 2012. Guidelines HPA. [Web Page] Available at http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/primary_care_guidance/Antibiotic_guide.pdf (Accessed 1 June 2012).
- 52 - European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net Database, 2011 [Web Page]. Available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx> (Accessed 20 February 2012).
- 53 - ANF. Folheto iSaude Antibióticos – saber usar [Web Page]. Available at <http://www.anf.pt/images/stories/temp2011/noticias/antibiticossaberusar.pdf> (Accessed 10 April 2012).

ANEXOS

Anexo 1 – Mecanismo básico de acção dos antibióticos ^[1]

Antibiótico	Mecanismo de Acção
Inibição da síntese da parede celular	
Penicilina	União às proteínas fixadoras de penicilina e enzimas responsáveis pela síntese de peptidoglicanos
Cefalosporina	
Cefamicina	
Carbopenemes	
Monobactams	
Inibidor de β -lactamases β -lactâmico	União a β -lactamase e evita a inactivação enzimática do β -lactâmico
Vancomicina	Inibe a elongação da cadeia de peptidoglicanos
Isoniazida	Inibe a síntese de ácido micólico
Etionamida	
Etambutol	Inibe a síntese de arabinogalactano
Cicloserina	Inibe a elongação da cadeia de peptidoglicanos
Polimixina	Inibe a membrana bacteriana
Bacitracina	Inibe a membrana citoplasmática bacteriana e transporta precursores de peptidoglicanos
Inibição da síntese de proteínas	
Aminoglicosídeo	Provoca a libertação prematura de cadeias de péptidos no ribossoma 30S
Tetraciclina	Bloqueia a elongação polipeptídica no ribossoma 30S
Oxazolidona	Bloqueia o início da síntese proteica no ribossoma 50S
Macrólido	Bloqueia a elongação polipeptídica no ribossoma 50S
Clindamicina	
Estreptograminas	Impede a elongação das cadeias peptídicas e provoca a libertação prematura das cadeias peptídicas por parte do ribossoma
Inibição da síntese de ácidos nucleicos	
Quinolona	União à subunidade DNA girase
Rifampicina	Bloqueia a transcrição ligando-se à RNA-polimerase dependente de DNA
Rifabutina	
Metronidazol	Quebra do DNA bacteriano (seu metabolito citotóxico)
Antimetabolitos	
Sulfonamidas	Inibe a dihidropteroato sintetase e bloqueia a síntese de ácido fólico
Dapsona	Inibe a dihidropteroato sintetase
Trimetoprim	Inibe a dihidrofolato reductase e bloqueia a síntese de ácido fólico

Anexo 2 – Espectro de actividade dos antibióticos ^[1]

Antibióticos	Espectro de actividade
Penicilinas	
Penicilinas naturais (benzilpenicilina, penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V)	Activo contra todos os estreptococos β -hemolíticos e maioria de outros estreptococos; actividade limitada frente a estafilococo; activo contra meningococo e maioria dos anaeróbios gram (+); pobre actividade contra bacilos gram (-) aeróbios.
Penicilinas resistentes a penicilinases: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina	Similar às penicilinas naturais, excepto os que têm maior actividade contra estafilococos
Penicilinas de amplo espectro: aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina); ureidopenicilina (piperacilina)	Actividade contra cocos gram (+) equivalente à das penicilinas; activas contra alguns bacilos gram (-), sendo a piperacilina a mais activa
β -lactâmico com inibidor de β -lactamases (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulânico, ticarcilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam)	Actividade similar aos β -lactâmicos e menor actividade contra os estafilococos produtores de β -lactamase e alguns bacilos gram (-); não inibe todas as β -lactamases; a mais activa é a piperacilina/tazobactam
Cefalosporinas e Cefamicinas	
De espectro reduzido (cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina)	Actividade equivalente a oxacilina contra bactérias gram (+); alguma actividade contra gram (-) (p.ex. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus mirabilis</i>)
Cefalosporinas de amplo espectro (cefaclor, cefuroxima)	Actividade equivalente a oxacilina contra bactérias gram (+); melhor actividade contra gram (-), que inclui <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> e algumas espécies de <i>Proteus</i>
Cefamicinas de amplo espectro (cefotetan, cefoxitina)	Actividade similar a cefalosporinas de amplo espectro, mas menos susceptível a β -lactamases
De amplo espectro (cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima)	Actividade equivalente a oxacilina contra bactérias gram (+); melhor actividade contra gram (-), que inclui a <i>Pseudomonas</i>
De máximo espectro (cefepima, cefpiroma)	Actividade equivalente a oxacilina contra bactérias gram (+); melhor actividade contra gram (-)
Outros antibióticos β-lactâmicos	
Carbapenemes (Imipenem, meropenem, ertapenem)	Antibióticos de amplo espectro activos contra a maioria de bactérias gram (+) e gram (-) aeróbias e anaeróbias, excepto estafilococo resistente a oxacilina, a maioria de <i>Enterococcus faecium</i> e alguns bacilos gram (-) (p.ex. algumas espécies de <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> e <i>Pseudomonas</i>)
Monobactamos (aztreonam)	Activo contra determinados bacilos gram (-) aeróbios, mas inactivo contra anaeróbios ou cocos gram (+)
Aminoglicosídeos	
Aminoglicosídeos (estreptomocina,	Principalmente utilizados para tratar infecções por

canamicina, gentamicina, tobramicina, amicacina)	bacilos gram (-); canamicina tem actividade limitada; tobramicina é ligeiramente mais activa que gentamicina contra <i>Pseudomonas</i> ; amicacina é a mais activa; estreptomina e gentamicina utilizam-se em associação com antibióticos que actuam sobre a parede celular para tratar infecções por enterococos; estreptomina é mais activa contra micobactérias e alguns bacilos gram (-).
Aminociclitol	Activa contra <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Macrólidos, Lincosamida e Tetraciclina	
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina)	Antibióticos de amplo espectro activos contra bactérias gram (+) e algumas gram (-), <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Treponema</i> e <i>Rickettsia</i> ; claritromicina e azitromicina são activas contra algumas micobactérias
Lincosamida (clindamicina)	Amplo espectro de actividade contra cocos gram (+) e anaeróbios
Tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Antibióticos de amplo espectro com actividade similar aos macrólidos
Quinolonas	
Espectro reduzido (ácido nalidixico)	Activos contra alguns bacilos gram (-); sem actividade contra gram (+)
Amplo espectro (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina)	Antibióticos de amplo espectro com actividade sobre bactérias gram (+) e gram (-)
Espectro ampliado (gatifloxacina, grepafloxacina, cinafloxacina, moxifloxacina)	Antibióticos de amplo espectro com menor actividade contra bactérias gram (+) (sobretudo estreptococos e enterococos) do que as quinolonas de gerações anteriores; actividade contra bacilos gram (-) similar à da ciprofloxacina e outras quinolonas similares

Anexo 3 – Princípios que o clínico deve seguir na selecção de um antibiótico
(Adaptado de [1, 31])

O uso dos antibióticos deve seguir alguns princípios, sistematizados numa sequência de perguntas por Reese e colaboradores:

1. Com base nos achados clínicos, está indicado um antibiótico?

Se existe infecção bacteriana evidente, esta é localizada ou apresenta sintomas de repercussão clínica ou de gravidade (febre, adenopatias, prostração, bacteremia)? Os sinais e sintomas sugerem infecção bacteriana provável ou infecção viral? Considerar a urgência da situação para início de antibiótico empírico: infecções localizadas, como pneumonia, infecção do trato urinário e biliar, sinais de sepsis, doente leucopénico febril, possibilidade de endocardite aguda, meningite bacteriana, celulite necrotizante aguda.

2. Foram obtidas amostras apropriadas para bacterioscopia e cultura antes de iniciar antibacteriano empírico?

Amostras de sangue, secreções nasais, urina, fluidos corporais, exsudados devem ser colectadas; realizar culturas para aeróbios e anaeróbios.

3. Qual o microrganismo mais provável?

Considerar características epidemiológicas: infecção adquirida na comunidade ou em hospital, uso prévio de antimicrobianos, culturas prévias. Considerar achados locais (geniturinários, pulmonares, pele, tracto biliar), idade e gravidade da doença.

4. Qual o melhor agente antibacteriano para este doente?

Considerando o microrganismo identificado ou presumido, qual a primeira escolha segundo a eficácia microbiológica *in vitro* e confirmada em ensaios clínicos? Pode ser usado neste doente, considerando alergia, penetração no local da infecção, efeitos adversos potenciais, contra-indicações, comodidade de uso, custo?

5. É apropriada associação de antibacterianos?

Há necessidade de ampliação do espectro de acção devido à probabilidade de infecção mista? Objectiva aumento da eficácia (sinergismo) ou prevenção de emergência de resistência?

6. Factores do hospedeiro podem modificar a escolha ou o esquema terapêutico?

Gravidez/lactação, função renal, função hepática, imunidade, próteses, factores genéticos.

7. Qual a melhor via?

A via intravenosa é indicada quando é desejável alto nível plasmático (sepsis, meningite), na presença de hipotensão e diabetes, mas deve ser trocada pela via oral logo que o doente apresente melhora clínica, para completar o curso do tratamento.

8. Qual é a dose apropriada?

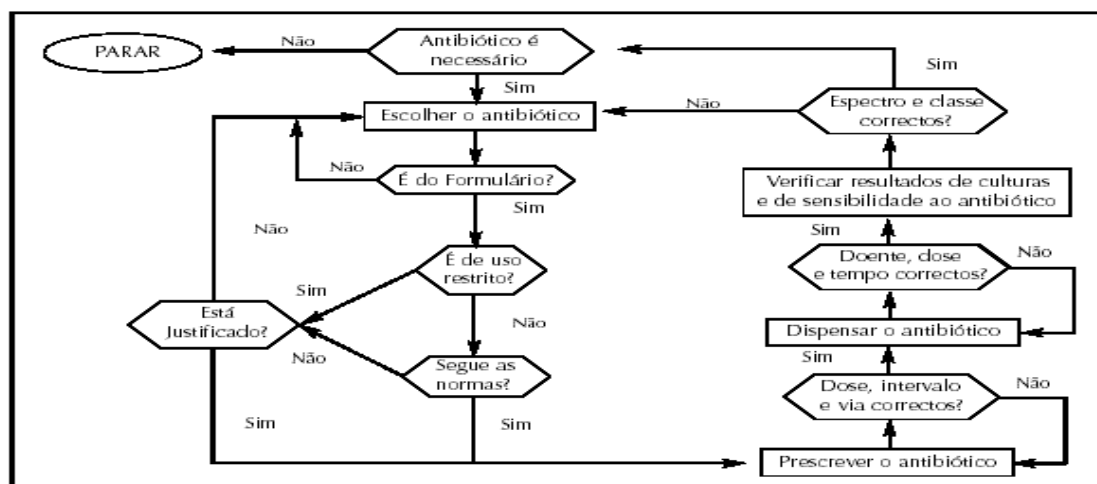
Deve atingir concentração plasmática de pelo menos duas vezes a MIC e considerar a menor dose eficaz, diminuindo efeitos adversos, superinfecção e custo.

9. Deverá ser modificado o esquema inicial após o resultado das culturas?

Substituir por antibacteriano de menor espectro de acordo com antibiograma; se culturas negativas, considerar outros diagnósticos; diferenciar colonização de infecção.

10. Tempo de tratamento: em geral 10 dias; osteomielite e endocardite - 4 semanas; peritonite – 10 a 14 dias; infecção urinária não complicada - 3 dias.

A resposta a essas perguntas favorece o uso racional de antimicrobianos, fundamental para diminuir a pressão selectiva que leva à emergência de resistência, bem como para obtenção de resultado clínico satisfatório e diminuição do custo do tratamento.



Anexo 4 – Recolha e transporte de amostras bacteriológicas para patógenos bacterianos ^[1]

Amostra	Sistema de transporte	Volume de amostra	Outras considerações
Sangue: cultura bacteriana habitual	Frasco de hemocultura em meio com nutrientes	Adultos: 20ml/cultura Crianças: 5-10 ml/cultura Neonatos: 1-2ml/cultura	Deve-se desinfetar a pele com álcool a 70% seguido de iodo a 2%; são recolhidas 2-3 culturas a cada 24 horas a não ser que o doente esteja em choque séptico ou deve-se começar com tratamento antibiótico imediato; a obtenção de amostras deve estar separada por 30-60 minutos; o sangue divide-se em partes iguais nos frascos de meio com nutrientes
Sangue: bactérias intracelulares (p.ex. <i>Brucella</i> , <i>Francisella</i> , género <i>Neisseria</i>)	O mesmo que para hemoculturas habituais; sistema de lise - centrifugação	O mesmo que para hemoculturas habituais	As considerações são as mesmas que para as culturas de sangue habituais; a libertação das bactérias intracelulares pode melhorar a recuperação do microrganismo; o género <i>Neisseria</i> é inibido por alguns anticoagulantes (polianetosulfonato sódico)
Sangue: género <i>Leptospira</i>	Tubo estéril de heparina	1-5ml	A amostra é útil apenas durante a primeira semana de infecção; depois deve-se cultivar urina
Líquido cefalorraquidiano	Tubo estéril com tampa de rosca	Cultura de bactérias: 1-5ml Cultura de micobactérias: tanto volume quanto o possível	As amostras devem ser recolhidas de forma asséptica e entregues imediatamente ao laboratório; não se deve expor ao calor nem refrigeração
Outros líquidos normalmente estéreis (p.ex. peritoneal, pleural, sinovial, pericárdico)	Pequenos volumes: tubos estéreis de rosca; Grandes volumes: frascos de cultura de sangue com nutrientes	Tanto volume quanto o possível	As amostras são recolhidas com uma agulha e uma seringa; não se deve injectar ar no frasco de cultura por inibir o crescimento dos anaeróbios
Cateter	Tubo de rosca estéril ou frasco estéril	N/A	O local de entrada deve ser desinfetado com álcool; o cateter deve ser manipulado de modo asséptico ao chegar a amostra ao laboratório; deve-se esfregar o cateter sobre uma placa de agar de sangue
Respiratória: faringe	Imersão em meio de transporte	N/A	Recolhe-se o exsudado da amostra; deve-se evitar o contacto com a saliva por poder inibir a recuperação de estreptococos do grupo A
Respiratória: epiglote	Colheita de sangue para hemoculturas	O mesmo que para hemoculturas	A tomada de amostras na epiglote pode precipitar o encerramento completo da via aérea; deve-se recolher hemoculturas para diagnóstico específico
Respiratória: seios	Tubo anaeróbio estéril	1-5ml	As amostras devem ser recolhidas com agulha e seringa; a cultura da

			nasofaringe e orofaringe não têm valor; as amostras devem-se cultivar para bactérias aeróbias e anaeróbias
Respiratória: vias inferiores	Frasco estéril com tampa de rosca; tubo ou frasco anaeróbio só para as amostras recolhidas, evitando a flora do tracto respiratório superior	1-2ml	Com expectoração: se possível o doente lava a boca com água antes da recolha da amostra; o doente deve respirar profundamente e expectorar as secreções das vias respiratórias inferiores directamente num frasco estéril; deve-se evitar a contaminação com saliva. Amostras de broncoscopia: os anestésicos podem inibir o crescimento bacteriano, pelo que as amostras devem ser processadas de imediato; se se usar um broncoscopio protegido, pode-se realizar culturas para anaeróbios. Aspirado pulmonar directo: as amostras podem-se processar para cultura de bactérias aeróbias e anaeróbias
Ouvido	Seringa com tampa, sem agulha; tubos estéreis com tampa de rosca	Volume que se recolher	As amostras devem ser aspiradas com uma seringa; a cultura do ouvido externo não tem valor preditivo para a otite média
Olho	Inoculação das placas no leito (selar e transportar ao laboratório de imediato)	Volume que se recolher	Para as infecções na superfície do olho, as amostras são recolhidas por raspagem da córnea; para as infecções profundas realiza-se aspiração do humor vítreo ou aquoso; todas as amostras devem ser introduzidas num meio adequado ao serem recolhidas; o atraso provocará a perda significativa de microrganismos
Exsudados (transudados, drenagens, úlceras)	Imersão em meio de transporte; aspirado em tubos estéreis com tampa de rosca	Bactérias: 1-5ml Micobactérias: 3-5ml	Deve-se evitar a contaminação com a superfície; as amostras são geralmente inadequadas para a cultura de anaeróbios
Feridas (abcessos, pus)	Aspirado em tubos estéreis com tampa de rosca ou num tubo ou frasco estéril para anaeróbios	1-5 medida pus	As amostras devem-se obter com agulha e seringa estéreis; utiliza-se a cureta para tomar amostras na base da ferida
Urina: porção média da micção	Frasco estéril	Bactérias: 1ml Micobactérias: >10ml	Deve-se evitar a contaminação da amostra com bactérias da uretra ou da vagina; desperdiça-se a primeira porção da micção; os microrganismos podem crescer muito rapidamente na urina, pelo que as amostras devem ser transportadas de imediato ao laboratório; conservação com um bacteriostático ou refrigeração
Urina: cateterizada	Frasco estéril	Bactérias: 1ml Micobactérias: >10ml	A cateterização não se recomenda para as culturas habituais (risco de induzir infecção); a primeira porção recolhida de

			urina está contaminada por bactérias uretrais pelo que se deve desperdiçar; as amostras devem ser transportadas de imediato ao laboratório
Urina: aspirado suprapúbico	Tubo ou frasco estéril para anaeróbios	Bactérias: 1ml Micobactérias: >10ml	É uma amostra invasiva, pelo que se evitam as bactérias uretrais; é o único método válido disponível para recolher amostras para culturas de anaeróbios; também é útil como meio de obter amostras em crianças ou adultos que não são capazes de recolher amostras sem contaminação
Genitais	Cotonete especialmente desenhado para sondas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Chlamydia</i>	N/A	Deve-se tomar amostras da área de inflamação e do exsudado
Fezes	Frasco estéril com tampa de rosca	N/A	É necessário o transporte rápido ao laboratório para evitar a produção de ácido pelas bactérias fecais; não é adequado à cultura de anaeróbios

Anexo 5 – Síntese de recomendações para terapêutica antibiótica empírica
adoptadas pelo Hospital CUF Descobertas ^[8, 51]

	Comentários		AB 1ª linha	Dose	Duração
Infecções Tracto Respiratório Superior					
FARINGITE AMIGDALITE	A presença de 3/4 critérios (febre, exsudados, amigdalinos purulentos, adenopatias cervicais anteriores dolorosas, ausência de tosse) pode indicar vantagem em AB(A ⁺). Quando pela clínica não for possível excluir ou afirmar a presença do Streptococos, pedir teste rápido de antígenos.				
Vírus <i>S. pyogenes</i> (5-15%)	1ª linha	Penincilina G benzatínica	1200000U IM dose única	1 dia	
		Amoxicilina	500mg 2-4xs/dia/ 1g 2xs/dia	7-13 dias	
	Se alergia a penicilina	Eritromicina	250mg 4xs/dia -500mg 2xs/dia		
OTITE MÉDIA AGUDA	Início súbito e agudo de sinais inflamatórios de OM. AINE/paracetamol são medidas sintomáticas de 1ª linha (A ⁻). Os AB não reduzem a dor nas primeiras 24h, o risco de recaídas ou surdez (A ⁻).				
Pneumococos (40%) <i>H. influenzae</i> (27%) <i>M. catarhalis</i> (10%) Vírus	1ª linha	Amoxicilina	600mg-1g 3xs/dia	5 dias	
	2ª linha	Amox/Ac clav	500/125mg 3xs/dia		
		Cefuroxima	250-500mg 2xs/dia		
	Se alergia a penicilina	Claritromicina	500mg 2xs/dia	3 dias	
		Azitromicina	500mg 1x/dia		
RINOSINUSITE AGUDA	60% resolve-se sem AB (A ⁺). Reservar AB para situações mais graves (B ⁺) ou mais arrastadas (>10 dias). Para os outros, o tratamento sintomático é a 1ª medida.				
Vírus (69%) <i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarhalis</i>	1ª linha	Amoxicilina(A ⁻)	500mg 2xs/dia	7 dias	
		Doxiciclina	200mg início - 100mg 1x/dia		
		Cotrimoxazol	800/150mg 2xs/dia		
	2ª linha	Amox/Ac clav	500/125mg 3xs/dia		
		Cefuroxima	600mg 2xs/dia		
	Se alergia a penicilina	Claritromicina	250-500mg 2xs/dia		
	Azitromicina	500mg 1x/dia	3 dias		
Infecções Tracto Respiratório Inferior					
BRONQUITE AGUDA	Nos indivíduos saudáveis, os AB têm benefícios marginais (A ⁺). O tipo de secreções não indica a causa. Terapêutica sintomática é importante (agonistas β ₂ , corticosteróides sistêmicos).				
Vírus (90%) <i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>	1ª linha	Azitromicina	500mg 1x/dia	3 dias	
		Claritromicina	500mg 2xs/dia	5 dias	
		Doxiciclina	200 1ºdia – 100mg 1x/dia		

EXARCEBAÇÃO AGUDA DPOC	Os AB são mais necessários se existir aumento da dispneia e aumento do volume ou purulência da expectoração habituais (B ⁺)			
Vírus (30%) Bac 30-50% <i>H. influenzae</i> Pneumococos <i>Moraxella</i>	1ª linha	Amoxicilina	500mg – 1g 3xs/dia	5 dias
		Cotrimoxazol	800/160mg 2xs/dia	
		Doxiciclina	200-100 mg 1x/dia	
		Claritromicina	500mg 2xs/dia	
	2ª linha	Amox/Ác clav	500/125 3xs/dia	
PNEUMONIA DA COMUNIDADE (Terapêutica de ambulatório)	Iniciar AB de imediato (B ⁻). Se ausência de resposta clínica em 48h, considerar internamento; adicionar claritromicina de 1ª linha para cobrir <i>Mycoplasma</i> (raro<65A). Em doentes graves procurar factores de risco para <i>Legionella</i> e <i>S.aureus</i> (D).			
<i>S.pneumoniae</i> (30%) <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i> <i>Legionella</i>	1ª linha	Amox/Ác clav ± Claritromicina	500/125mg 3xs/dia ± 500mg 2xs/dia	7 dias
		Doxiciclina	200mg 1x/dia	
		2ª linha / se alergia a penicilina	Levofloxacina	
	Infeções Tracto Urinário			
ITU NÃO COMPLICADA	Usar tira teste para excluir ITU. Testes com nitritos ou leucócitos negativos têm valor preditivo negativo de 96%. Há menos recaídas com cotrimoxazol que com cefalosporinas. A <i>E.coli</i> multiresistente na comunidade está a aumentar, logo deve-se realizar urocultura sempre que o tratamento falha. Estas <i>E.coli</i> são habitualmente sensíveis à nitrofurantoína.			
<i>E.coli</i> (80%)		Cotrimoxazol (B ⁺)/ se Res. Local <20%)	160/800mg 2xs/dia	3 dias(B ⁺)
		Nitrofurantoína Cefradina	50-100mg 4xs/dia 1g 2xs/dia	3-7 dias 3-7 dias 3-7 dias
		Amox/ac. Clav	500/125mg 3xs/dia	
	2ª linha dependente de TSA – (Norfloxacin 400mg 2xs/dia, ciprofloxacina 250mg 2xs/dia)			3 dias
ITU NA Gravidez e no Homem	Colher urocultura.			
	1ª linha	Nitrofurantoína ou Cotrimoxazol	50-100mg 4xs/dia 160/800mg 2xs/dia	7 dias
	2ª linha	Cefradina ou Amox/ac.clav	1g 2xs/dia 500mg 3xs/dia	
PIELONEFRITE AGUDA	Fazer urocultura. 7 dias de ciprofloxacina é equivalente a 14 dias de cotrimoxazol (B ⁻). Ausência de melhoria clínica em 24h indica internamento.			
Gram (–) Enterococos		Ciprofloxacina Amox/ac. clav	500mg 2xs/dia 500/125mg	7 dias (A ⁻) 14 dias

S.aureus		TMP-SXT (se sensível)	3xs/dia 160/800mg 2xs/dia	14 dias
Infeções Urológicas				
	É fundamental simultaneamente tratar o parceiro sexual e recomendar o uso de preservativo.			
URETRITE -Gonocócica -Não gonocócica (Ureaplasma, Mycoplasma, Chlamydia, Trichomonas, VHS)		Ceftriaxone/ Ciprofloxacina/ Norfloxacin + Azitromicina	250mg IM 250mg pó 800mg pó 1g pó	1 dia
PROSTATITE AGUDA BACTERIANA	Semiologia de infecção urinária (disúria, polaquiúria, urgência)+ prostatite (algia pélvica, períneo, pênis, rectal)+ bacteriemia (febre, calafrios, mialgias, artralgias). Sedimento urinário com leucócitos e piócitos. Analgesia de suporte.			
	As quinolonas são mais eficazes e um mês pode evitar a cronicidade.	Ofloxacina Norfloxacin Ciprofloxacina Cotrimoxazol	200mg 2xs/dia 400mg 2xs/dia 500mg 2xs/dia 200mg 2xs/dia	28 dias
Infeções da Pele e Tecidos Moles				
ERISPELA CELULITE	O tratamento tópico e sistémico permitem resultados sobreponíveis (A ⁺). Reservar terapêutica tópica para lesões escassas.			
Streptococcus grupo A S.aureus	1ª linha	Amoxicilina	1g 3xs/dia	7-10 dias
		Cefradina	500mg 4xs/dia	
		Flucloxacilina	500mg 4xs/dia-1g 3xs/dia	
	2ª linha	Amox/Ác clav	500/125mg 4xs/dia	
		Ceftriaxone	1g 1x/dia	
		Ciprofloxacina	750mg 12/12h	
	Se alergia a penicilina	Eritromicina Clamomicina	250-500mg 4xs/dia 150-300mg 4xs/dia	
ÚLCERA DA PERNA Flora polimicrobiana	O AB não aumenta a cicatrização (A ⁺). Cultura e AB indicados quando há sinais inflamatórios locais, exsudado purulento, deterioração da úlcera ou febre.			
		Amox/ac. clav	500 4xs/dia - 875mg 2xs/dia	7 dias, reavaliação
MORDEDURA ANIMAL HUMANA	Desinfecção. Risco de tétano. Profilaxia: ferida perfurante, face, extremidades, tendões, imunodeprimidos, esplenectomizados, idosos, diabéticos. Na mordedura humana verificar risco VIH, VHS; Fazer profilaxia AB.			
	Animal + Humana	Amox/ac. Clav (B ⁻)	500-875mg 2xs/dia	3-5 dias (profilaxia)
	2ª linha	Metronidazol + Doxiciclina	200-400mg 3xs/dia 100mg 2xs/dia	7-10 dias (tratamento)

Infecções Tracto Digestivo				
GASTROENTERITE Vírus <i>Campylobacter</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella spp</i>	Verificar história de viagem, hospitalização, toma de AB, alimentação. Reposição hídrica é essencial. Antibióticos não são habitualmente necessários pois só encurtam a diarreia em 1 a 2 dias e contribuem para RB (B+). Usar AB apenas quando há mau estado geral. Na suspeita de intoxicação alimentar ou <i>C. difficile</i> pedir coprocultura.			
		Cotrimoxazol	160/800mg 2xs/dia	3 dias
DIARREIA DO VIAJANTE Vírus <i>E. coli</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella spp</i>	Limitar a prescrição de AB para viagem a tomar se houver doença em situações de viagem para destinos remotos ou a pessoas em que um quadro de diarreia possa ser grave (ciprofloxacina 500mg – 1 dose). Loperamida 4mg início e depois 2 mg após cada dejectação (Max.16mg/24h).			
	Doença moderada (2-6dej/dia)	Ciprofloxacina	500mg 2xs/dia	3 dias
	Grave (>6dej/dia)	Cotrimoxazol	800/160mg 2xs/dia	

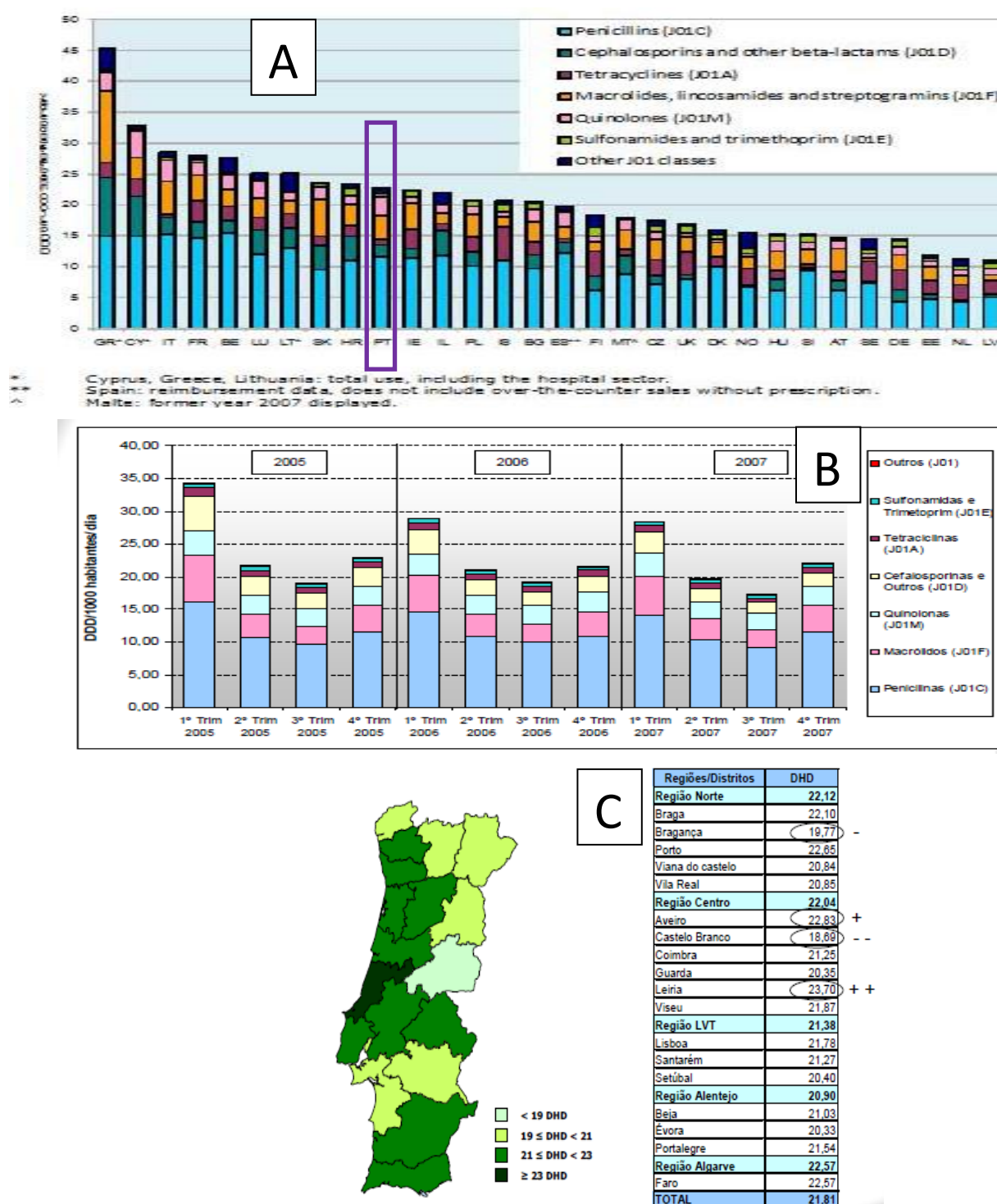
Legenda: Grau de evidência:

- A⁺: boa revisão sistemática recente de estudos;
- A⁻: 1 ou + estudos de qualidade não combinados;
- B⁺: 1 ou + estudos prospectivos;
- B⁻: 1 ou + estudos retrospectivos;
- C: opinião anterior de experts;
- D: opinião informal, outra informação.

Anexo 6 – Mecanismos de resistência bacteriana às principais classes de antibióticos
(Adaptado de [31])

Antibiótico	Mecanismos de resistência bacteriana
β- lactâmicos	1) Produção de β-lactamases originando ácido peniciloico (são inibidores: ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam); 2) Alteração das PBPs reduzindo a afinidade para o antibiótico; 3) Alteração da permeabilidade membrana de gram (-) (acção nas porinas) impedindo o acesso às PBPs; 4) Mecanismo de efluxo associado ao anterior
Glicopeptídeos	1) Modificação do alvo do antibiótico através de genes que codificam a produção de enzimas (carboxipeptidases) que alteram o aminoácido terminal D-ala da cadeia NA-Mur-polipeptídeo (presente em enterococos e estafilococos)
Aminoglicosídeos	1) Inactivação por enzimas (acetilases, nucleosidases e fosforilases) que modificam a estrutura do antibiótico; 2) Alteração da permeabilidade celular e mecanismo de efluxo em bacilos gram (-) (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Macrólidos	1) Produção de enzimas (metilases) que modificam o RNA ribossomal; 2) Inactivação do antibiótico por esterases que hidrolizam o anel lactona; 3) Mecanismo de efluxo (<i>Streptococos</i>)
Cloranfenicol	1) Inactivação por uma enzima (cloranfenicol acetiltransferase) acetiladora do antibiótico; 2) Alterações de permeabilidade em bactérias gram (-)
Tetraciclina	1) Modificações enzimáticas seguidas da eliminação activa do antibiótico para o exterior da bactéria; 2) Modificação do ribossoma
Sulfamidas e Trimetoprim	1) Alteração das enzimas implicadas no metabolismo do ácido fólico
Quinolonas	1) Mutações nos genes das topoisomerasas; 2) Modificação da permeabilidade em bactérias gram (-); 3) Mecanismo de efluxo
Rifampicina	1) Mutação da enzima RNA-polimerase

Anexo 7 – Utilização de antibióticos em Portugal em 2008 e 2007 (Adaptado de [18])



Legenda:

A – Utilização de antibióticos em ambulatório por classes terapêuticas em 2008 (Classificação ATC) http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50255

B – Evolução trimestral e distribuição por classes terapêuticas relativa à utilização de antibióticos a nível de ambulatório em Portugal

C – Distribuição por distrito de Portugal da utilização de antibióticos em 2007

Anexo 8 - Estratégias de Actuação Nacional do Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos ^[17]

Estratégias	2015	2020
Desenvolver o sistema nacional de vigilância epidemiológica dos microrganismos epidemiologicamente relevantes, que garanta a comunicação das resistências detectadas entre as unidades de saúde, através de sistema de alerta rápido	X	
Conhecer, de forma continuada, os consumos de antimicrobianos nas unidades prestadoras de cuidados do Serviço Nacional de Saúde, em articulação com o INFARMED	X	
Sensibilizar o público e os profissionais de saúde para a ameaça que constitui a resistência aos antibióticos e para as medidas disponíveis para o seu controlo	X	X
Estabelecer orientações técnico-normativas para a prescrição de antimicrobianos	X	X
Criar Comissões de Farmácia e Terapêutica / Comissões de Antibióticos em todas as unidades de saúde das redes hospitalar, de cuidados de saúde primários e de cuidados continuados	X	X

Anexo 9 – Inquérito realizado aos utentes da farmácia Campos Gomes^[38,41,42,47-49]**Inquérito sobre conhecimento e hábitos de consumo de antibióticos**

Para reflexão sobre o consumo de antibióticos irá proceder-se à aplicação do seguinte questionário. Sem pretender representar uma avaliação de hábitos individuais, tem como objectivo a reflexão sobre os conhecimentos dos utentes da Farmácia Campos Gomes.

Solicito a sua colaboração, com devolução do questionário preenchido. As respostas são confidenciais.

Coloque uma **CRUZ (X)** na opção que considere correcta.

1- Sexo: A. Masculino ☐ B. Feminino ☐

2 - Idade: ____ anos

3 - Qual o seu nível de Escolaridade?

A. Sem escolaridade	☐	D. 3º ciclo (9ºano)	☐
B. 1ºciclo (4ºano)	☐	E. Secundário	☐
C. 2º ciclo (6ºano)	☐	F. Ensino Superior	☐

4- Quantas vezes na sua vida já tomou antibióticos?

A. Nunca tomei	☐
B. Uma vez	☐
C. Menos de 10 vezes	☐
D. Mais de 10 vezes	☐

Se nunca tomou antibióticos o seu questionário está concluído!

5- Quando tomou antibiótico pela última vez?

A. No último ano	☐
B. Há mais de 1 ano	☐
C. Há mais de 10 anos	☐
D. Não me lembro	☐

6 - Qual foi a razão para no passado tomar antibióticos?

A. Pneumonia	☐	G. Dor de cabeça	☐
B. Bronquite	☐	H. Diarreia	☐
C. Gripe	☐	I. Infecção cutânea	☐
D. Constipação	☐	J. Infecção do tracto urinário	☐
E. Garganta inflamada	☐	K. Outra razão	☐
F. Tosse	☐	L. Não me lembro	☐

7 – Já alguma vez tentou adquirir antibióticos sem receita médica?

A. Sim	☐
B. Não	☐

8- Os antibióticos combatem infecções causadas por:

A. Vírus	☐
B. Bactérias	☐
C. Fungos	☐
D. Vírus e bactérias	☐
E. Não sei	☐

Continua no verso ...

9- As bactérias causam frequentemente gripes e constipações.

A. Verdadeiro	
B. Falso	

10- Já alguma vez se esqueceu de tomar o antibiótico durante o tratamento?

A. Sim e tomei fora da hora prevista	
B. Sim e não tomei	
C. Não	

11 - Quando se sente melhor, a meio do tratamento, pára de tomar o antibiótico?

A. Sim	
B. Não	

12 - Alguma vez tomou mais quantidade de antibiótico do que a indicada pelo seu médico ou farmacêutico?

A. Sim	
B. Não	

13 – O que faz quando sobra antibiótico após conclusão do tratamento?

A. Guardo o resto em casa para voltar a usar noutra situação	
B. Deito no lixo/sanita	
C. Entrego na farmácia para depositar no contentor Valormed	

14 - As bactérias que causam infeções podem tornar-se resistentes aos antibióticos.

A. Verdadeiro	
B. Falso	

15 - Já alguma vez desenvolveu resistências a um antibiótico?

A. Sim	
B. Não	
C. Não sei	

16 - Quando se encontra a tomar um antibiótico e não se sente melhor o que faz?

A. Deixo de tomar o antibiótico	
B. Consulto o médico	
C. Consulto o farmacêutico	
D. Não faço nada	

Obrigado pela sua colaboração!



Anexo 10 – Folheto informativo “Antibióticos - A era das resistências” [5, 53]

Respeitar estas regras é essencial para prevenir a resistência bacteriana e para assegurar que os antibióticos cumprem a sua função.

Os antibióticos nem sempre são o remédio!



A utilização inadequada de antibióticos resulta apenas no desenvolvimento de resistência nas bactérias contra tratamentos futuros.



Com o auxílio desta Farmácia



Respeite sempre os conselhos do seu médico e farmacêutico acerca de quando e como utilizar os antibióticos de forma responsável, de modo a que estes possam conservar a sua eficácia no futuro.

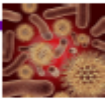


Antibióticos — A era das resistências



Manter a eficácia dos antibióticos é uma responsabilidade de todos!

A ameaça das bactérias



- Os antibióticos são eficazes no tratamento de infeções causadas por bactérias.
- Portugal ocupa os primeiros lugares no que respeita ao consumo global de antibióticos.
- O número de bactérias resistentes aos antibióticos tem vindo a aumentar.

O que é a resistência aos antibióticos?

- As bactérias resistentes sobrevivem na presença do antibiótico e continuam a multiplicar-se, causando uma doença mais prolongada, ou mesmo a morte.
- Estas infeções causadas por bactérias resistentes são habitualmente mais perigosas.



O uso inadequado dos antibióticos

- Usar os antibióticos sem necessidade: constipações e gripes são causadas por vírus contra os quais os antibióticos **NÃO** são eficazes.
 - Nestes casos, não irá melhorar o seu estado clínico tomando antibióticos: não baixam a febre nem melhoram sintomas, como por exemplo o espirro.

Os antibióticos não são eficazes contra gripes ou constipações!

- Usar os antibióticos de forma incorrecta: quando ocorrer
 - falhas de tomas,
 - doses inadequadas,
 - interrupção do tratamento

a quantidade necessária e adequada de antibiótico no organismo não é atingida e as bactérias sobrevivem, podendo tornar-se resistentes.



Como resolver o problema?

- Sempre que possível, prevenir as infeções por meio de vacinação adequada;
- Não tome antibióticos por iniciativa própria ou por conselho de terceiros;
- Lavar as mãos com regularidade – por exemplo, depois de espirrar ou tossir e antes de tocar em objectos ou pessoas;
- Respeitar as indicações médicas – não altere os horários de toma, as doses e duração do tratamento;
- Nunca interrompa o tratamento, mesmo que se sinta melhor – se o fizer está a reduzir a eficácia do antibiótico;
- Não tomar sobras de antibióticos de tratamentos anteriores pois cada caso é um caso;
- Perguntar ao farmacêutico qual a forma apropriada de eliminar os medicamentos não consumidos (contentor Valormed).

Anexo 11 - Definição operacional das variáveis e plano de análise dos resultados

Variáveis a estudar	Definição	Tipo de variável	Operacionalização
Sexo	Sexo dos utentes que participam no estudo	Qualitativa nominal	1.Feminino 2.Masculino
Grupo etário	Grupo etário dos utentes do estudo	Qualitativa ordinal	1.16-18 anos 2.19-30 anos 3.31-50 anos 4.51-65 anos 5.>=66 anos
Nível de escolaridade	Nível de escolaridade dos utentes do estudo	Qualitativa ordinal	1.1ºciclo 2.2ºciclo 3.3ºciclo 4.Secundário 5.Ensino superior
Nº total de antibióticos	Quantas vezes na sua vida já tomou antibióticos?	Qualitativa ordinal	1.Nunca tomei 2.Uma vez 3.Menos de 10 vezes 4.Mais de 10 vezes
Último antibiótico	Quando tomou o último antibiótico?	Qualitativa ordinal	1.No último ano 2.Há mais de 1 ano 3.Há mais de 10 anos 4.Não sei
Razões de toma	Quais foram as razões para no passado tomar antibióticos?	Qualitativa nominal	1.Pneumonia 2.Bronquite 3.Gripe 4.Constipação 5.Garganta inflamada 6.Tosse 7.Dor de cabeça 8.Diarreia 9.Infecção cutânea 10.Infecção do tracto urinário 11.Outra razão
Receita médica	Já alguma vez tentou adquirir antibióticos sem receita médica?	Qualitativa nominal	1.Sim 2.Não
Função dos antibióticos	Os antibióticos combatem infecções causadas por?	Qualitativa nominal	1.Vírus 2.Bactérias 3.Fungos 4.Vírus e bactérias 5.Não sei
Bactérias e gripes	As bactérias causam frequentemente gripes e constipações	Qualitativa nominal	1.Sim 2.Não
Esquecer toma	Já alguma vez se esqueceu de tomar o antibiótico durante o	Qualitativa nominal	1.Sim e tomei fora da hora prevista 2.Sim e não tomei

	tratamento?		3.Não
Parar de tomar	Quando se sente melhor, a meio do tratamento, pára de tomar o antibiótico?	Qualitativa nominal	1.Sim 2.Não
Tomar mais	Alguma vez tomou mais quantidade de antibiótico do que a indicada?	Qualitativa nominal	1.Sim 2.Não
Sobras de antibiótico	O que faz quando sobra antibiótico após conclusão do tratamento?	Qualitativa nominal	1.Guardo o resto em casa para voltar a usar em outra situação 2.Deito no lixo/sanita 3.Deposito na farmácia no contentor Valormed
Resistência bacteriana	As bactérias que causam infecções podem tornar-se resistentes aos antibióticos?	Qualitativa nominal	1.Verdadeiro 2.Falso
Episódio de resistência	Já alguma vez desenvolveu resistências a um antibiótico?	Qualitativa nominal	1.Sim 2.Não 3.Não sei
Não melhora	Quando se encontra a tomar um antibiótico e não se sente melhor o que faz?	Qualitativa nominal	1.Deixo de tomar o antibiótico 2.Consulto o médico 3.Consulto o farmacêutico 4.Não faço nada
Nível de adesão	Nível de adesão do doente ao tratamento	Qualitativa nominal	1. Nível baixo 2. Nível médio 3. Nível alto

Anexo 12 – Escala de adesão de Morisky ^[50]

Doentes que respondem “sim” para:	Adesão ao tratamento com antibiótico
0 (nenhuma questão)	Alta
1 questão	Média
2 questões	
3 questões	Baixa
4 questões	