



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA EM INFEÇÕES ADQUIRIDAS NA
COMUNIDADE**

Trabalho submetido por
Mariana Cássio de Sousa Mergulhão Pêra
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA EM INFEÇÕES
ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE**

Trabalho submetido por
Mariana Cássio de Sousa Mergulhão Pêra
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^a Doutora Patrícia Cavaco Silva

outubro de 2015

AGRADECIMENTOS

Mãe, obrigada por todo o amor e apoio incondicionais e por me mostrares que há sempre luz ao fundo do túnel. Sem ti nada faria sentido.

Pai, contigo aprendi a dar valor ao que realmente importa. Obrigada por tudo.

Avó, obrigada por durante todos estes anos me mostrar que consigo fazer mais e melhor e por toda a confiança em mim depositada.

Diana, obrigada por me acompanhares ao longo destes doze anos e por te teres tornado na irmã que nunca tive.

Isabel, Marta e Sandra, obrigada por me ajudarem sempre a ver o lado positivo e me encorajarem a fazer mais e melhor.

Aos amigos, Andreia, Betcha, Inês, Laura, Mafalda, Maria e Rita, obrigada pela família que criámos e pelos bons anos que passámos. Sem vocês não tinha sido a mesma coisa. Catarina, Leonor e Sandra, obrigada por tudo o que passámos e por todo o apoio incansável que me deram ao longo destes anos. Tenho-vos sempre no coração.

Gonçalo, meu amor, obrigada por seres o meu porto de abrigo ao longo destes anos. Sem ti nada disto teria sido possível, obrigada pelo amor, paciência e compreensão. Amo-te!

E, por último, gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof^a Doutora Patrícia Cavaco Silva, por todo o apoio, dedicação, sabedoria e paciência demonstrados, os quais foram fundamentais para a realização desta dissertação.

RESUMO

Em 1928, deu-se o início de uma revolução no universo farmacêutico com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming. Este acontecimento abriu portas para a criação e desenvolvimento de muitos outros antibióticos, o que permitiu o tratamento de infecções até então associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Contudo, o que se julgava ser a solução para muitos problemas acabou por condicionar uma situação que, nos dias de hoje, exige a máxima atenção por parte de todos os profissionais de saúde e entidades reguladoras: o surgimento de microrganismos resistentes à terapêutica antibiótica. Assim, tornou-se essencial uma adaptação das *guidelines* existentes, de forma a estarem ajustadas à realidade clínica que se encontra em constante mutação. Estas deverão apresentar princípios que visem a prevenção do surgimento de resistência, como sejam a prescrição de antibióticos de espectro estreito associada a uma duração de tratamento adequada.

Esta monografia pretende abordar as infecções adquiridas na comunidade mais relevantes e os regimes terapêuticos associados; os microrganismos resistentes mais comuns e as diferentes taxas de resistência na Europa e no resto do mundo; as taxas de consumo das diferentes classes de antibióticos em ambulatório; o impacto das resistências antibacterianas em saúde pública e na economia e, por último, as estratégias de combate às resistências na comunidade

Palavras-Chave: infecções; antibióticos; *guidelines*; resistências; comunidade.

ABSTRACT

In 1928, a revolution took place in the pharmaceutical world with the discovery of penicillin by Alexander Fleming. This accomplishment opened doors to the creation and development of many other antibiotics, which allowed for the treatment of infections believed to be the cause of many deaths and morbidities. However, what seemed to be the solution of many problems turned out to be the origin of a situation that now requires the utmost attention by all health organizations and professionals: the arise of microorganisms resistant to the action of antibiotics. Therefore, it became mandatory that existing guidelines suffer modifications in order to follow the current clinical reality, which is in constant mutation. These must contain certain points regarding the prevention of further arise of resistant microorganisms like the prescription of narrow-spectrum antibiotics allied to an adequate therapy duration.

This dissertation intends to address the most relevant community acquired infections and their therapeutical regimes; the most common resistant microorganism and their resistance prevalence in Europe and worldwide; the consumption rates of the different antibiotics in the community; the impact of antibiotics resistance in public health and the economy and, lastly, the proposed strategies to overcome this menace.

Keyword: infections; antibiotics; guidelines; resistance; community.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	3
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
ÍNDICE GERAL.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
ÍNDICE DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
1. INTRODUÇÃO HISTÓRICA.....	15
2. ANTIBIÓTICOS.....	17
3. INFEÇÕES ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE.....	19
3.1 INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....	20
3.2 INFEÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO.....	21
3.2.1 AMIGDALITE AGUDA.....	22
3.2.2 FARINGITE AGUDA.....	22
3.2.3 OTITE MÉDIA AGUDA (OMA).....	22
3.2.4 SINUSITE.....	23
3.2.5 BRONQUITE AGUDA.....	23
3.2.6 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (CAP).....	24
3.2.7 TUBERCULOSE.....	25
3.3. INFEÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES.....	25
3.4 INFEÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL.....	26
4. TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA.....	29
4.1 PRINCÍPIOS GERAIS DA ANTIBIOTERAPIA.....	30
4.2 NORMAS ORIENTAÇÃO CLÍNICA – A SUA IMPORTÂNCIA.....	31
4.3 <i>GUIDELINES</i> DE TRATAMENTO ANTIBIÓTICO.....	32

4.3.1 INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO	32
4.3.2 INFEÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO	37
4.3.3 INFEÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES	51
4.3.4 INFEÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL.....	53
5. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS	55
5.1 PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA.....	56
5.1.1 MECANISMOS GENÉTICOS DE TRANSMISSÃO.....	56
5.1.2. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BIOLÓGICA.....	58
5.2 PRÁTICAS QUE INDUZEM O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIAS	58
5.2.1 PRESCRITOR	59
5.2.2 FARMACÊUTICO	61
5.2.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	62
5.3 PRINCIPAIS ESPÉCIES BACTERIANAS RESISTENTES NA COMUNIDADE.....	63
5.3.1 <i>Escherichia coli</i>	63
5.3.2 MRSA.....	64
5.3.3 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	66
5.3.4 <i>Clostridium difficile</i>	67
5.4 IMPACTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM SAÚDE PÚBLICA	68
5.5 IMPACTO ECONÓMICO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	69
6. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO	71
6.1 CONSUMO EM PORTUGAL E NA EUROPA.....	71
6.2 CONSUMO NOS EUA	74
7. ESTRATÉGIAS DE COMBATE À RESISTÊNCIA DE ANTIBIÓTICOS	75
7.1 PRESCRITOR	75
7.2 FARMACÊUTICO.....	77
7.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	78

7.3.1 CIENTÍFICO	79
7.3.2 ECONÓMICO	79
7.3.3 ENTIDADES REGULADORAS	80
7.4 VACINAÇÃO	81
7.5 PROGRAMAS DE VIGILÂNCIA.....	82
8. CONCLUSÃO.....	85
BIBLIOGRAFIA.....	86
ANEXOS.....	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: <i>Sir</i> Alexander Fleming, 1940.....	15
Figura 2: Distribuição da Infeção Adquirida na Comunidade em Portugal, por localização.. ..	19
Figura 3: Anatomia fisiológica do trato urinário.....	20
Figura 4: Anatomia fisiológica do trato respiratório.....	21
Figura 5: O desenvolvimento dos antibióticos vs. o aparecimento de resistências.....	55
Figura 6: Prescrição de antibióticos de largo espectro em infeções respiratórias agudas nos EUA, 2000 a 2010.....	60
Figura 7: Taxas de resistência globais de MRSA em 2014.....	66
Figura 8: Consumo de antibacterianos em ambulatório, de 1997-2013.....	71
Figura 9: Consumo de antibacterianos de uso sistémico, na União Europeia no ano de 2013.. ..	72
Figura 10: Consumo de antibacterianos de uso sistémico na comunidade na União Europeia (em DHD), 2013.....	73
Figura 11: Índice de consumo das principais classes de antibióticos nos EUA.....	74
Figura 12: Consumo de penicilinas e quinolonas em Portugal e nos EUA.	74

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Recomendações do tratamento antibiótico empírico de 1ª linha em ITU.....	34
Tabela II: Tratamentos recomendados pela Associação Portuguesa de Urologia.	36
Tabela III: <i>Guidelines</i> de tratamento para a amigdalite em idade pediátrica.	38
Tabela IV: <i>Guidelines</i> de tratamento para a OMA em idade pediátrica.	41
Tabela V: <i>Guidelines</i> de tratamento para a OMA em idade pediátrica.....	41
Tabela VI: <i>Guidelines</i> de tratamento para a ABRS em adultos.	43
Tabela VII: <i>Guidelines</i> de tratamento empírico para a CRS em adultos.	44
Tabela VIII: <i>Guidelines</i> de tratamento para a CAP.....	46
Tabela IX: <i>Guidelines</i> de tratamento para a CAP.	48
Tabela X: <i>Guidelines</i> de tratamento para a CAP.	49
Tabela XI: <i>Guidelines</i> de tratamento para a CAP.	50
Tabela XII: Tratamento recomendado para o impetigo.	51
Tabela XIII: Tratamento recomendado para a erisipela.	53
Tabela XIV: Percentagem de resistência de <i>S.pneumoniae</i> às penicilinas e aos macrólidos em Portugal.....	67
Tabela XV: Redução do PIB devido às resistências de antimicrobianos.	70

LISTA DE ABREVIATURAS

- ✓ AAO-HNS - American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
- ✓ ABRS – Rinosinusite Aguda Bacteriana – do inglês, Acute Bacterial Rhinosinusitis
- ✓ ASHP – American Society of Health-system pharmacists
- ✓ ATS – American Thoracic Society
- ✓ BAD - British Association of Dermatologists
- ✓ BTS – British Thoracic Society
- ✓ CAP – Pneumonia Adquirida na Comunidade – do inglês, Community-acquired pneumonia
- ✓ CA-CDI - *Clostridium difficile* adquirido na comunidade
- ✓ CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- ✓ CPM – Colite pseudomembranosa
- ✓ CRS – Rinosinusite crónica – do inglês, chronic rhinosinusitis
- ✓ DECO - Associação Portuguesa para a Defesa do Consumidor
- ✓ DGS – Direção Geral de Saúde
- ✓ DNA - Ácido desoxirribonucleico - do inglês, deoxyribonucleic acid
- ✓ DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica
- ✓ ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control
- ✓ EMA - European Medicines Agency
- ✓ ESAC - European Surveillance Antimicrobial Consumption
- ✓ ESCM - European Society of Clinical Microbiology
- ✓ EUA – Estados Unidos da América
- ✓ FDA – Food and Drug Administration
- ✓ HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana – do inglês, Human Immunodeficiency Virus
- ✓ IDSA – Infections Diseases Society of America
- ✓ IM – Intramuscular
- ✓ IPTM - Infeções da pele e dos tecidos moles
- ✓ ITR – Infeção do trato respiratório
- ✓ ITU – Infeção do trato urinário
- ✓ IV – Intravenoso

- ✓ MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina – do inglês, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- ✓ NICE – National Institute for Health and Care Excellence
- ✓ NOC – Normas de Orientação Clínica
- ✓ OMA – Otite média aguda
- ✓ OMS – Organização Mundial de Saúde
- ✓ PIB – Produto Interno Bruto
- ✓ RNA – Ácido ribonucleico - do inglês, ribonucleic acid
- ✓ RN – Rinosinusite – do inglês, rhinosinusitis
- ✓ SGA - *Streptococcus* do grupo A
- ✓ SNS – Sistema Nacional de Saúde
- ✓ SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia
- ✓ TSA - Testes de suscetibilidade aos antibióticos
- ✓ VE – Vigilância epidemiológica
- ✓ VRS – Rinosinusite viral - do inglês, viral rhinosinusitis

1. INTRODUÇÃO HISTÓRICA

As bactérias foram identificadas pela primeira vez por Van Leeuwenhoek por volta de 1670, após a invenção do microscópio (Guimarães, Momesso, & Pupo, 2010). Em meados do século XIX, Robert Koch descobriu que os seres unicelulares inicialmente descritos por Leeuwenhoek – as bactérias – eram responsáveis por uma variedade de doenças associadas a alta mortalidade (J. Davies & Davies, 2010). Em 1889, Vuillemin criou o termo antibiose para designar o processo natural de seleção pelo qual um ser vivo combate outro para assegurar a sua sobrevivência (Tavares, 2006). O primeiro composto utilizado para o tratamento das doenças infecciosas foi o salvarsan, usado para tratar a sífilis e sintetizado por Paul Ehrlich em 1910 (Saga & Yamaguchi, 2009), (Walsh, 2003). Mas só em 1928 é que se deu a verdadeira revolução na medicina quando Alexander

Fleming descobre a penicilina. Este demonstrou que o crescimento de *Staphylococcus aureus* se encontrava inibido na presença de um tipo de bolor azul (um fungo da *Penicillium notatum*), o que permitiu concluir que um determinado microrganismo poderia produzir substâncias capazes de limitar o desenvolvimento de outros (Rang, Dale,



Figura 1: Sir Alexander Fleming, 1940. Retirado de: (AKG images, 1940)

Ritter, Flower, & Henderson, 2012). Este composto veio posteriormente a ser utilizado como fármaco durante a II guerra mundial, o que possibilitou que muitos soldados sobrevivessem a infecções graves. Como se verificou ser um antibiótico eficaz e seguro, com poucos efeitos adversos, pensou-se que seria o ‘medicamento milagroso’ (Hare, 1999). Nas duas décadas subsequentes, novos antibióticos foram sendo desenvolvidos levando a uma *golden age* da terapêutica (Saga & Yamaguchi, 2009), (J. Davies & Davies, 2010), (Wright, 2007).

Abriam-se assim as portas de um novo mundo, com o surgimento de uma grande indústria que se passou a dedicar à produção de penicilinas e outros antibióticos capazes de providenciar qualidade de vida a pessoas que sofriam de tuberculose, pneumonia, meningite, sífilis, entre outras infecções (Landecker, 2015). Atualmente, considera-se que os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de bactérias sendo classificados como bacteriostáticos ou bactericidas, respetivamente (Walsh, 2003), (Saga & Yamaguchi, 2009). O uso maciço e irracional da antibioterapia é responsável pela crescente emergência de microrganismos resistentes

que, no futuro, poderá pôr em causa a sua eficácia e utilidade, tornando-se num grave problema na prática clínica quotidiana e mesmo de saúde pública (Alanis, 2005). Numa situação na qual organismos resistentes se tenham amplamente difundido, a escolha de antibióticos a administrar encontrar-se-á bastante limitada, exigindo a prescrição de antibioterapia alternativa que pode, por vezes, não obter o efeito desejado.

2. ANTIBIÓTICOS

Foi necessário arranjar uma classificação para agrupar os antibióticos e a mais comum baseia-se no seu mecanismo de ação (Walsh, 2003). Assim, são considerados cinco grandes grupos:

1. Inibidores da síntese da parede celular;
2. Inibidores da síntese proteica nos ribossomas;
3. Inibidores da síntese dos ácidos nucleicos;
4. Inibidores dos processos metabólicos;
5. Inibidores da síntese da membrana citoplasmática (Katzung, Masters, &

Trevor, 2012), (Aminov, 2009), (Rang et al., 2012).

1. Inibidores da síntese da parede celular

Os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactams), os glicopéptidos e a bacitracina têm uma ação farmacológica relacionada com a inibição da síntese do peptidoglicano que é responsável por manter a integridade da parede bacteriana. O antibiótico deve conseguir penetrar na célula através de porinas presentes na membrana externa e ligar-se aos receptores proteicos, inativando-os. Desta forma, impedem a etapa final na síntese da parede celular (Katzung et al., 2012), (Rang et al., 2012). No anexo I é possível verificar quais os antibióticos que inativam a parede celular da bactéria.

2. Inibidores da síntese proteica nos ribossomas

Os antibióticos que inibem a síntese proteica são os aminoglicosídeos, tetraciclina, anfenicóis, macrólidos, lincosamida e oxazolidinonas, (Rang et al., 2012) tal como é referenciado no anexo II. O mecanismo de ação inicia-se com a ligação à parede celular, sendo depois transportado para o citoplasma onde se liga à sub-unidade 30S do ribossoma conduzindo a uma sequência errada de proteínas codificadas que, ao serem incorporadas na membrana, afetam a permeabilidade da bactéria, levando a um efluxo de moléculas essenciais para a bactéria (Katzung et al., 2012).

3. Inibidores da síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos capazes de interferir na síntese dos ácidos nucleicos são as fluoroquinolonas e a rifampicina, tal como descrito no anexo III (Katzung et al., 2012),

(Laurance, Chebner, & Knollmann, 2012). Estes antibióticos interferem na síntese dos ácidos nucleicos de diferentes maneiras, nomeadamente inibindo a síntese de nucleótidos e DNA-girase, a separação das cadeias de DNA, a transcrição ou a síntese proteica.

4. Inibidores dos processos metabólicos

A síntese do ácido fólico, essencial para a proliferação bacteriana, pode ser inibido pelas sulfonamidas; assim, os microrganismos sensíveis a este grupo de antibióticos são aqueles que necessitam de sintetizar o seu próprio ácido fólico sendo incapazes de adquiri-lo por outras vias; as bactérias capazes de utilizar o folato pré-formado não são afetadas (Laurance et al., 2012), (Rang et al., 2012). É importante realçar que o trimetopim é utilizado concomitantemente com uma sulfonamida, como apresentado no anexo IV, sendo o seu efeito sinérgico, o que reforça o seu poder bacteriostático uma vez que atua em diferentes passos do metabolismo do ácido fólico (Laurance et al., 2012).

5. Inibidores da síntese da membrana citoplasmática

As polimixinas vão interagir com os fosfolípidos e desorganizar a estrutura das membranas celulares. Este processo não depende da entrada do antibiótico na célula e resulta num aumento da permeabilidade da membrana com perda do conteúdo plasmático e morte celular (Laurance et al., 2012) tal como referenciado no anexo V.

3. INFEÇÕES ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

A infeção adquirida na comunidade é definida pela Direção Geral de Saúde (DGS) como “aquela que acontece fora do hospital ou menos de 48 horas depois do internamento, num doente que não estava hospitalizado nem residia em lar ou instituição equivalente.” Por sua vez, a infeção associada aos cuidados de saúde (IACS) é definida como “uma infeção adquirida pelos doentes em consequência dos cuidados e procedimentos de saúde prestados e que pode, também, afetar os profissionais de saúde durante o exercício da sua atividade”. Por vezes, estas infeções são também denominadas de nosocomiais, apesar de esta designação não ser inteiramente abrangente por excluir o ambulatório; desta forma, o conceito de IACS é mais global (DGS, 2007).

Dado haver um largo espectro de doenças de cariz infeccioso com capacidade para atingir os mais variados sistemas orgânicos que compõem o corpo humano, optou-se por focar nos quatro grupos mais prevalentes na comunidade em Portugal: infeções do trato respiratório, urinário, da pele e tecidos moles e do trato gastrointestinal (ver Figura 2).

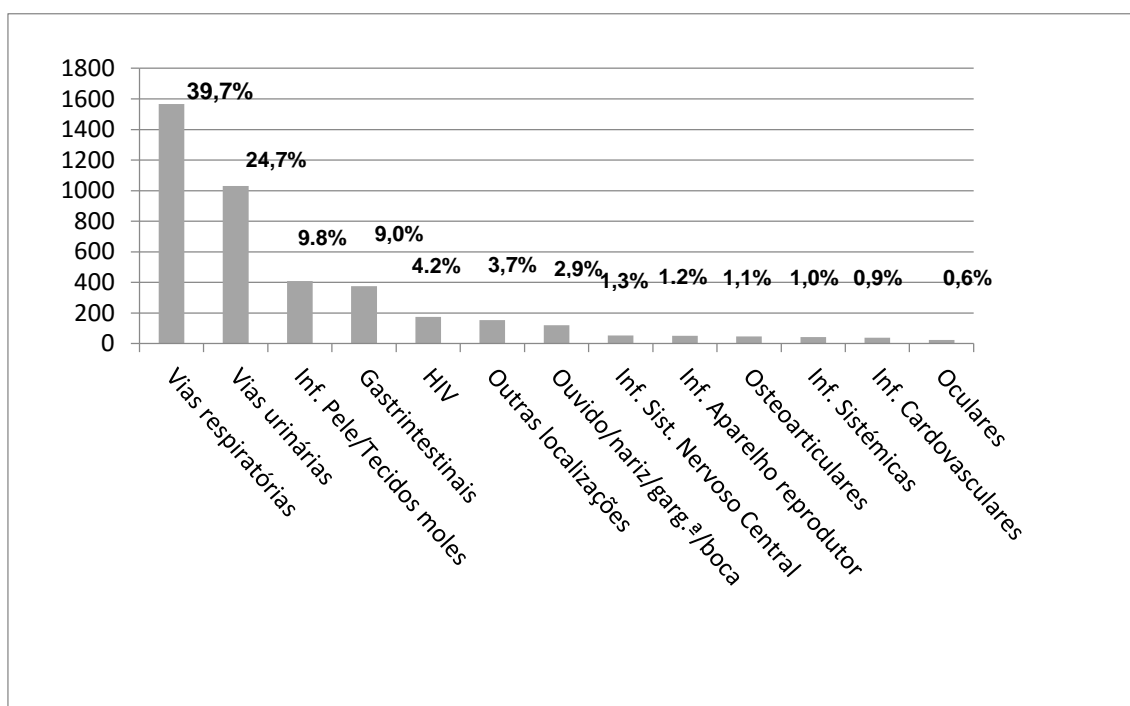


Figura 2: Distribuição da Infeção Adquirida na Comunidade em Portugal, por localização. Retirado de: ((INRJ, 2005).

3.1 INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO

De acordo com a DGS, “infeções do aparelho urinário são processos inflamatórios de causa infecciosa, que podem atingir as vias urinárias superiores e/ou inferiores” (ver figura 3) (DGS, 2011). A infeção do trato urinário (ITU) é uma das mais comuns na população geral (Randrianirina et al., 2007). A prevalência é maior no sexo feminino principalmente devido a fatores fisiológicos, como a maior proximidade da uretra feminina do ânus e o facto de esta ser muito mais curta do que a masculina (Akram, Shahid, & Khan, 2007). Estudos

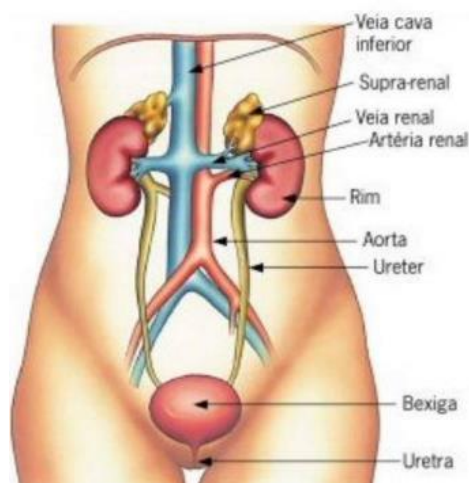


Figura 3: Anatomia fisiológica do trato urinário. Retirado de: (Passos, 2015).

mostram que aproximadamente 25% das mulheres que tiveram uma primeira ITU terão outra dentro de 6 meses (Al Benwan, Al Sweih, & Rotimi, 2010). Existem diversos fatores que se consideram predisponentes à ocorrência de infeções urinárias, como a estase urinária, a gravidez, a diabetes, a obstrução urinária, os hábitos de higiene inadequados, as doenças neurológicas, a prática de atividade sexual regular e as infeções sexualmente transmissíveis (Fitzgerald, Link, Litman, Trivison, & McKinlay, 2008), (Rahn, 2008). Na ITU, os microrganismos mais frequentemente implicados pertencem ao grupo das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente *Escherichia coli* e, mais raramente, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.*, podendo também estar envolvidos *Staphylococcus saprophyticus* ou *Enterococcus spp* (DGS, 2011). A *E. coli*, por si só, representa 70% a 80% das infeções adquiridas na comunidade (Randrianirina et al., 2007), (Andreu & Planells, 2008). A contaminação do trato urinário pode fazer-se por três vias: a principal e mais comum é a ascendente, a partir da flora fecal e uretral; a hematogénea, em que, através da bacteriémia, vai haver uma infeção secundária do aparelho urinário, e a linfática, que é uma via controversa de disseminação da infeção urinária que poderá ter, contudo, algum papel nas infeções crónicas (Kasper, Fauci, Longo, & Hauser, 2015).

A ITU pode ser classificada, quanto à localização, em inferior (cistite, uretrite e prostatite) e superior (pielonefrite); quanto à presença de fatores complicadores em não complicada e complicada e, quanto aos antecedentes pessoais, em nova ou recorrente/recaída. A ITU é considerada complicada quando estão presentes alterações estruturais ou funcionais do trato urinário, ou quando se desenvolve em ambiente

hospitalar. Geralmente estão envolvidos vários tipos de bactérias, incluindo de Gram-positivo e de Gram-negativo e, com uma elevada frequência, organismos multirresistentes (Rahn, 2008). Na ITU não complicada, o trato e função renais estão normais e geralmente o agente é *E. coli*. Infecções novas, como o próprio nome indica, ocorrem quando existe um primeiro episódio de ITU. Em infecções recorrentes ocorre uma nova infecção mas por um microrganismo diferente, ao contrário da recaída, na qual há uma nova infecção por um microrganismo repetido (Kasper et al., 2015).

A escolha da terapêutica antibiótica para a ITU varia de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e agente (Andreu & Planells, 2008). As orientações gerais para a prevenção e tratamento de ITU consistem no aumento da ingestão hídrica, cuidados gerais de higiene íntima e recurso a antibióticos. De acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS), a antibioterapia apenas deverá ser iniciada após a identificação do microrganismo; no entanto, na prática clínica diária tal não se verifica, iniciando o doente um antibiótico empírico com base na experiência adquirida acerca das infecções urinárias. É, assim, de extrema importância conhecer-se o padrão de resistência dos microrganismos mais comuns que infetam o trato genito-urinário para que o tratamento, mesmo que empírico, possa resultar na eliminação do agente etiológico. Só se poderá continuar a realizar tratamentos empíricos se os microrganismos forem sistematicamente analisados e, principalmente, o seu padrão de comportamento face aos antibióticos for sucessivamente monitorizado (Al Benwan et al., 2010).

3.2 INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

As infecções do trato respiratório classificam-se, de acordo com o local do trato infetado, em superiores e inferiores (ver figura 4) e abrangem um largo espectro de doenças que vão desde a infecção assintomática ou ligeira a doenças graves e potencialmente fatais, dependendo dos microrganismos patogénicos associados (WHO, 2007). São infecções muito frequentes, sendo principalmente de origem vírica. As menos comuns, de origem bacteriana, dependem da região afetada (LaRocque & Ryan, 2015). De seguida iremos abordar as ITR superior e inferior.

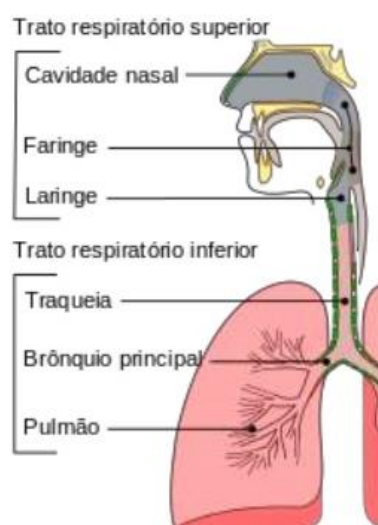


Figura 4: Anatomia fisiológica do trato respiratório. Retirado de: (Gonçalves, 2015).

3.2.1 AMIGDALITE AGUDA

Define-se como um processo inflamatório agudo das amígdalas faríngeas. É provocado por uma variedade de agentes microbianos, sendo a maioria de etiologia vírica. *Streptococcus pyogenes* (β -hemolítico do grupo A) é o agente bacteriano mais comum, ocorrendo tipicamente em crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 15 anos com picos de incidência no inverno e no início da primavera. A confirmação microbiológica no diagnóstico de amigdalite por *Streptococcus* do grupo A (SGA) está recomendada na idade pediátrica (Shah, 2015), (DGS, 2013a). Estudos publicados (Ruiz-Aragón, Rodríguez López, & Molina Linde, 2010) têm confirmado que a abordagem diagnóstica que preconiza a realização de exames microbiológicos nas crianças/adolescentes com epidemiologia e manifestações clínicas sugestivas de amigdalite aguda por SGA apresenta maior custo-benefício e menor taxa de prescrição de antibióticos do que a abordagem diagnóstica baseada apenas na clínica (Shulman, 2003).

3.2.2 FARINGITE AGUDA

É uma inflamação da faringe geralmente de etiologia infecciosa, sendo na maioria dos casos de origem viral. A infeção bacteriana é maioritariamente causada por *S. pyogenes* atingindo principalmente crianças (Shulman & C, 2012).

3.2.3 OTITE MÉDIA AGUDA (OMA)

Trata-se de uma infeção bacteriana ou viral que se desenvolve no ouvido médio. Apesar de esta doença poder manifestar-se em pessoas de qualquer idade, é muito comum em crianças pequenas, particularmente entre os 3 meses e os 3 anos de idade. Em geral é desencadeada por uma infeção do trato respiratório superior envolvendo a nasofaringe. As bactérias presentes nesta região anatómica podem alcançar o ouvido médio através da trompa de Eustáquio ou, ocasionalmente, através da corrente sanguínea (Donaldson, 2015a). A otite média viral costuma ser seguida de uma otite média bacteriana. A OMA é uma das principais causas de infeção bacteriana na criança: 80-90% têm, pelo menos, um episódio e um terço tem dois ou mais episódios nos três primeiros anos de vida (Ladomenou, Kafatos, Tselentis, & Galanakis, 2010). É um dos principais motivos de observação da criança doente e de prescrição de antibióticos em idade pediátrica. Como tal, tem um impacto muito importante não só nas taxas de utilização de antibióticos e consequente aparecimento de resistências mas também impacto social, familiar e económico. Por isso, é fundamental o diagnóstico rigoroso de OMA (história clínica e

otoscopia) para evitar o uso inadequado de antibióticos e suas potenciais consequências (American Academy of Pediatrics, 2014). Os agentes etiológicos mais frequentes de OMA são *Streptococcus pneumoniae* (25-50%), *Haemophilus influenzae* (15-30%;) e *Moraxella catarrhalis* (3-20%;) (Ladomenou et al., 2010).

3.2.4 SINUSITE

Consiste numa inflamação das vias aéreas, geralmente associada a um processo infeccioso. Tem frequentemente origem endógena, a partir de microrganismos presentes nas vias aéreas superiores (já que os seios perinasais comunicam com a cavidade nasal), sendo os mais comuns *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus spp*, ou *S. aureus* (Brook & Gober, 2007). A sinusite é normalmente precedida por sintomas de rinite, sendo o termo rinossinusite o mais adequado. A rinossinusite (RS) pode ser classificada segundo duas perspectivas. A primeira tem em conta a sua duração, em que é aguda (ARS), se a duração se situar entre uma e quatro semanas, crónica (CRS), se durar mais que doze semanas, ou subaguda, se a duração se situar entre quatro a doze semanas, sendo esta última classificação não consensual, já que há autores que consideram que a aguda poderá ter uma duração até doze semanas. A segunda baseia-se na funcionalidade da mucosa nasal: após um episódio de ARS, a funcionalidade da mucosa do nariz e dos seios perinasais é recuperada em pouco tempo; na CRS, esta funcionalidade poderá estar comprometida, ficando o doente mais suscetível a episódios recorrentes de ARS (Fundação Portuguesa do Pulmão, 2015). A ARS pode ser ainda classificada, com base na etiologia, em rinossinusite bacteriana aguda (ABRS) ou viral (VRS) (American Academy of Otolaryngology-head and neck surgery, 2015). A sua forma aguda, com incidência sazonal (durante o outono e a primavera), atinge 1 em 7 adultos nos EUA, com mais de 30 milhões de indivíduos diagnosticados a cada ano (Brook, 2015a).

3.2.5 BRONQUITE AGUDA

É uma inflamação dos brônquios causada, geralmente, por uma infeção. Apesar de maioritariamente de origem vírica, pode ter origem bacteriana envolvendo microrganismos como *Mycoplasma spp.*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ou *H. influenzae* (Knutson & Braun, 2002). Esta forma de bronquite é um dos principais motivos para a procura de cuidados médicos nos países desenvolvidos (Fayyaz, 2015). Tem maior incidência no sexo masculino e, apesar de poder estar presente em indivíduos de todas as idades, atinge frequentemente crianças com idade inferior a 5 anos. O tratamento é principalmente sintomático, não havendo benefício comprovado do

uso de antibioterapia (Fayyaz, 2015). À luz destes dados, *Centers for disease control and prevention* (CDC) recomendam que a antibioterapia de rotina não seja usada em casos de bronquite não-complicada. Um dado relevante é o facto de doentes adultos com diagnóstico de bronquite apresentarem até quatro vezes mais prescrições de antibióticos, em comparação com casos de estados gripais (Fayyaz, 2015).

3.2.6 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (CAP)

Uma das doenças infecciosas mais comuns e uma importante causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo. É uma infeção pulmonar caracterizada pela proliferação de microrganismos ao nível alveolar, frequentemente com infiltração do parênquima pulmonar de origem infecciosa adquirida em ambulatório (DGS, 2012). A apresentação clínica da CAP é muito variável, podendo ser uma doença de pouca gravidade e de evolução benigna ou, pelo contrário, extremamente grave e rapidamente fatal. A incidência aumenta com a idade e é maior nos homens do que nas mulheres (Froes, 2013). Na Europa, a CAP é a principal causa de morte devida a infeção, com aproximadamente 90% das mortes a ocorrerem em pessoas com mais de 65 anos (Santos et al., 2012). Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 80% dos 4 milhões de casos de CAP diagnosticada anualmente são tratados ambulatoriamente e cerca de 20% são hospitalizados para tratamento. Anualmente, a CAP acarreta 64 milhões de dias de restrição das atividades e 45.000 mortes. O custo anual global associado à CAP foi estimado entre 9 a 10 biliões de dólares (Kasper et al., 2015).

São reconhecidos vários fatores de risco para a CAP, nomeadamente: idade superior a 65 anos; hábitos tabágicos e/ou alcoólicos; imunossupressão; doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); doença cardiovascular, hepática, ou renal crónica; diabetes e demência (Torres, Peetermans, Viegi, & Blasi, 2013).

Os seus agentes etiológicos dividem-se, pela sua capacidade de corarem pela coloração de Gram, em típicos, como: *S. pneumoniae* (mais frequente, 30-75%), *H. influenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e atípicos, como: o *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *C. pneumoniae* (Santos et al., 2012). Alguns dados sugerem que os vírus possam ser responsáveis por até 18% dos casos de CAP. Infelizmente, apesar da história detalhada, dos exames físicos e dos exames radiográficos, é difícil prever com algum grau de certeza o agente etiológico da CAP: em mais de 50% dos casos não é possível determinar uma etiologia específica (Kasper et al., 2015).

3.2.7 TUBERCULOSE

É uma doença multi-sistémica com uma miríade de apresentações e manifestações, sendo a principal causa de mortalidade associada a causas infecciosas em todo mundo (Herchline, 2015b). A prevalência de tuberculose resistente a fármacos está a aumentar a larga escala. Globalmente, mais de 1 em 3 indivíduos sofre de tuberculose, sendo o principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*. (Dada a extensa literatura sobre esta doença e o seu tratamento e o facto de esta constituir uma categoria à parte de todas as outras infeções visadas nesta tese, não irá ser abordada posteriormente.)

3.3. INFEÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES

Infeções da pele e dos tecidos moles (IPTM) são caracterizadas por inflamação aguda, difusa, edematosa, supurativa e disseminada que atinge a derme e as camadas subcutâneas, estando frequentemente associadas a problemas sistémicos. *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, bactérias entéricas de Gram-negativo ou *Candida albicans* são os principais agentes das IPTM (Dennis L Stevens et al., 2005).

Existem vários tipos de IPTM, dependendo da apresentação clínica e da sua localização anatómica:

- **Impetigo**, é uma infeção das camadas superficiais da epiderme e primariamente causada por *S. pyogenes* e *S. aureus*. É responsável por aproximadamente 10% dos problemas de pele em crianças (Cole & Gazewood, 2007). A aplicação tópica de antibióticos - bacitracina, ácido fusídico, mupirocina - é um fator indutor de resistências bacterianas, pelo que não se deve utilizar com frequência no mesmo doente, nem em tratamentos prolongados. A terapêutica antibiótica sistémica deverá ser iniciada quando a terapêutica tópica não for eficaz (Dennis L. Stevens et al., 2014).

- **Foliculite, furúnculo e carbúnculo** são infeções cutâneas causadas, em regra, por bactérias de Gram-positivo, nomeadamente o *S. aureus* (Dennis L. Stevens et al., 2014). A foliculite é uma inflamação dos folículos pilosos; os furúnculos são áreas grandes, dolorosas, inflamadas e salientes originadas por uma infeção por estafilococos à volta dos folículos pilosos; carbúnculos são grupos de furúnculos que provocam grandes escaras na pele e, no fim, cicatrizes.

- **Erisipela** é uma celulite superficial, causada por *S. pyogenes*, que envolve a camada profunda da pele e a camada superficial do tecido celular subcutâneo. Em menor

percentagem, outros estreptococos β -hemolíticos, nomeadamente dos grupos B, C e G, podem estar na sua origem. A erisipela é uma patologia relativamente frequente na prática clínica, com uma incidência estimada de 10 a 100 casos por 100.000 habitantes/ano (Caetano & Amorim, 2005).

- **Celulite** caracteriza-se por uma inflamação do tecido celular subcutâneo, com ligeiro envolvimento da derme e não atingindo a epiderme. Os agentes etiológicos mais comuns são *S. pyogenes* e *S. aureus*. Em geral, a celulite desenvolve-se nos membros inferiores. A infeção costuma aparecer depois de a pele ter sido danificada em virtude de uma lesão, ulceração, pé-de-atleta ou dermatite. As zonas da pele que apresentam edema devido a líquido exsudado são as mais vulneráveis. A celulite tende a recidivar nas cicatrizes cirúrgicas ou perto delas (por exemplo, na cirurgia das varizes). Contudo, podem também surgir em pele que não foi danificada (Dennis L. Stevens et al., 2014).

3.4 INFEÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL

A **colite pseudomembranosa (CPM)** resulta de uma perturbação da flora bacteriana normal do cólon. A infeção por *Clostridium difficile* é um importante problema de saúde pública que surge, geralmente, na sequência de antibioterapia prévia. A incidência de CPM está a aumentar, o que parece dever-se ao uso crescente de antibióticos. O uso intensivo de qualquer antibiótico, mas especialmente os de amplo espectro, faz com que a flora microbiana normal do intestino se altere. Quando o antibiótico destrói as bactérias competitivas no intestino, o *C. difficile* tem menor competição pelo espaço e pelos nutrientes do cólon e pode proliferar exageradamente, libertando toxinas que causam as várias patologias causadas por este microrganismo. A bactéria não atinge diretamente a parede intestinal mas a toxina libertada tem ação inflamatória sobre esta, o que desencadeia a diarreia. Contudo, deve-se ter em conta que a doença associada ao *C. difficile* envolve uma tríade de fatores, como o desequilíbrio da flora intestinal normal (habitualmente causada pelo uso de antibacterianos de largo espectro), a exposição ao *C. difficile* toxigénico e fatores de risco dependentes do hospedeiro (Marra & Ng, 2015), (Kasper et al., 2015).

C. difficile é um bacilo de Gram-positivo formador de esporos, cujas toxinas causam doença gastrointestinal com um largo espectro de gravidade que vai desde diarreia ligeira a colite pseudomembranosa, megacólon tóxico, perfuração colónica, septicémia ou mesmo morte (Aberra, 2015).

Segundo a CDC, estima-se que uma redução de 30% no uso de antibióticos de largo espectro resultaria numa redução de 26% das infecções por *C. difficile*. Além disso, a melhoria dos hábitos de prescrição de antibióticos ajudaria a reduzir a resistência antimicrobiana (Khanna et al., 2012).

O principal fator de risco para a CPM é a exposição prévia a antibióticos. Os agentes mais comumente implicados são: cefalosporinas (especialmente de segunda e terceira geração); fluoroquinolonas; ampicilina e amoxicilina e clindamicina. Os antibióticos menos implicados são: metronidazol; vancomicina; cotrimoxazol; aminoglicosídeos e rifampicina. Mesmo uma breve exposição ao antibiótico pode causar infecção por *C. difficile*. Um tratamento de antibioterapia prolongado ou a utilização de dois ou mais antibióticos aumenta o risco de desenvolver doença (Carroll & Bartlett, 2011). Nos EUA, a infecção por *C. difficile* ocorre principalmente em doentes hospitalizados, causando até 3 milhões de casos de diarreia e colite por ano. A CPM é responsável por 14.000 mortes por ano (Wilcox, Mooney, Bendall, Settle, & Fawley, 2008).

Vários estudos têm contestado a informação já ultrapassada que dava conta que o *C. difficile* seria uma infecção exclusivamente hospitalar, na medida em que cada vez mais casos vão aparecendo na comunidade (Bauer et al., 2011), (Khanna et al., 2012). Infecção por *C. difficile* adquirida na comunidade define-se como aquela que afeta doentes cujos sintomas começaram na comunidade ou nas primeiras 48 horas após admissão num centro hospitalar (Marra & Ng, 2015).

Um estudo feito no Minnesota demonstrou que 41% dos casos de *C. difficile* foram adquiridos na comunidade e que a incidência, tanto em hospital como na comunidade, tem aumentado. Este aumento tem sido atribuído a uma variedade de fatores, incluindo uma população cada vez mais envelhecida, a resistência ao tratamento das fluoroquinolonas e o surgimento de uma nova estirpe de *C. difficile* mais virulenta. Os fatores de risco adicionais passam pela utilização exagerada de antibióticos, tais como penicilinas e clindamicina, que favorece o aparecimento de *C. difficile* adquirido na comunidade (Khanna et al., 2012).

Concluindo, o perfil típico de doente mais velho, hospitalizado, com comorbidades e a fazer cursos prolongados de antibioterapia está a mudar: agora, observa-se em doentes não hospitalizados, em crianças e mulheres grávidas (Marra & Ng, 2015).

4. TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA

A terapêutica antibiótica empírica tem como base a sintomatologia do doente e não a etiologia; isto é, torna-se necessário escolher o antibiótico com base num diagnóstico provável e de modo a que tenha a máxima eficácia e o menor potencial tóxico possível. Tornou-se fundamental utilizar regimes de antibioterapia empírica devido às contingências de tempo inerentes à dependência do isolamento cultural para identificar e estabelecer o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (Leekha, Terrell, & Edson, 2011). A antibioterapia inicia-se o mais cedo possível para minimizar o risco de morbidade e futuras complicações (Niederman, 2006). Por isso, ao iniciar uma terapêutica empírica, há que ter em consideração aspetos que se relacionam com o agente etiológico, com as características do hospedeiro e com as propriedades farmacocinéticas dos antibióticos. É, assim, consensual que o regime antibiótico empírico deve basear-se no conhecimento detalhado do perfil de sensibilidades específico dos agentes etiológicos, permitindo adequar a escolha empírica da terapêutica às características das estirpes (Hooton & Levy, 2001). Cada prescritor deve pesar as incertezas do diagnóstico e os efeitos do tratamento para determinar a melhor opção para cada doente. É importante ter em consideração que, ao optar-se pela terapêutica empírica, o tratamento é iniciado de imediato, tendo maior probabilidade de eficácia e sendo mais económico em comparação com os estudos culturais de identificação do agente etiológico. Mas é inegável o aumento de resistências que advém desse tipo de tratamento, algo que é abordado posteriormente nesta dissertação. Uma maneira de tentar otimizar a terapêutica empírica é obter informações sobre os padrões de resistência complementadas com informações específicas sobre os doentes de forma a orientar as escolhas de tratamento empírico. A individualização da terapêutica antibiótica empírica inicial é fundamental pois os doentes diferem no que diz respeito às condições médicas pré-existentes, à gravidade da doença, à natureza da infeção, ao uso prévio de antibióticos, ao número de hospitalizações e à possível pré-colonização de microrganismos resistentes a antibióticos (Niederman, 2006), (Paterson, 2008).

Bhat *et al.* demonstrou, baseando-se num estudo de coorte retrospectivo com 140 doentes infetados com *P. aeruginosa* e internados nos cuidados intensivos, que o conhecimento do uso recente de antibióticos e da flora bacteriana poderá melhorar a terapêutica empírica inicial (Bhat et al., 2007). Neste estudo concluiu-se que 37% dos

doentes que receberam piperacilina + tazobactam no mês anterior à sua atual infecção foram infetados com *P. aeruginosa* resistente a este regime no mês subsequente. Piperacilina + tazobactam foi considerada como sendo terapêutica empírica apropriada apenas se durante o mês anterior o doente não tiver recebido nenhum antibiótico ou se não tiver nenhum isolamento de *P. aeruginosa* resistente a esta. Nesta situação, a substituição por um carbapeneme ou um aminoglicosídeo melhorou a probabilidade de cobertura adequada. A aplicação deste algoritmo neste contexto melhorou a adequação da antibioterapia empírica de 67% para 80-84% (Bhat et al., 2007).

4.1 PRINCÍPIOS GERAIS DA ANTIBIOTERAPIA

Ao iniciar-se um regime de antibioterapia é necessário ter em consideração alguns aspetos importantes. É fundamental obter-se um diagnóstico preciso e, para isso, é necessário determinar-se o local da infecção, conhecer quais os microrganismos mais frequentes, qual o padrão de sensibilidade aos antibióticos, definir o hospedeiro (imunocomprometido; diabético; idoso), conhecer a terapêutica antibiótica que tenha sido recentemente instituída e estabelecer, quando possível, um diagnóstico microbiológico (Leekha et al., 2011). É fulcral isolar o agente patogénico específico em casos em que o doente está com uma infecção potencialmente fatal, especialmente quando é requerida uma terapêutica prolongada. Para otimizar o diagnóstico microbiológico, os prescritores devem garantir que os microrganismos são corretamente identificados e rapidamente submetidos ao laboratório. Contrariamente, há casos nos quais essa identificação não é de maior importância, nomeadamente a celulite que, sendo maioritariamente causada por *Streptococcus* ou *Staphylococcus*, possui um tratamento antibacteriano que pode ser administrado na ausência de um resultado positivo. Similarmente, a CAP pode também ser tratada empiricamente, sem ser necessário realizar um diagnóstico específico. Logo que os resultados microbiológicos tenham ajudado a identificar o agente patogénico e a sua suscetibilidade, todos os esforços devem ser feitos para diminuir o espectro do antibiótico para que seja mais específico para aquele tipo de bactéria que causa doença (NICE, 2014). Isto é extremamente importante na antibioterapia porque pode reduzir o custo e a toxicidade e prevenir a emergência de resistência aos antibióticos na comunidade. Neste contexto, há que referir ainda que é necessário ter sempre em mente que as doenças não-infecciosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, especialmente quando este não é claro (DGS, 2012).

A emergência de estirpes resistentes numa população de bactérias é geralmente resultado da pressão seletiva por parte da terapêutica antibiótica. Como o mecanismo de resistência de dois agentes antimicrobianos são diferentes, a possibilidade de uma estirpe ser resistente a ambos os agentes é muito mais baixa do que a possibilidade de ser resistente a qualquer um dos dois em separado. Por outras palavras, o uso da terapêutica combinada será uma melhor alternativa na medida em que permite, pelo menos, que um antibiótico seja eficaz, evitando assim a emergência de resistências e a falha terapêutica (Levy, 2002).

4.2 NORMAS ORIENTAÇÃO CLÍNICA – A SUA IMPORTÂNCIA

Normas de orientação clínica (NOC) são um conjunto de "afirmações desenvolvidas de forma sistematizada para apoiar as decisões do clínico e do doente acerca dos cuidados de saúde mais apropriados em circunstâncias clínicas específicas" (Field & Lohr, 1992) tendo como finalidade "tornar explícitas recomendações com a intenção definida de influenciar o que os clínicos fazem" (Hayward, Wilson, Tunis, Bass, & Guyatt, 1995). Na atual conjuntura da prática clínica, têm surgido em todo o mundo orientações clínicas – *guidelines* – cujo objetivo é guiar a prática clínica diária e a tomada de decisões terapêuticas. Todo este processo de desenvolvimento e implementação de orientações clínicas conduz habitualmente a uma maior uniformização na sociedade, tendo sempre como base que a avaliação inclui juízos de valor sobre os métodos usados no desenvolvimento das normas e o conteúdo das recomendações finais, bem como sobre os fatores associados ao seu acolhimento pelos potenciais utilizadores (Agree Instrument, 2001). Estas normas constituem uma orientação que se pretende clara, prática, objetiva, sucinta e hierarquizada para apoiar os prescritores na gestão dos doentes abrangidos pelos quadros clínicos identificados. As recomendações dadas pelas normas de orientação terapêutica são baseadas na literatura nacional e internacional mais atual, não sendo possível abranger todas as complexidades inerentes a cada indivíduo. Como tal, não substituem a avaliação profissional, nem constituem a única abordagem possível em cada caso. A sequência farmacológica sugerida pretende ser uma indicação útil, sendo que a terapêutica deve ser sempre adaptada a cada indivíduo e à sua resposta individual. Cada norma pressupõe que o profissional de saúde considere as indicações, contraindicações e interações de cada fármaco, bem como a resposta específica de cada indivíduo. Tem como objetivo final tirar o melhor resultado da utilização dos medicamentos, harmonizar e uniformizar a intervenção dos profissionais de saúde (Paterson & Rice, 2003).

Num estudo levado a cabo na Holanda, investigadores concluíram que, entre 1987 e 2001, a variação relativa à prescrição de terapêutica sofreu um aumento substancial. No entanto, no que toca a doenças cujo tratamento se encontra abrangido e orientado por *guidelines*, esta variação decresceu. Assim, estes resultados foram positivos e permitem-nos realçar que é, de facto, necessário intervir nas rotinas diárias dos prescritores de forma a otimizar e uniformizar o regime terapêutico a aplicar em cada caso (de Jong, Groenewegen, Spreeuwenberg, Schellevis, & Westert, 2010). As *guidelines* dos antibióticos são também utilizadas para diminuir o uso excessivo de antibióticos e limitar o seu uso inapropriado, recomendando a substituição da terapia nos casos em que foi prescrito uma terapêutica empírica de largo espectro ou em que os resultados da cultura do agente etiológico sejam revelados, podendo, nestas situações, ser administrada uma terapêutica de estreito espectro, contribuindo para a prevenção de resistência bacteriana (Marin H Kollef, 2006). Apesar dos profissionais de saúde encararem a medicina baseada na evidência como foco da prática médica atual guiada por NOC que, corretamente utilizadas, contribuem para melhorar a prática diária e a tomada de decisões médicas, é de salientar que estas não substituem o seguimento clínico de cada doente (Zwar, Wolk, Gordon, Sanson-Fisher, & Kehoe, 1999).

4.3 GUIDELINES DE TRATAMENTO ANTIBIÓTICO

4.3.1 INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO

As ITU e, mais concretamente, das vias urinárias não complicadas (cistite) constituem, depois das respiratórias, o grupo com maior importância no que se refere a infeções extra-hospitalares e são uma causa frequente de consulta nos cuidados de saúde primários, (Faine, Harland, Porter, Liang, & Mohr, 2015) equivalendo a uma grande parte das prescrições de antibióticos em ambulatório (Correia et al., 2007). As taxas de resistência entre agentes uropatogénicos continuam a aumentar, conduzindo muitas vezes ao insucesso do tratamento.

As características da ITU, habitualmente ligeiras e associadas à ausência de complicações, fazem com que a tomada de decisões terapêuticas seja geralmente empírica (Faine et al., 2015). Por esta razão, é de extrema importância que tenhamos o conhecimento sobre as causas que predis põem ou geram essa cistite e os microrganismos envolvidos, assim como sobre as resistências dos agentes isolados mais frequentemente (Andreu & Planells, 2008), (Martinez, 2004).

Por isso, é importante fazer um tratamento antibiótico racional para evitar o surgimento destas resistências bacterianas responsáveis pelos fracassos terapêuticos, baseado no conhecimento dos microrganismos mais frequentemente associados às ITU não complicadas e à sensibilidade que estes apresentam aos antibióticos mais utilizados para o seu tratamento na comunidade (Laurance et al., 2012), (BMJ, 2001).

Os doentes com ITU são muitas vezes tratados empiricamente sem precedentes de urocultura ou testes de suscetibilidade aos antibióticos (TSA). A escolha de antibióticos depende das recomendações nacionais e internacionais de tratamento. Sem antibioterapia, a infeção é frequentemente autolimitada ao longo do tempo e só muito raramente é associada a casos mais graves (McQuiston Haslund, Rosborg Dinesen, Sternhagen Nielsen, Llor, & Bjerrum, 2013). No entanto, na maioria dos casos, o tratamento com antibióticos conduz ao alívio dos sintomas e à erradicação das bactérias em poucos dias, tornando-se este tipo de tratamento relevante (Falagas, Kotsantis, Vouloumanou, & Rafailidis, 2009), (Nicolle, 2008).

O padrão de resistência microbiana e a utilização de antibióticos varia consideravelmente entre países ou mesmo entre regiões geográficas de um mesmo país, pelo que é inadequado fornecer recomendações generalizadas (Goossens, Ferech, Vander Stichele, & Elseviers, 2005). Para que o tratamento empírico seja correto, é crucial conhecer quais os patogénicos implicados e como decorre a evolução do padrão de sensibilidade desses agentes patogénicos. Os critérios de escolha de um determinado antibiótico para o tratamento empírico da ITU não complicada devem, necessariamente, incluir uma baixa prevalência de resistências bacterianas - inferior a 20% - e um fácil cumprimento do tratamento.

Como se pode verificar na tabela I, as recomendações para o tratamento empírico de primeira linha em ITU não complicada em mulheres não grávidas e em pré-menopausa variam de acordo com os diferentes países europeus. A maioria dos países inclui mais de um antibiótico como terapia de primeira linha mas nenhum dos fármacos foi recomendado por todos os países.

Tabela I: Recomendações do tratamento antibiótico empírico de 1ª linha em ITU. Adaptado de: (McQuiston Haslund et al., 2013), (Health Protection Agency, 2014), (DGS, 2011), (French Health Products Safety Agency, 2010).

	Nitrofurantoína	Pivmecilinam	Trimetropim	Sulfametizol	Ciprofloxacina	Fosfomicina trometamol	Amoxicilina + ácido clavulânico
Alemanha	✓	✓				✓	
Croácia	✓						
Dinamarca		✓	✓	✓			
Escócia	✓		✓				
Espanha	✓				✓	✓	✓
França						✓	
Portugal	✓					✓	
Reino Unido	✓	✓	✓				
Suécia	✓	✓					

A nitrofurantoína foi a escolha em sete dos nove países como antibiótico de primeira escolha; a pivmecilinam e a fosfomicina foram terapêutica antibiótica de primeira escolha em quatro dos nove países. Espanha foi o único país a considerar como terapêutica de primeira linha amoxicilina + ácido clavulânico e ciprofloxacina e a Dinamarca o único a recomendar o sulfametizol. Todos os países analisados recomendam um ou mais antibióticos com baixo risco de resistência para *E. coli*, tais como nitrofurantoína, fosfomicina e pivmecilinam. No entanto, três países (Dinamarca, Espanha e Escócia) recomendaram, apesar da alta prevalência de resistência, sulfametizol (taxa de resistência na Dinamarca: 37%), trimetropim (taxa de resistência na Escócia: 17% e na Dinamarca: 10-28%) e ciprofloxacina (taxa de resistência em Espanha: 24%) (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012). O uso de antibióticos com taxas de resistência superiores a 20% está associado a um risco aumentado de falência do tratamento e na seleção de estirpes resistentes (Dalhoff, 2012). O insucesso do tratamento não é comum em doentes com ITU mas a seleção de estirpes resistentes podem levar a um aumento do risco de falhas no tratamento e complicações devido a bactérias resistentes. Apesar da taxa de resistência de *E. coli* ao sulfametizol ser de 37%, ainda é recomendado como antibioterapia de primeira linha na Dinamarca; a resistência antimicrobiana ao sulfametizol tem sido associada a resistência simultânea a outros

antibióticos e deve ser, portanto, considerado para exclusão de terapêutica de primeira linha de ITU (Kern, Klemmensen, Frimodt-Møller, & Espersen, 2002).

As fluoroquinolonas pertencem ao grupo de antibióticos considerados *critically important antimicrobials for human medicine*. Esta classificação é feita pela OMS e obedece a dois critérios. O primeiro critério refere-se a um agente antimicrobiano que é o único, ou uma das opções terapêuticas limitadas, capaz de tratar doenças severas; o segundo critério refere-se a agentes antimicrobianos que são usados para tratar doenças causadas quer por organismos passíveis de serem transmitidos de fontes não-humanas para humanos quer por organismos que podem adquirir genes codificadores de resistência a partir dessas mesmas fontes. As fluoroquinolonas obedecem a ambos os critérios; no entanto, apesar de serem altamente eficazes, a resistência a esta classe de agentes antimicrobianos está a aumentar e a sua utilização excessiva dificulta a sua eficácia (WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 2011). Por conseguinte, as resistências às fluoroquinolonas podem ter consequências clínicas severas, devendo apenas ser utilizadas com precaução e serem reservadas para casos mais graves, nomeadamente de pielonefrite, e precedido de um TSA das bactérias envolvidas (Dalhoff, 2012).

Em Portugal, segundo as NOC da DGS para ITU não complicada, os antibióticos de primeira linha são a fosfomicina e a nitrofurantoína. Os antibióticos β -lactâmicos (com exceção do pivmecillinam) não devem ser utilizados como tratamento empírico dada a fraca eficácia e alta prevalência de resistência em todo o mundo (National Guideline Clearinghouse (NGC), 2012). As taxas elevadas de resistência de *E. coli* às fluoroquinolonas e ao cotrimoxazol descritas em Portugal são, provavelmente, consequência dos níveis elevados de utilização destes antibióticos ao longo das últimas décadas e podem aumentar o risco de falência da antibioterapia. (DGS, 2011)

É necessário ter sempre em mente que estas recomendações devem-se adaptar consoante o país e respetivas taxas de resistência de *E. coli*, principalmente às fluoroquinolonas (Kahlmeter & Poulsen, 2012). É importante mencionar fatores que possam influenciar o aumento de resistência dos antibióticos: um deles é o facto de, em alguns países, os antibióticos, apesar de serem medicamentos sujeitos a receita médica, estarem disponíveis *over the counter*, ou seja, serem dispensados sem prescrição médica. A título de exemplo, em Espanha, 30% dos antibióticos dispensados são *over the counter* (Campos et al., 2007). Outro fator que é preciso considerar é que a nitrofurantoína,

pivmecillinam e a fosfomicina têm baixas taxas de resistência na Europa, o que pode ser devido ao facto de estes antibióticos não serem utilizados na agricultura (Grave, Torren-Edo, & Mackay, 2010). Também se deve ter em conta que os dados procedentes de antibiogramas podem subestimar as resistências entre patogénicos que causam ITU e podem confundir os clínicos sobre a prevalência das resistências a nível local.

A Associação Portuguesa de Urologia compilou dados e publicações sobre as recomendações do tratamento anti-infeccioso, como se pode observar na tabela II.

Tabela II: Tratamentos recomendados pela Associação Portuguesa de Urologia. Adaptado de: (Associação Portuguesa de Urologia, 2009)

Fármaco	Dose	Duração do tratamento	% de suscetibilidade e de <i>E. coli</i> em Portugal	% de resistência de <i>E. coli</i> em Portugal	Elegibilidade	
Fosfomicina trometadol	3000mg, dose única	1 dia	99.1	0,9	Sim	
Nitrofurantoína	50-100mg, 6/6 horas	5-7 dias	96.8	3,2	Sim	
Pivmecillinam	400mg, 12/12 horas	3 dias	---	---	---	
	20mg, 8/8 horas	5 dias	---	---	---	
Alternativas:						
FLUOROQUINOLONAS	Levofloxacina	250mg, 24/24 horas	3 dias	71%	29%	Não
	Norfloxacina	400mg, 12/12 horas	3 dias			
	Ofloxacina	200mg, 12/12 horas	5-7 dias			
	Ciprofloxacina	250mg, 12/12 horas	3 dias			
Se a taxa de resistência for conhecida localmente e inferior a 20%, considerar:						
Trimetropim	200 mg, 12/12 horas	5-7 dias	---	---	---	
Trimetropim + Sulfametoxazol (cotrimoxazol)	150 + 800 mg, 12/12 horas	3 dias	73.5	26,5	Não	

As razões para as recomendações divergentes podem ser devido a diferentes políticas de preços, disponibilidades e tradições. A fim de reduzir e controlar o aumento de resistências antimicrobianas na Europa, é importante coordenar recomendações para o tratamento empírico de primeira linha nas ITU e escolher o antibiótico mais adequado e com menor risco de resistências associadas.

As infecções urinárias recorrentes são um problema extremamente comum entre mulheres jovens e saudáveis, resultando num grande impacto em termos de morbidade e custos na saúde (Stapleton et al., 2012). A resistência emergente aos antibióticos acentua a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas. Diferentes abordagens têm sido propostas para a prevenção das ITU recorrentes, incluindo antibioterapia profilática e terapêuticas não farmacológicas (*Lactobacillus*, probióticos, vacinas e estrogénios intravaginais) (Guay, 2008). Assim, torna-se cada vez mais evidente que são necessárias estratégias seguras e efetivas.

A resistência emergente evidencia a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas, contextualizando o interesse crescente pelo arando (cranberry, *vaccinium macrocarpon*). Este fruto é composto por 90% de água mas também inclui outras substâncias, tais como: ácidos orgânicos, glicose, vitamina C, frutose e proantocianidinas (Jepson, Williams, & Craig, 2012). Vários estudos demonstraram que o arando previne que as bactérias (particularmente *E. coli*) se adiram às células uroepiteliais da bexiga; sem esta aderência, *E. coli* não consegue infetar a mucosa do trato urinário. *In vitro*, este processo é mediado por dois componentes do arando: a frutose e as proantocianidinas (Standard & Line, 2008). O arando tem-se mostrado eficaz na redução da recorrência das ITU em mulheres adultas sem patologias associadas. Contudo, a evidência científica não é suficientemente vigorosa para suportar a eficácia do arando. Ainda assim, existe um potencial benefício dos produtos de arando na profilaxia das ITU recorrentes, especialmente como alternativa para as mulheres saudáveis que preferem evitar ou que não respondem à antibioterapia profilática (Stapleton et al., 2012).

4.3.2 INFEÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

A maioria dos indivíduos irá desenvolver uma infecção aguda do trato respiratório a cada ano, tornando-se o problema mais comum da prática clínica diária. Os antibióticos são frequentemente prescritos para tratar as ITR; contudo, estes não são indicados em infecções virais, tornando-se crucial usar um antibiótico adequado com base no microrganismo responsável (Sarkar et al., 2015). Um estudo feito em larga escala em

ambulatório, que contou com mais de 52.000 casos de ITR, mostrou que, em 65% dos casos, houve prescrição de antibioterapia (Gill et al., 2006).

Vários estudos mostraram também que os antibióticos têm, na melhor das hipóteses, um benefício modesto nas infeções agudas do trato respiratório. Estes benefícios precisam de ser equilibrados com os efeitos adversos, os custos e o risco de as bactérias se tornarem resistentes (Centor, Allison, & Cohen, 2007), (Spurling, Del Mar, Dooley, Foxlee, & Farley, 2013). Como podemos observar nas tabelas III até X, a terapêutica antibiótica de primeira linha do trato respiratório superior e inferior é baseado em *guidelines* nacionais e internacionais.

4.3.2.1 AMIGDALITE AGUDA

Como já foi referido anteriormente, a amigdalite é uma infeção muito comum na idade pediátrica, fazendo o seu tratamento recomendado parte das *guidelines* apresentadas na tabela III. No caso dos adultos, a escolha da antibioterapia deve ser feita individualmente tendo em conta os fatores clínicos de cada doente. O tratamento de eleição na amigdalite aguda por SGA é a penicilina pela sua eficácia, segurança, estreito espectro de ação e baixo custo (Chiappini et al., 2012), (Shulman & C, 2012). Nunca foram documentados casos de SGA resistentes à penicilina, embora a penicilina V oral seja o tratamento de eleição (DGS, 2013a). No entanto, como esta não está atualmente disponível em Portugal, o tratamento de primeira linha passa a ser a amoxicilina que é igualmente eficaz, com bom perfil de segurança, bom paladar e baixo custo. Outra opção é a penicilina G benzatínica, administrada intramuscularmente mas com a desvantagem de ser extremamente dolorosa; todavia, é uma alternativa viável quando a terapêutica oral não está disponível. Como terapêutica alternativa existem as cefalosporinas que têm um espectro de ação mais alargado, um potencial de aumentar as resistências e um custo maiores (Regoli, Chiappini, Bonsignori, Galli, & de Martino, 2011).

Tabela III: *Guidelines* de tratamento para a amigdalite em idade pediátrica. Adaptado de: (DGS, 2013a), (Silva-costa, Fria, & Pinho, 2010).

Amigdalite Aguda			
Fármaco	Dose	Duração do tratamento	% de resistência de SGA em Portugal
Amoxicilina	50mg/Kg/dia, 12/12 horas	10 dias	0%
Penicilina G benzatínica	50.000 U/Kg (IM)	Dose única	0%

Alternativas:			
Cefadroxil	30mg/kg/dia, 24/24 horas	10 dias	---
Cefuroxima	20-30mg/kg/dia, 12/12 horas	10 dias	---
Cefeprozil	15-30mg/kg/dia, 12/12 horas,	10 dias	---
Claritromicina	15mg/kg/dia, 12/12 horas	10 dias	10%
Eritromicina	50mg/kg/dia, 6/6 ou 8/8 horas	10 dias	
Azitromicina	12mg/kg/dia, 24/24 horas	5 dias	
Clindamicina	20mg/kg/dia 8/8 horas	10 dias	7%

As cefalosporinas utilizadas devem ser preferencialmente de primeira geração, como o cefadroxil. As de segunda geração, como a cefuroxima e o cefeprozil, apesar de eficazes contra SGA, têm um espectro de ação mais alargado que as de primeira geração e devem ser utilizadas apenas no caso de indisponibilidade destas (Matthys, De Meyere, van Driel, & De Sutter, 2007). Como alternativa às cefalosporinas, por exemplo em casos de hipersensibilidade ou alergias, existem os macrólidos cujas taxas de resistência têm vindo a aumentar em Portugal. A clindamicina pode igualmente ser utilizada em casos de hipersensibilidade às cefalosporinas (Silva-costa et al., 2010).

As *guidelines* para a amigdalite aguda e para a faringite aguda são as mesmas visto que geralmente ambas são doenças que afetam as amígdalas adenoideias e linguais. Por este motivo, os termos faringite aguda e amigdalite aguda são considerados equivalentes (DGS, 2013a). É importante salientar que a cultura bacteriológica a partir do exsudado orofaríngeo é o único exame microbiológico que permite a realização do TSA, permitindo monitorizar a evolução das resistências antimicrobianas.

4.3.2.2 OMA

Dois terços das crianças têm, pelo menos, um episódio até atingirem os 3 anos e 90% têm, pelo menos, um episódio até aos 6 anos (The Royal Children's Hospital Melbourne, 2015). É importante considerar se há necessidade de iniciar logo a terapêutica empírica antibiótica ou se se deve fazer uma espera ativa. Sabe-se que o tratamento antibiótico imediato está associado a maior número de efeitos adversos, maior percentagem de portadores de *S. pneumoniae* multirresistente na nasofaringe e maiores custos (Chan et al., 2001). Além destas desvantagens, há que salientar que muitas vezes

as otites têm causa viral, sendo, por isso, desnecessário o uso de antibióticos. Segundo o CDC, 4 a 10% das crianças são afetadas por efeitos adversos após a toma de antibióticos (CDC, 2014). A não prescrição inicial de antibióticos na OMA não complicada baseia-se na melhoria espontânea da maioria das crianças (com idades superiores a 6 meses). Esta opção já é utilizada há vários anos em muitos países, apresentando bons resultados (Donaldson, 2015b). Estudos indicam que os antibióticos fornecem uma pequena redução da dor por mais de 24 horas em apenas cerca de 5% das crianças tratadas (American Academy of Pediatrics, 2014), (The Royal Children's Hospital Melbourne, 2015). Mas apesar de existir defensores que a antibioterapia não deveria ser primeira opção, a grande maioria ainda concorda que a antibioterapia em crianças é necessária por três razões válidas:

- Após a instituição da antibioterapia, é notório um declínio acentuado nas complicações supurativas;
- Os prescritores não podem prever, com certeza, se os doentes irão desenvolver ou não complicações;
- Vários estudos têm mostrado que a utilização de antibióticos melhora o resultado dos doentes em ambas as fases, precoce e tardia, da OMA (American Academy of Pediatrics, 2014).

O tratamento da otite média é ativamente debatido na literatura médica, principalmente por causa do aumento dramático na prevalência da OMA, nos últimos 10 anos, causado por *S. pneumoniae* resistente e *H. influenzae* produtor de β -lactamases ou *M. catarrhalis*. As β -lactamases são enzimas que hidrolisam antibióticos beta-lactâmicos, nomeadamente a amoxicilina e algumas cefalosporinas orais conduzindo a resistência *in vitro* e podendo levar à falência terapêutica. Atualmente, 90% de isolados de *M. catarrhalis* e 40-50% de isolados de *H. influenzae* produzem β -lactamases. Como resultado, a terapêutica antibiótica empírica para esta patologia tornou-se mais complexa, existindo várias opiniões sobre quais os fármacos que são melhores para terapêutica de primeira e segunda linha ou se os antibióticos devem ser prescritos em todos os doentes com OMA (Wasseem, 2015). Posto isto, na tabela IV estão representadas as recomendações para a OMA segundo a DGS (DGS, 2014a) e na tabela V estão representadas as recomendações por parte da *American Academy of Pediatrics* (American Academy of Pediatrics, 2014).

Tabela IV: *Guidelines* de tratamento para a OMA em idade pediátrica. Adaptado de: (DGS, 2014a).

	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
1º Linha	Amoxicilina	80-90mg/kg/dia, 12h/12h	<u>7 dias se:</u> • Idade inferior a dois anos; • OMA recorrente; • Falência do tratamento inicial;
2º Linha	Amoxicilina + ácido clavulânico	80-90mg/kg/dia, 12h/12h	
	Cefuroxima	30mg/kg/dia, 12h/12h (oral)	
		80-100mg/kg/dia, 8h/8h (IV)	
	Ceftriaxona	50mg/kg/dia, 24h/24h (IM ou IV)	<u>5 dias se:</u> • Idade \geq 2 anos; <u>Exceção:</u> • Ceftriaxona – 1 a 3 dias
Se reação de hipersensibilidade	Claritromicina	15mg/kg/dia, 12h/12h	
	Eritromicina	50mg/kg/dia, 6h/6h ou 8h/8h	
	Azitromicina	20mg/kg/dia, 24h/24h	3 dias

Tabela V: *Guidelines* de tratamento para a OMA em idade pediátrica. Adaptado de: (American Academy of Pediatrics, 2014).

	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
1º Linha	Amoxicilina	80-90mg/kg/dia, 12h/12h	5- 7 dias
	Amoxicilina + ácido clavulânico	80-90mg/kg/dia, 12h/12h	
2º Linha se alergia à penicilina	Cefdinir	14mg/kg, 12h/12h	
	Cefuroxima	30mg/kg, 12h/12h	
	Cefpodoxima	10mg/kg, 12h/12h	
	Ceftriaxona	50mg/kg/dia, 24h/24h (IM ou IV)	1-3 dias

O antibiótico de primeira escolha, segundo a DGS, no tratamento da OMA é a amoxicilina devido à sua eficácia, à boa suscetibilidade da maioria das bactérias causadoras de OMA, ao espectro microbiológico, ao perfil de segurança e ao baixo custo. A dose elevada de amoxicilina vai assegurar que esta tem atividade contra as estirpes de *S. pneumoniae* de suscetibilidade intermédia à penicilina e mesmo contra alguns pneumococos resistentes (Thompson et al., 2009). A DGS afirma que apenas em casos particulares em que existiu tratamento nos 30 dias com amoxicilina ou em casos de suspeita de infeção por *S. aureus* é que a amoxicilina + ácido clavulânico deverá ser

utilizado como antibiótico inicial. A *American Academy of Pediatrics* recomenda, como primeira linha, amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico, pois a combinação com este último é adicionalmente eficaz contra *H. influenzae* produtores de β -lactamases, *M. catarrhalis* e *S. aureus*. É importante realçar que a terapêutica alternativa varia consoante a sua eficácia. Por exemplo, dados recentes sobre a suscetibilidade *in vitro* do *S. pneumoniae* à cefuroxima revelam valores de 70-80% comparados com 84-92% da amoxicilina. A eficácia *in vitro* da cefuroxima contra o *H. influenzae* é de aproximadamente 98% em comparação com 58% da eficácia da amoxicilina e quase 100% de eficácia da amoxicilina + ácido clavulânico (Harrison, Woods, Stout, Martin, & Selvarangan, 2009). Os macrólidos têm uma eficácia limitada contra *H. influenzae* e *S. pneumoniae*; também a clindamicina tem uma eficácia limitada contra *H. influenzae*, mas, apesar disso, poderá ser utilizada quando há suspeita de *S. pneumoniae* penicilina-resistente permanecendo, contudo, ineficaz contra serotipos multirresistentes.

Os últimos dados nacionais publicados sobre as resistências dos microrganismos causadores de infeções respiratórias adquiridas na comunidade mostravam os seguintes valores:

- 1-2% de *S. pneumoniae* à amoxicilina;
- 10-12% de *H. influenzae* à ampicilina ;
- 80% de *M. catarrhalis* à ampicilina (DGS, 2014a).

É importante salientar que a vacina conjugada antipneumocócica reduziu a incidência de OMA por *S. pneumoniae* (Santos et al., 2012) e mudou os serotipos responsáveis, sendo agora frequentemente não vacinais.

4.3.2.3 SINUSITE AGUDA

A ABRS é responsável por 0,4% da antibioterapia dispensada em ambulatório (Leekha et al., 2011). Geralmente, 9 em cada 10 casos são provocados por vírus, sendo os restantes por bactérias (CDC, 2015b). Os principais objetivos do tratamento da ABRS são: erradicar a infeção, diminuir a gravidade e duração dos sintomas e evitar complicações. A maioria dos doentes com ABRS é tratada nos cuidados primários. Algumas diretrizes recomendam aguardar em vigilância ativa até 10 dias com terapêutica sintomática antes de se instituir a antibioterapia subsequente uma vez que a maioria dos casos não graves resolve-se espontaneamente (Blin et al., 2010). Porém, como a antibioterapia imediata pode reduzir a duração dos sintomas, ela poderá ser usada se os benefícios superarem os riscos. As *guidelines* da *American Academy of Otolaryngology-*

head and neck surgery (AAO-HNS) (tabela VI) recomendam iniciar a antibioterapia para todos os adultos com ABRS diagnosticada. É possível diagnosticar ABRS se os doentes apresentarem dois sintomas major (rinorreia purulenta; obstrução nasal; dor facial; hiposmia ou anosmia) ou um major e dois minor (sensação de plenitude nos ouvidos; febre; garganta dorida; fadiga; cefaleias; tosse) com duração de 10 dias ou se os sintomas piorarem após 5-7 dias (Slavin et al., 2005), (American Academy of Otolaryngology-head and neck surgery, 2015).

Como terapêutica de primeira linha, a AAO-HNS apresenta amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico. A escolha da amoxicilina prende-se por razões de segurança e eficácia. Amoxicilina + ácido clavulânico deverá ser ponderada em casos de doentes com alta probabilidade de apresentarem um microrganismo resistente à amoxicilina. Como alternativa, existe a clindamicina associada a uma cefalosporina de segunda ou terceira geração: estas cefalosporinas não são recomendadas para monoterapia empírica devido às taxas variáveis de resistência a *S. pneumoniae*. A doxiciclina é uma alternativa adequada para adultos porque continua a ser altamente ativa contra agentes patogénicos respiratórios e tem excelentes propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas. As fluoroquinolonas também são uma alternativa aos doentes que tenham alergia às penicilinas (American Academy of Otolaryngology-head and neck surgery, 2015).

Tabela VI: *Guidelines* de tratamento para a ABRS em adultos. Adaptado de: (American Academy of Otolaryngology-head and neck surgery, 2015)

	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
1º Linha	Amoxicilina OU Amoxicilina + ácido clavulânico	1g, 8h/8h 2g, 12h/12h	Mínimo: 5 dias Máximo: 10 dias
	2º Linha	Clindamicina + 1 dos 2 seguintes:	
Cefuroxima		250-500mg, 12h/12h	
Cefpodoxima		200mg, 12h/12h	
Alternativa	Doxiciclina	100mg, 12h/12h	
	Moxifloxacina	400mg, 24h/24h	
	Levofloxacina	500mg, 24h/24h	

4.3.2.4 SINUSITE CRÓNICA

Os principais objetivos do tratamento da CRS são a redução do edema da mucosa, promoção da drenagem sinusal e erradicação de infeções passíveis de estarem presentes. O papel das bactérias na patogénese da CRS permanece discutível; no entanto, o diagnóstico precoce, tratamento intensivo com antibioterapia oral e tratamento sintomático resultam num alívio das manifestações num número significativo de doentes. Para iniciar tratamento é importante confirmar um diagnóstico clínico de CRS com documentação objetiva da inflamação nasosinusal (Brook, 2015c).

No contexto da terapêutica, o tratamento inicial para CRS é geralmente empírico e a seleção dos antibióticos deverá ser eficaz contra as bactérias mais prováveis de causar infeção, incluindo aeróbios e anaeróbios. Os regimes terapêuticos mais comuns incluem amoxicilina + ácido clavulânico, clindamicina ou moxifloxacina como se pode verificar na tabela VII (Brook, 2015b), (Canadian Society of Otolaryngology-Head and neck & Surgery, 2011).

Tabela VII: *Guidelines* de tratamento empírico para a CRS em adultos. Adaptado de: (Canadian Society of Otolaryngology-Head and neck & Surgery, 2011)

	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
1º Linha	Amoxicilina + ácido clavulânico	2g, 12h/12h	14-28 dias, que poderá ir até às 6 semanas em casos refratários.
2º Linha	Clindamicina	300mg, 6h/6h	
	Moxifloxacina	400mg, 24h/24h	

É fundamental que não se interrompa o tratamento de antibioterapia antes do tempo prescrito pelo médico de forma a prevenir eventuais recidivas e tendo em vista impedir o aparecimento de resistência por parte dos microrganismos infetantes (Brook, 2015c).

4.3.2.4 BRONQUITE AGUDA

É uma infeção de etiologia principalmente vírica. O tratamento empírico com antibioterapia não é recomendado dado que vários estudos concluíram que o tratamento com antibióticos de rotina não exerce impacto sobre a duração ou gravidade da doença nem sobre potenciais complicações, tais como o desenvolvimento de pneumonia. Consistente com estas conclusões, a *Food and Drugs Administration* (FDA) removeu a

bronquite aguda de indicação para estudos randomizados com agentes antimicrobianos (R Gonzales et al., 2001). No entanto, mais de 60 a 90% dos doentes com bronquite aguda que procuram cuidados médicos acabam por receber antibioterapia (Ralph Gonzales, Steiner, & Sande, 1997). A bronquite, juntamente com infecções do trato respiratório superior, é responsável por 1/3 de toda a prescrição de antibióticos em ambulatório (Ralph Gonzales et al., 1997). As *guidelines* do *American College of Physicians* e do CDC destinam-se a dissuadir os médicos de prescrever antibióticos para esta patologia. Ambas as organizações afirmam as orientações de forma inequívoca, sendo que apenas a tosse convulsa provocada pela *Bordetella pertussis* é indicação para antibioterapia. No entanto, a frequência de prescrições de antibióticos para a bronquite aguda diminuiu modestamente de aproximadamente 75% para 60% desde a implementação das *guidelines*, no início da década de 2000 (R Gonzales et al., 2001). O tratamento para a bronquite aguda é, então, direcionado aos sintomas, sendo o mais relatado a tosse, e sendo essencial tentar perceber quais os que incomodam o doente de forma a haver um alívio sintomático (Ralph Gonzales et al., 1997).

4.3.2.5 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (CAP)

É uma das infecções do trato respiratório mais importantes e relevantes. A seleção da terapêutica antimicrobiana da CAP assenta em vários fatores, nomeadamente agentes patogénicos mais prováveis, taxas locais/nacionais de resistência, fatores de risco para resistência antimicrobiana e comorbilidades médicas que possam constituir um risco de falência terapêutica. Por ser o agente bacteriano mais comum, deve ser tida em consideração a possibilidade de infeção por *S. pneumoniae* resistente a antibióticos. Outros fatores a considerar são o potencial para indução de resistências e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antibióticos, perfil de segurança e custos da terapêutica (British Thoracic Society, 2015), (Lim et al., 2015).

Como o prescritor raramente conhece a etiologia da CAP antes de iniciar o tratamento, o esquema antibiótico inicial geralmente é empírico e tem como propósito cobrir os agentes patogénicos mais prováveis. O atraso no seu início, tal como a escolha inadequada do regime terapêutico inicial, correlaciona-se com um aumento significativo da mortalidade. A antibioterapia deve cobrir sempre o *S. pneumoniae* por este ser o agente etiológico mais frequente, sendo também legítimo cobrir agentes atípicos (Kasper et al., 2015).

Existem diversas recomendações terapêuticas para o tratamento da CAP publicadas por várias sociedades científicas internacionais como a *British Thoracic Society* (BTS), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) ou *American Thoracic Society* (ATS)); contudo, apresentam divergências entre si. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) publicou as recomendações nacionais, tendo seguidamente a DGS divulgado NOC sobre a matéria que se encontram ainda em discussão pública. Torna-se, assim, importante fazer uma comparação entre as *guidelines* de forma a ser possível a retirada de conclusões importantes para a prática clínica.

Nas tabelas VIII, IX, X e XI pretende-se enunciar um conjunto de recomendações sobre o tratamento da CAP. As considerações que se apresentam não pretendem substituir o senso clínico aplicado à resolução de cada caso individualmente. Estas recomendações pretendem ser úteis e motivo de reflexão para os profissionais envolvidos na abordagem de doentes com CAP.

Tabela VIII: *Guidelines* de tratamento para a CAP. Adaptado de: (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003)

Tratamento recomendado pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP)				
		Fármaco	Dose	Duração do tratamento
Sem fatores modificadores	1º Linha	Claritromicina	500mg, 12h/12h	
		Azitromicina	500mg, 24h/24h	
	2º Linha	Doxiciclina	200mg, dose única e depois 100mg, 12h/12h	
		Levofloxacina	500mg, 24h/24h	
		Moxifloxacina	400mg, 24h/24h	
Com fatores modificadores	1º Linha	β-lactâmico + Macrólido	Amoxicilina: 1g, 8h/8h OU Amoxicilina/ácido clavulânico 875/125mg, 8h/8h + macrólido	Mínimo: 5 dias Máximo: 10 dias
		Fluoroquinolonas	Levofloxacina: 500mg, 24h/24h Moxifloxacina: 400mg, 24h/24h	

	2ª Linha	β-lactâmico + Doxiciclina	Amoxicilina: 1g, 8h/8h OU Amoxicilina + ácido clavulânico, 875/125mg, 8h/8h+ doxiciclina	
--	----------	---------------------------------	--	--

O facto de se proceder apenas à abordagem da terapêutica antibiótica não significa que não se reconheça que o tratamento da CAP deva ultrapassar estes limites e abranger um conjunto de outras medidas (terapêutica de suporte) a definir em função do quadro clínico do doente e que podem incluir, nomeadamente, a correção de eventuais alterações hidroelectrolíticas, metabólicas e nutricionais.

Na tabela VIII apresenta-se a proposta por parte da SPP de antibioterapia inicial para os casos de CAP tratada em ambulatório. A terapêutica de primeira linha recomendada para doentes sem fatores modificadores, ou seja, que não apresentem qualquer fator modificador suscetível de favorecer a infeção por estirpes de *S. pneumoniae* resistente à penicilina ou bactérias de Gram-negativo, corresponde à administração de macrólidos e a de segunda linha à de tetraciclina ou fluoroquinolonas. Em relação a estas últimas, a SPP lembra que o seu uso deve ser limitado a casos estritamente necessários e quando não há mais nenhuma alternativa, visto que a sua utilização num grupo tão alargado de indivíduos poderia promover a sobreutilização de uma classe de fármacos particularmente valiosa noutros grupos de doentes com CAP, facilitando a emergência de fenómenos de resistência bacteriana (Mandell et al., 2007), (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003). Quando existem fatores modificadores, ou seja, quando há risco de apresentarem infeção por *S. pneumoniae* resistentes à penicilina e outros antibióticos ou por bacilos entéricos de Gram-negativo, a terapêutica recomendada é dupla. Em qualquer dos casos, a cobertura dos bacilos de Gram-negativo está sempre assegurada, embora a utilização da amoxicilina (sem o ácido clavulânico) torne obrigatório o recurso a um dos mais recentes macrólidos para permitir a cobertura dos microrganismos produtores de β-lactamases, nomeadamente *H. influenzae*. Assim, optou-se por preferir a associação de um agente β-lactâmico destinado essencialmente a cobrir o eventual *S. pneumoniae* resistente à penicilina, sendo a cobertura dos agentes atípicos assegurada pelo macrólido ou doxiciclina.

As *guidelines* apresentadas pela DGS (tabela IX) são diferentes das apresentadas pela SPP. Em doentes previamente saudáveis, a terapêutica de primeira linha

recomendada é um β -lactâmico. O estudo Viriato feito na população Portuguesa (Silva-costa et al., 2010) e outros estudos internacionais revelam uma baixa e estável taxa de resistência de *S. pneumoniae* às penicilinas e aos restantes β -lactâmicos, pelo que se recomenda o seu uso. O estudo Viriato também confirma que, em Portugal, a proporção de resistência de *S. pneumoniae in vitro* à amoxicilina isolada é idêntica à da sua combinação com clavulanato (Silva-costa et al., 2010), pelo que a amoxicilina isolada tem um custo-efetividade superior ao da combinação. (Silva-costa et al., 2010) O estudo encontrou, também em Portugal, infeções respiratórias baixas causadas por bactérias capazes de produzir β -lactamases (por exemplo, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*). No entanto, referências nacionais e internacionais não diferenciam entre o uso da amoxicilina isolada e o uso da combinação com clavulanato (Mandell et al., 2007), (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003). Estas parecem, portanto, ser idênticas em termos de efetividade na terapia empírica na maioria dos casos, não o sendo, porém, em termos de segurança, aumento de resistências e custo (Lim et al., 2015).

Tabela IX: *Guidelines* de tratamento para a CAP. Adaptado de: (DGS, 2012)

Tratamento recomendado pela Direção Geral de Saúde				
		Fármaco	Dose	Duração do tratamento
Doentes sem comorbilidades	1º Linha	Amoxicilina	500mg, 8h/8h	A duração do tratamento deve ser de sete dias, exceto quando se utilizar: azitromicina (três dias); claritromicina ou fluoroquinolonas (cinco ou seis dias)
		2º Linha	Azitromicina	
	Claritromicina		500mg, 12h/12h	
	Doxiciclina		200mg, dose única e depois 100mg, 12h/12h	
Doentes com comorbilidades	1º Linha	Amoxicilina +	1g, 8h/8h	
		Azitromicina ou	500mg, 24h/24h	
		Claritromicina	500mg, 12h/12h	
	2º Linha	Amoxicilina + Doxiciclina	200mg, dose única e depois 100mg, 12h/12h	
Alternativas		Levofloxacina	500mg, 24h/24h	
		Moxifloxacina	400mg, 24h/24h	
		Cefuroxima	250 a 500mg, 12h/12h	

Como alternativa à amoxicilina, em casos de contra-indicação, a prioridade deverá ser dada aos macrólidos e só depois à doxiciclina, tendo esta última especial indicação no caso de epidemia a *M. pneumoniae* conhecida (Santos et al., 2012). A inclusão de antibioterapia dirigida a *M. pneumoniae* no tratamento empírico inicial da CAP é considerada inapropriada pela BTS e a ATS.

Resumindo, segundo a DGS e a BTS (tabela X), considera-se tratamento de primeira linha a amoxicilina isolada, enquanto a SPP e a IDSA/ATS (tabela XI) aconselham macrólidos na mesma situação. Entre os macrólidos, a escolha da azitromicina ou da claritromicina baseia-se no menor número de efeitos secundários face a outras alternativas, na comodidade posológica e na sensibilidade específica da mesma pelo *M. pneumoniae* (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003).

Tabela X: Guidelines de tratamento para a CAP. Adaptado de:(Lim et al., 2015)

Tratamento recomendado pela <i>British Thoracic Society</i>				
		Fármaco	Dose	Duração do tratamento
Doentes sem comorbilidades	1ª Linha	Amoxicilina	500mg, 8h/8h	Mínimo: 7 dias Máximo: 10 dias
	2ª Linha	Claritromicina	500mg, 12h/12h	
		Doxiciclina	200mg, dose única e depois 100mg, 12h/12h	
Doentes com comorbilidades	1ª Linha	Amoxicilina + macrólido	1g, 8h/8h + 500mg, 12h/12h	
Alternativas		Levofloxacina	500mg,24h/24h	
		Moxifloxacina	400mg,24h/24h	

A associação de um β -lactâmico com um macrólido está indicada quando existem comorbilidades ou antibioterapia prévia, sendo indicação em todas as organizações excetuando a IDSA/ATS. No entanto, quando existem taxas de resistência aos macrólidos superiores a 25%, a IDSA/ATS recomenda a associação da amoxicilina à doxiciclina. Em Portugal, o estudo Viriato (Silva-costa et al., 2010) mostrou aumento das taxas de resistência aos macrólidos nos últimos anos, chegando aos 20% em 2007. Segundo a DGS, este valor continua a aumentar mas ainda não atingiu os 25%. Assim, recomenda-

se a associação da amoxicilina com um macrólido, podendo a associação à doxiciclina ser uma alternativa.

É certo que as fluoroquinolonas também são mencionadas pela IDSA/ATS como opção de primeira linha quando existem comorbilidades. (tabela XI). No entanto, a opção pelas fluoroquinolonas nos cuidados de saúde primários não é consistente com os princípios de uso prudente de antibióticos, dado os conhecidos problemas associados a estes fármacos para o tratamento da CAP em ambulatório. Concretamente, existem sérias preocupações que o uso generalizado das fluoroquinolonas possa levar ao desenvolvimento de estirpes resistentes (Lim et al., 2015), (Mandell et al., 2007), (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003).

Tabela XI: *Guidelines* de tratamento para a CAP. Adaptado de:(Mandell et al., 2007)

Tratamento recomendado pela IDSA/ATS				
		Fármaco	Dose	Duração do tratamento
Doentes sem comorbilidades	1ºLinha	Claritromicina	500mg, 12h/12h	Mínimo: 5 dias Máximo: 10 dias
		Azitromicina	500mg, dose única, depois 250 mg, 24h/24h	
	2ºLinha	Doxiciclina	100mg, 12h/12h	
Doentes com comorbilidades	1ºLinha	Levofloxacina	750mg, 24h/24h	
		Moxifloxacina	400mg, 24h/24h	
		Gemifloxacina	320mg, 24h/24h	
	2ºLinha	β-lactâmico + macrólido	Amoxicilina, 1g, 8h/8h OU amoxicilina + ácido clavulânico, 2g, 12h/12h + macrólido	
Alternativas aos β-lactâmicos		Ceftriaxona	1 a 2g, 24h/24h (IV)	
		Cefpodoxima	200mg, 12h/12h	
		Cefuroxima	500mg, 12h/12h	
Alternativa aos macrólidos		Doxiciclina	100mg, 12h/12h	

O uso de antibióticos de amplo espectro de ação para o tratamento ambulatório da CAP, nomeadamente cefalosporinas e fluoroquinolonas, aumenta o risco de infeções associadas à prestação de cuidados de saúde e o custo dos mesmos, pelo que deverá ser restringido a situações de pneumonia grave tratada necessariamente em contexto

hospitalar. Como se pode concluir, as *guidelines* variam consoante o país de referência e mesmo dentro do próprio país, como é o caso de Portugal onde existem duas NOC para a mesma patologia. Compete ao clínico avaliar cada caso e tomar a decisão tendo em vista o melhor interesse do doente.

4.3.3 INFEÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES

Dependendo do agente causal, alguns casos localizados respondem bem aos antibióticos tópicos (por exemplo, ácido fusídico ou neomicina). Casos mais graves podem precisar de tratamento com antibióticos sistémicos, com um ou mais princípios ativos.

4.3.3.1 IMPETIGO

É uma infeção bacteriana contagiosa e superficial. A terapêutica geralmente envolve tratamento de feridas locais, juntamente com antibioterapia tópica ou sistémica com atividade contra *S. aureus* e *S. pyogenes* (Dennis L. Stevens et al., 2014). O tratamento recomendando é apresentado na tabela XII e é aconselhado pela *British Association of Dermatologists* (BAD).

Tabela XII: Tratamento recomendado para o Impetigo. Adaptado de: (Thakur & Rao, 2014), (Health Protection Agency, 2014).

Impetigo				
Não complicado	1 ^o linha – tópico	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
		Ácido Fusídico a 2%	20mg/g, 8h/8h	
Complicado	1 ^o linha	Flucloxacilina	500mg, 6h/6h	
	2 ^o linha	Claritromicina	250mg - 500mg, 12h/12h	
	Alternativa	Eritromicina	250mg, 6h/6h	

Se o impetigo for localizado e não-complicado, o tratamento de primeira linha deverá ser um antibiótico tópico. A BAD aconselha o ácido fusídico pois é eficaz contra *S. aureus* e *S. pyogenes*. Por outro lado, a IDSA aconselha mupirocina a 2% ou

retapamulina a 1%; no entanto, a BAD afirma veementemente que mupirocina deverá ser reservada apenas para casos conhecidos de MRSA devido à emergência de resistências. Em relação à retapamulina, é um antibiótico tópico relativamente novo que se tem mostrado tão eficaz como o ácido fusídico mas, devido à diferença de preço, deverá ser usado somente como alternativa. No que diz respeito à antibioterapia oral, ambas as organizações estão de acordo com a terapêutica instituída. A flucloxacilina é recomendada como tratamento de primeira linha pois é sabido que é eficaz contra microrganismos de Gram-positivo, incluindo *S. aureus* produtores de β -lactamases. A claritromicina é uma alternativa a doentes com alergia às penicilinas e é o macrólido de eleição pois geralmente é considerado causador de menos efeitos adversos quando comparado com a eritromicina e tem maior adesão à terapêutica, visto que o regime posológico é de duas vezes por dia (Lawton, 2014).

4.3.3.2 FOLICULITE, FURÚNCULO E CARBÚNCULO

São três formas evolutivas de uma infeção dos folículos pilosos provocada pela bactéria *S. aureus*. Como tratamento de primeira linha, a flucloxacilina é o recomendado pelas diversas organizações. Mas como *S. aureus* é o agente etiológico mais comum e é frequentemente associado ao *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA), o tratamento empírico também aconselhado é a doxiciclina, sendo necessário sempre confirmar os resultados laboratorialmente antes de iniciar a antibioterapia. A *Public Health England* ainda refere o trimetropim como terapêutica de segunda linha (Health Protection Agency, 2014). Em Portugal, só existe a associação de trimetropim + sulfametoxazol, cuja resistência têm aumentado nos últimos anos.

4.3.3.3 ERISIPELA

Os dados publicados indicam que a terapêutica antimicrobiana num doente imunocompetente deve centrar-se, primariamente, nos cocos de Gram-positivo. Os bacilos de Gram-negativo (nomeadamente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *H. influenzae*), de forma isolada ou associados a outros agentes (cocos de Gram-positivo), também podem ser responsáveis pela infeção, devendo ter-se em conta esta possibilidade nos casos de pé diabético ou de úlceras de decúbito. O tratamento da erisipela é exclusivamente médico e consiste, no essencial, na instituição de antibioterapia empírica tendo em conta a epidemiologia desta infeção (Luncht, 2001). A utilização de antimicrobianos tópicos (ácido fusídico a 2% ou sulfadiazina argêntica a 1%) pode ser útil numa fase inicial da infeção. A penicilina G é o antibiótico de referência. Dada a sua

prescrição implicar infusões endovenosas repetidas e internamento hospitalar, tem vindo a ser preterida em favor de outros fármacos (tabela XIII) com perfil farmacodinâmico mais favorável e menos riscos iatrogénicos associados à sua administração.

Tabela XIII: Tratamento recomendado para a erisipela. Adaptado de: (Caetano & Amorim, 2005)

Erisipela			
	Fármaco	Dose	Duração do tratamento
1ª linha	Amoxicilina	1g, 8h/8h	10-14 dias
	Cefradina	500mg, 6h/6h	
2ª linha	Cefradoxil	1g, 12h/12h	
	Clindamicina	150mg, 6h/6h	
Alternativas	Eritromicina	500mg, 6h/6h	
	Claritromicina	500mg, 12h/12h	

4.3.3.4 CELULITE

O tratamento da celulite pode ser complicado de gerir devido ao surgimento de MRSA e *S. pyogenes* macrólido-resistente. Em casos pouco severos, o tratamento da celulite pode ser feito empiricamente com penicilinas, cefalosporinas de segunda ou terceira geração, macrólidos ou clindamicina. Infelizmente, em casos mais severos de celulite bacteriana, 50% das espécies de MRSA têm também resistência à clindamicina (Herchline, 2015a). Das espécies de *S. pyogenes* resistentes a macrólidos, 99,5% ainda são suscetíveis à clindamicina e 100% à penicilina. A maioria das infeções de MRSA adquiridas na comunidade são aparentemente suscetíveis ao cotrimoxazol e às tetraciclina (Liu, 2011), (D. L. Stevens et al., 2014).

4.3.4 INFEÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL

Infeção por *C. difficile* é uma consequência potencialmente perigosa do consumo de antibióticos, havendo um aumento na incidência e mortalidade atribuída globalmente. A epidemiologia das doenças associadas ao *C. difficile* alterou-se significativamente com a ocorrência cada vez maior de **colite pseudomembranosa** adquirida na comunidade. As diretrizes de tratamento recomendam o uso de metronidazol e vancomicina oral para o tratamento de um episódio inicial de infeção por *C. difficile*. No entanto, o metronidazol tem eficácia limitada em casos graves e a utilização de vancomicina está associada ao

aumento do risco de resistência em *Enterococcus spp.* Ainda assim, vários estudos têm demonstrado que, apesar da vancomicina e do metronidazol parecerem ser igualmente eficazes para o tratamento da infecção ligeira por *C. difficile*, a primeira é superior farmacologicamente para o tratamento de doentes com patologia grave. Desta forma, a vancomicina oral deve ser considerada como o agente de primeira linha para o tratamento de doentes com infecção grave e o metronidazol deve ser reservado para casos mais ligeiros da doença (Rl et al., 2011). O ácido fusídico, a teicoplanina e a tigeciclina são fármacos também propostos para tratar infecções por *C. difficile* (Bartlett, 2008). Um estudo clínico revelou que o tratamento com anticorpos monoclonais humanos contra as toxinas do *C. difficile*, administrados juntamente com a terapia padrão de vancomicina ou metronidazol, tem benefícios no tratamento da infecção, bem como na redução do risco de recidivas da doença em 72% dos casos (Thompson, Ian M, Lucia et al., 2010). A introdução de fidaxomicina, em 2011, melhorou o, até então, limitado campo de opções terapêuticas para a infecção por *C. difficile*. A fidaxomicina tem atividade contra bactérias de Gram-positivo aeróbias e anaeróbias, incluindo *C. difficile*. Ao contrário do metronidazol, é insolúvel em água (ao pH do intestino) e, portanto, não é sistemicamente absorvida e não altera a flora bacteriana, sugerindo um potencial de risco reduzido para recorrências. As *guidelines* norte-americanas e europeias têm entrado em conflito em relação à fidaxomicina pois, apesar de ser eficaz, é extremamente caro quando comparado com as opções em vigor (Marra & Ng, 2015). Recentemente, foi desenvolvido um novo antibiótico, cadazolida, do grupo das oxazolidinonas. Demonstrou potente atividade antimicrobiana contra *C. difficile* e mostrou uma baixa propensão para induzir resistências. Os compostos desta classe podem surgir como terapêutica de primeira linha num futuro próximo. Contudo, mais estudos são necessários para definir a sua utilidade clínica (Kali, Victor, Charles, Srirangaraj, & Kali, 2015).

Em 2014, foram publicadas *guidelines* para o tratamento da infecção por *C. difficile* pela *European Society of Clinical Microbiology* (ESCM). Estas consideram que infecções por *C. difficile* são um problema emergente que deixou de estar restrito a ambientes hospitalares para englobar a comunidade. Como terapêutica para um episódio inicial ligeiro a moderado, a ESCM recomenda o uso de metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. Para um episódio moderado a grave e para episódios recorrentes, o recomendado é vancomicina ou fidaxomicina. A ESCM afirma que é razoável utilizar fidaxomicina em indivíduos com grande probabilidade de terem recorrências (*eg*: idosos, doentes a receber antibioterapia concomitantemente) (Ogielska et al., 2015).

5. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Os microrganismos estão em constante evolução, o que lhes permite adaptarem-se de forma eficiente a novos ambientes. A resistência antimicrobiana é a capacidade dos microrganismos (bactéria, vírus ou parasita) crescerem na presença de um agente antimicrobiano cujo objetivo é matar ou limitar o seu crescimento (ECDC, 2014a). Todos os dias há cada vez mais relatos de microrganismos anteriormente suscetíveis aos antibióticos a desenvolver resistências; este fenómeno é responsável por uma seleção natural sobre as estirpes, promovendo o ideal do Darwinismo da sobrevivência do mais forte (Saga & Yamaguchi, 2009). Apesar de estas bactérias inicialmente terem causado infeções nosocomiais significativas, em que foram a causa de morbilidade e mortalidade em doentes hospitalizados, mais recentemente espalharam-se para a comunidade, causando infeções sérias em doentes saudáveis e não vulneráveis, dificultando o seu diagnóstico e tratamento (Alanis, 2005). Desde a introdução da penicilina até ao aparecimento de antibióticos mais recentes, verificou-se uma evolução da resistência em pouco tempo, como se pode comprovar na figura 5 (Clatworthy, Pierson, & Hung, 2007). Criou-se, assim, a necessidade de desenvolver novos antibióticos para combater a crescente emergência de resistências. No entanto, tal não se tem verificado; com a exceção da daptomicina, linezolida e bedaquilina (aprovada para a tuberculose pela FDA em 2012), não têm existido antibióticos clinicamente relevantes nos últimos 40 anos. Deste modo, é importante preservar a eficácia dos antibióticos atualmente disponíveis para as futuras gerações (S. C. Davies, 2013).

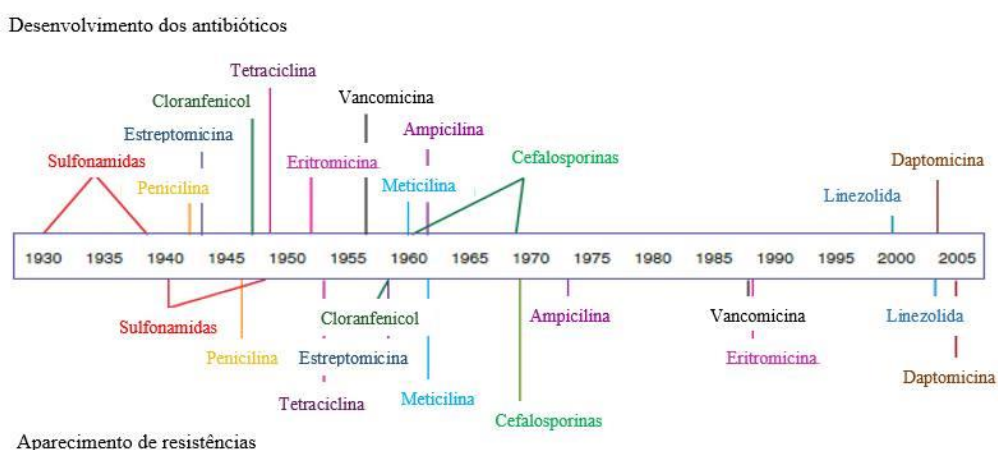


Figura 5: O desenvolvimento dos antibióticos vs. o aparecimento de resistências. O ano referente ao aparecimento do novo antibiótico é retratado na linha acima do tempo e a resistência é ilustrada na linha abaixo do tempo. Adaptado de: (Clatworthy et al., 2007).

O número de infeções causadas por bactérias multirresistentes está a aumentar a nível mundial. O *World Economic Forum* lista as resistências dos antibióticos como uma das maiores ameaças de saúde pública. Estima-se que, na Europa, 25.000 indivíduos morram a cada ano resultado da ação de bactérias multirresistentes, traduzindo-se num gasto de 1,5 biliões de euros/ano por parte da União Europeia (UE) (Pharmaceutical Group of European Union, 2009). Já nos EUA, mais de 2 milhões de pessoas anualmente são infetadas por bactérias multirresistentes, traduzindo-se em 23.000 mortes diretas (Wright, 2011). Reflexo desta curva ascendente é o facto de, por exemplo, em 2013 ter havido cerca de 480.000 novos casos de tuberculose multirresistente requerendo tratamentos que são muito mais longos e menos efetivos comparados com a tuberculose não resistente (WHO, 2015).

5.1 PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

As bactérias, ao longo da sua evolução, adaptam-se ao meio em que se encontram. Se algo as impede de crescer como, por exemplo, um antibiótico, elas evoluem de modo a ter novos mecanismos que lhes permitam resistir a este obstáculo. De facto, em alguns casos, algumas bactérias têm sido capazes de desenvolver resistência simultânea a duas ou mais classes de antibióticos, tornando o tratamento extremamente difícil e de elevado custo, associado, muitas vezes, a uma alta mortalidade. É importante saber as bases moleculares do desenvolvimento de resistências porque permite encontrar novas abordagens para controlar as infeções causadas por estas bactérias. Em geral, pode-se dizer que a resistência bacteriana está intimamente ligada com a componente genética. Isto quer dizer que, na maioria dos casos de resistência bacteriana, haverá, ao nível genético nas bactérias previamente suscetíveis, alterações por mutações ou por introdução de nova informação. A expressão destas alterações genéticas na célula resulta em mudanças em um ou mais mecanismos biológicos da bactéria afetada e, em última análise, determina o tipo de resistência que a bactéria vai desenvolver, resultando numa grande variedade de possíveis formas biológicas de resistência (Levy & Marshall, 2004), (Sefton, 2002).

5.1.1 MECANISMOS GENÉTICOS DE TRANSMISSÃO

O desenvolvimento da resistência a antibióticos tende a ser relacionado com o grau de simplicidade do DNA presente no microrganismo a tornar-se resistente e à

facilidade com que ele pode adquirir DNA de um outro. Para que seja desenvolvida a resistência aos antibióticos é fundamental haver a presença de um antibiótico, capaz de inibir a maioria das bactérias presentes numa colônia, e uma colônia heterogênea, em que pelo menos uma bactéria transporte o gene capaz de expressar a resistência aos antibióticos. Encontradas estas condições, as bactérias suscetíveis na colônia morrem e as estirpes resistentes vão sobreviver, possuindo o gene que codifica o tipo com que a resistência vai ser expressa (Levy & Marshall, 2004).

As bactérias podem ser intrinsecamente resistentes a certos antibióticos mas também podem adquirir essa resistência através de mutações em genes cromossômicos ou por transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes noutros microrganismos (Wright, 2011). A resistência natural é uma característica intrínseca de uma espécie bacteriana; é a sua capacidade de resistir à ação do antibiótico como resultado de características estruturais e funcionais inerentes a essa bactéria. O conhecimento da resistência intrínseca do agente patogênico é fundamental, de modo a escolher o tratamento empírico mais eficaz e adequado. Um exemplo de resistência intrínseca é o de *Klebsiella* spp. que é naturalmente resistente à ampicilina por produção de β -lactamases; quer isto dizer que sabe-se previamente que o tratamento com ampicilina para *Klebsiella* spp não causará qualquer efeito uma vez que possui genes de resistência a este fármaco provenientes da sua estirpe selvagem (WHO, 2015).

Para a maior parte, no entanto, a pressão exercida pela presença de um antibiótico é um estímulo potente para induzir uma resposta de adaptação bacteriana e é a causa mais comum de resistência bacteriana aos antibióticos (Tenover, 2006). As bactérias suscetíveis podem adquirir resistência por mutação genética ou por “aceitar” genes de resistência antimicrobiana de outra bactéria. Os genes que codificam esta resistência, chamados de genes resistentes, estão normalmente localizados em fragmentos especializados de DNA conhecidos por transposões, que permitem que os genes resistentes se movam facilmente de um plasmídeo (fragmentos circulares de DNA) para outro (Sefton, 2002). Alguns transposões podem conter um fragmento de DNA chamado de “integron”, um local capaz de integrar diferentes cassetes de genes resistentes a antibióticos e, portanto, conferir múltipla resistência às bactérias (Levy & Marshall, 2004). Uma vez que uma mutação genética ocorra e cause uma alteração no DNA da bactéria, o material genético pode ser transferido entre bactérias por diversas maneiras. Há vários mecanismos de troca genética mas a mais importante é através de plasmídeos

que, após a sua inclusão no DNA bacteriano, podem ser transferidos entre microrganismos. Assim, o agente etiológico torna-se capaz de desenvolver propriedades que conferem resistência aos antibióticos (Harris, 1997), (Rang et al., 2012).

5.1.2. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BIOLÓGICA

Independentemente da forma como um gene é transferido para uma bactéria, o desenvolvimento da resistência a antibióticos ocorre quando o gene é capaz de se expressar e produzir um efeito biológico tangível resultando na perda de atividade do fármaco. Estes mecanismos biológicos são muito variados mas podem ser resumidos nos que se seguem:

- Aumento do efluxo do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, observando-se uma diminuição da sua concentração no interior da célula;
- Diminuição da permeabilidade da membrana, limitando a entrada do antibiótico;
- Alteração genética do alvo, isto é, do local de ligação do antibiótico à bactéria, não permitindo deste modo a ligação do fármaco ao local de ação.
- Produção enzimática, com capacidade de inativar os antibióticos (Harris, 1997), (Laurance et al., 2012).

5.2 PRÁTICAS QUE INDUZEM O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIAS

A resistência aos antibióticos é um fenômeno natural: quando um antibiótico é utilizado, as bactérias que conseguem resistir têm uma maior probabilidade de sobrevivência em relação aquelas que são "suscetíveis". Bactérias sensíveis são mortas ou inibidas por um antibiótico resultando numa pressão seletiva para a sobrevivência das estirpes de bactérias resistentes. Alguma resistência ocorre sem ação humana, como as bactérias capazes de produzir e usar antibióticos contra outras, levando a um baixo nível de seleção natural para a resistência aos antibióticos. No entanto, atualmente os níveis elevados de bactérias resistentes aos antibióticos são atribuídos ao excesso de uso e abuso de antibióticos (APUA, 2015).

O conhecimento de como as bactérias se adaptam ao seu ambiente e como o seu processo poderá culminar no desenvolvimento de resistências é ainda muito limitado. Só agora se está a começar a compreender, a nível molecular, que medidas são necessárias

para que este processo ocorra, condicionando uma maior necessidade de continuar a compreensão mais detalhada dos mecanismos específicos que servem como *trigger signals* para este processo de adaptação, permitindo-nos responder a questões que ainda permanecem sem resposta como, por exemplo, o motivo pelo qual, depois de mais de 60 anos, o SGA continua a ser extremamente sensível à penicilina mas nem sempre à eritromicina.

Consideremos então algumas práticas associadas ao desenvolvimento de resistências:

- Uso excessivo e irracional da utilização de antibióticos em ambulatório e em doentes hospitalizados, tanto ao nível terapêutico como profilático;
- Uso excessivo de antibióticos na indústria da agricultura, particularmente na produção de alimentos;
- Uma maior sobrevida para doentes com doença grave;
- Maior esperança de vida com o aumento do uso de antibióticos na geriatria;
- Avanços na medicina resultando numa menor taxa de mortalidade em doentes imunodeprimidos;
- Falta de uso das medidas preventivas eficazes e comprovadas no controlo da infeção, tais como: lavar as mãos, restringir o uso de antibióticos e isolar apropriadamente os doentes com infeções resistentes.
- Aumento de procedimentos invasivos;
- Aumento do uso de próteses e dispositivos médicos passíveis de infeção com bactérias resistentes (Harris, 1997).

5.2.1 PRESCRITOR

A prescrição desnecessária e o consumo de antibióticos é uma responsabilidade de todos (Harris, 1997). Estimativas da OMS apontam para que cerca de 50% das prescrições de antibióticos sejam efetivamente desnecessárias (WHO, 2014a). As infeções convencionais e o grande número de consumo dos antibióticos acarretam muitos erros de prescrição relacionados com a incerteza do diagnóstico e do tratamento empírico e a falta de conhecimento farmacológico. Existem problemas de indicação, seleção e prescrição de antibióticos (Wannmacher, 2004).

A Associação Portuguesa para a Defesa do Consumidor (DECO) efetuou um estudo em 2014, realizado nas regiões de Lisboa e Porto, sobre a prescrição e dispensa de antibióticos. O estudo teve como base 50 consultas médicas e comprovou-se que, em 42%

dessas, se prescreveu antibióticos perante a descrição de sintomas fictícios como uma simples dor de garganta. Desta forma, quase metade dos casos observados resultaram em prescrição de antibióticos inadequada (DECO PROTESTE, 2014).

Também nos EUA foi realizada uma análise retrospectiva em ambulatório sobre a prescrição de antibióticos entre os anos 2000 e 2010. Foram então estudadas as tendências de prescrição de antibióticos de largo espectro (azitromicina, claritromicina, fluoroquinolonas, amoxicilina + ácido clavulânico e cefalosporinas de 2 e 3º geração) para infeções respiratórias agudas. Foram analisados três grupos consoante a faixa etária: crianças e adolescentes (<18 anos), adultos (18-64 anos) e idosos (>65 anos). Concluiu-se, então, que durante os 10 anos foram dispensados 1,4 biliões de antibióticos e que as taxas de prescrição de antibióticos de largo espectro duplicaram de 2000 a 2010 e que esse aumento foi verificado nas três faixas etárias, como se pode verificar na figura 6 (G. C. Lee et al., 2014).

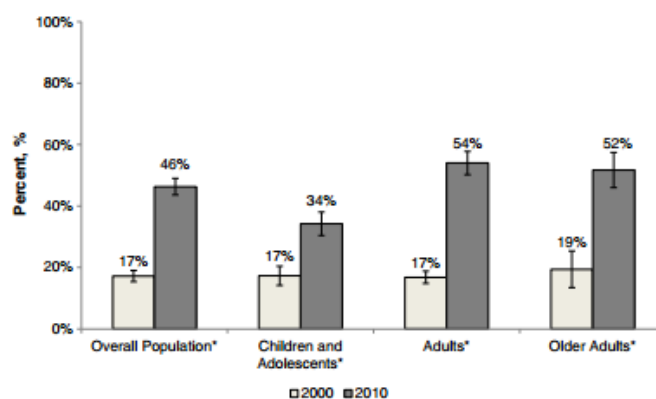


Figura 6: Prescrição de antibióticos de largo espectro em infeções respiratórias agudas nos EUA, 2000 a 2010. Retirado de: (G. C. Lee et al., 2014).

Um outro estudo foi desenvolvido no Reino Unido, em que participaram 568 médicos de clínica geral, tendo os doentes incluídos idades compreendidas entre os 18 e os 59 anos. As patologias abordadas e sintomas relacionados foram infeções do trato respiratório (como bronquite, rinosinusite e OMA), constipações, tosse e dor de garganta. Os resultados obtidos revelaram que, dos médicos participantes neste estudo, 54% prescreveram antibióticos nas suas consultas; mais detalhadamente, o estudo revela que houve uma prescrição em:

- 38% dos casos de constipação;
- 60% dos casos de tosse e bronquite;
- 60% dos casos de otite média aguda;
- 91% dos casos de rinosinusite;

- 60% dos casos de dores de garganta.

Concluiu-se, assim, que a maioria dos médicos prescreveu antibióticos aos doentes com infeções respiratórias agudas numa proporção considerada excessiva para o que é justificado clinicamente (Gulliford et al., 2014).

Como foi possível constatar nos estudos apresentados atrás, conseguimos afirmar que o papel do médico é muito importante no que diz respeito ao desenvolvimento de resistências mas também é fundamental para a sua solução. Atualmente, a maioria das prescrições de antibióticos é baseada na avaliação clínica e na escolha inicial da terapia empírica. Isto significa que, inevitavelmente, a natureza da infeção e o agente etiológico são desconhecidos no momento da prescrição; ou seja, a incapacidade de distinguir infeções bacterianas de virais significa que esta última continuará a ser tratada desnecessariamente, expondo os doentes a possíveis efeitos adversos e sujeitando-os ao encargo de custos superiores. Os prescritores são confrontados com um dilema na medida em que têm de pesar diariamente os prós e contras do uso de antibioterapia; a prescrição necessária *versus* indução de resistências bacterianas. Neste contexto, é essencial considerar o tipo de cuidados de saúde prestados e tentar combater a falta de apoio na prescrição e a falta de precisão diagnóstica (Laxminarayan et al., 2013).

5.2.2 FARMACÊUTICO

Como já foi referido, a principal causa de resistência aos antimicrobianos é o uso inapropriado de antibióticos que está diretamente relacionado com a tendência para a automedicação e o seu uso desnecessário em patologias simples, como as constipações ou dores de garganta, frequentemente causadas por infeções virais, onde este tipo de fármacos não tem efeito (WHO, 2014a). Vários estudos têm sido direcionados para esta temática e têm identificado problemas, tais como a dispensa ilegal de antibióticos pelos farmacêuticos em alguns países da Europa e a prescrição inapropriada por parte da classe médica (Väänänen, Pietilä, & Airaksinen, 2006).

Um relatório realizado pela OMS teve como objetivo fornecer uma avaliação independente da política atual e orientar a comunidade farmacêutica/ farmácia em relação às resistências antimicrobianas e sumarizar o desempenho dos vários sistemas de farmácia comunitária na Europa. Participaram neste estudo 44 países pertencentes à União Europeia. Verificou-se que, em 43% dos países, é possível adquirir antibióticos ao balcão sem receita médica, em 12% estes são passíveis de compra através da internet sem receita médica e, em 27%, é possível adquirir estes fármacos no mercado negro ou em

clínicas veterinárias. Em 81% dos países envolvidos, as *guidelines* são feitas a partir de um esforço conjunto que envolve médicos, farmacêuticos, associações profissionais e organizações governamentais. A classe farmacêutica tem aqui uma oportunidade de se envolver bastante pois encontra-se numa das melhores posições para combater as resistências antimicrobianas. É possível afirmar que o amplo acesso aos antibióticos deve ser restringido, particularmente nos países onde se pode adquirir antibióticos sem receita médica e através da internet. A falta de regulamentos relativos à disponibilidade, distribuição e acesso aos antibióticos pode levar a um consumo excessivo e a um aumento de resistências (WHO, 2014c). O momento é oportuno para abordar a necessidade de aumentar a colaboração entre farmacêuticos e médicos e, assim, diminuir a prescrição e dispensa inadequadas, construindo, ao mesmo tempo, relações mais fortes de respeito e confiança mútuos entre os dois grupos (WHO, 2014b).

5.2.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Os grandes avanços na antibioterapia desde a introdução da penicilina têm sido criados, em grande parte, pela indústria farmacêutica. A indústria afirma que isso só foi possível graças ao investimento contínuo, ao assumir os riscos, à inovadora pesquisa biológica e química e à ligação forte e eficaz entre microbiologistas e médicos. A indústria tem um histórico impressionante de produtos farmacêuticos bem-sucedidos e que vieram dar resposta à necessidade médica (Bax, 1998).

As empresas farmacêuticas descobrem, desenvolvem e comercializam agentes antibacterianos. Cabe a estas a promoção da ampla utilização destes agentes de forma a justificar os custos de pesquisa e de desenvolvimento, o que aumenta a frequência da resistência. A indústria farmacêutica é muito heterogénea, compreendendo centenas de diferentes empresas com uma ampla gama de atitudes e práticas, as quais deveriam defender uma aliança saudável entre a indústria, os médicos, as unidades de saúde e o doente. Um levantamento feito entre vice-presidentes de algumas indústrias sugeriu que 50% estavam a diminuir ou mesmo a parar o desenvolvimento de novos antibióticos por falta de apoio financeiro (Monnet, 2005), (Gallagher, 2013). É uma crescente preocupação assistir que há um desinteresse aparente no desenvolvimento de novos antibióticos. O problema reside no facto do desenvolvimento de antibióticos ser pouco atrativo para as indústrias visto ser uma terapia de curta duração. As empresas lucram mais produzindo medicamentos dirigidos a tratamentos de longa duração, como é o caso da hipertensão e da diabetes *mellitus*. Como resultado, ao longo dos últimos 30 anos tem

havido um declínio de 90% em novas aprovações de antibióticos pela FDA (B. Spellberg et al., 2008), (Shlaes, Sahm, Opiela, & Spellberg, 2013)

Em 2012, o mercado global de antibióticos estava avaliado em 43,55 bilhões de dólares com a perspectiva de alcançar 49 bilhões de dólares em 2019. Dada a falta de novos antibióticos, o mercado é dominado por fabricantes de genéricos, sendo a Índia o país detentor da maior quota mundial de fabrico de medicamentos genéricos (Transparency Market Research, 2015). Embora ainda haja um maior consumo *per capita* de antibióticos em países desenvolvidos, as taxas de consumo estão a aumentar rapidamente em economias emergentes (Van Boeckel et al., 2015). Em termos de volume global, a Índia é o país que mais consome antibióticos com uma média de 10,7 unidades por pessoa; em segundo lugar encontra-se a China com 7,5 unidades por pessoa e em terceiro os EUA com 22 unidades por pessoa (Transparency Market Research, 2015).

Ainda assim, e mesmo tendo acesso a todas estas informações, o mundo mantém-se num paradoxo: apesar do rápido desenvolvimento de resistências destacar a urgência de agir rapidamente para controlar o uso de antibióticos, as projeções atuais mostram que o consumo global de antibióticos está previsto aumentar 67% entre 2010 e 2030 (SumOfUS, 2015).

5.3 PRINCIPAIS ESPÉCIES BACTERIANAS RESISTENTES NA COMUNIDADE

As bactérias resistentes, muitas vezes, existem na natureza antes da utilização de antibióticos pelo homem. O emprego destas substâncias, sobretudo intensivamente, favorece a seleção de estirpes resistentes e é a causa da transformação de populações bacterianas sensíveis em populações resistentes. Atualmente, as bactérias resistentes a um determinado antibiótico têm a capacidade de se disseminar globalmente, tornando-se num problema emergente que precisa de solução (WHO, 2014d).

De seguida irão ser abordadas as espécies bacterianas resistentes na comunidade com maior relevância (WHO, 2014a).

5.3.1 *Escherichia coli*

E. coli é uma bactéria de Gram-negativo que pertence à família das *Enterobacteriaceae*. Encontra-se amplamente disseminada e tem vindo a aumentar a sua incidência na Europa e nos EUA (WHO, 2014a). Faz parte da flora bacteriana normal, principalmente do trato

gastrointestinal, e é uma das principais causas de doenças infecciosas em seres humanos, sendo o agente etiológico mais frequente da ITU.

A resistência antimicrobiana de *E. coli* requer muita atenção, sendo particularmente preocupante o aumento de resistências às cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e β -lactâmicos e à possível resistência combinada (ECDC, 2013a). Para ilustrar este facto, segundo a ECDC, a percentagem de resistência às cefalosporinas de terceira geração aumentou significativamente na Europa de 9,5%, em 2010, para 12,3%, em 2013.

As fluoroquinolonas, mesmo não sendo terapêutica de primeira linha na ITU não complicada, são consideradas como terapêutica alternativa (Gupta, Hooton, & Stamm, 2001). Em Portugal, apesar das *guidelines* sugerirem a utilização de fluoroquinolonas só em casos mais graves de ITU, a ciprofloxacina continua a ser o antibiótico mais prescrito (DGS, 2011).

Um estudo, o ECO.SENS, determinou a suscetibilidade antimicrobiana de *E. coli* adquirida na comunidade em infeções agudas, não complicadas e não recorrentes do trato urinário. O estudo foi realizado em mulheres aleatórias com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. Este teve o objetivo de comparar dados obtidos nos 8 anos anteriores, desde que se realizou o primeiro ECO.SENS (1999-2000). Durante os anos 2007 e 2008, amostras de urina foram coletadas a partir de 1697 mulheres na Áustria, Grécia, Portugal, Suécia e Reino Unido. Os países foram escolhidos para representar áreas da Europa onde a resistência é maior (Grécia e Portugal) e onde a resistência é menor (Áustria, Suécia e Reino Unido). Concluiu-se que as taxas de resistências às fluoroquinolonas eram mais altas em Portugal do que nos restantes países e que aumentaram significativamente em comparação com o primeiro ECO.SENS. A resistência a quatro ou mais agentes antimicrobianos foi maior em Portugal (16,7%) e menor no Reino Unido (10,9%), um padrão semelhante ao observado no primeiro estudo realizado, onde a resistência múltipla foi mais comum no Sul da Europa. Portugal apresentou também taxas elevadas de resistências aos antibióticos β -lactâmicos e aos aminoglicosídeos (Kahlmeter & Poulsen, 2012).

5.3.2 MRSA

Durante as últimas quatro décadas, MRSA evoluiu de um problema controlável para um grave problema de saúde pública. Infeção por MRSA é, em grande parte, uma infeção adquirida no hospital: na verdade, uma das mais comuns. Recentemente, no

entanto, novas linhagens emergiram na comunidade com capacidade de causar infecções graves em indivíduos saudáveis, tornando-se, assim, uma das causas mais frequentes de resistência à antibioterapia (WHO, 2014a), (Boucher et al., 2009).

S. aureus é uma bactéria de Gram-positivo patogénica, que pode fazer parte da flora normal do indivíduo e que provoca infecções em praticamente todas as regiões anatómicas. No passado, o tratamento antibiótico para as infecções causadas por *S. aureus* era efetuado com penicilina, até começarem a surgir resistências. Com a intenção de tentar alterar esta situação, foi criado o primeiro β -lactâmico sintético – meticilina – que apresentava estabilidade frente à ação das beta-lactamases. No entanto, nos anos 60, pouco tempo depois da sua utilização, foram descritos relatos de resistências, ficando essas estirpes conhecidas como MRSA (Tamariz et al., 2010).

A variante resistente à meticilina é mais difícil de tratar do que a maioria das estirpes de *S. aureus* porque é resistente a alguns antibióticos normalmente utilizados. Na comunidade, a grande parte das infecções provocadas por MRSA são infecções da pele e dos tecidos moles: embora a maioria não seja grave, algumas podem ser fatais. Muitos especialistas em saúde pública estão já alarmados para a propagação de estirpes resistentes de MRSA na comunidade (Perera, Ranjithan, & Gamage, 2011).

A identificação correta de MRSA é essencial para a abordagem adequada da terapêutica, não descuidando as medidas de controlo que são importantes para conter a sua propagação. O tratamento de patologias causadas por MRSA deverá ser baseado em TSA. Porém, penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes e outros antibióticos β -lactâmicos são considerados como sendo resistentes independentemente dos resultados destes testes (WHO, 2014a). A figura 7 representa as taxas de resistência globais de MRSA em 2014, segundo o relatório da OMS (*Antimicrobial resistance global report on surveillance*).

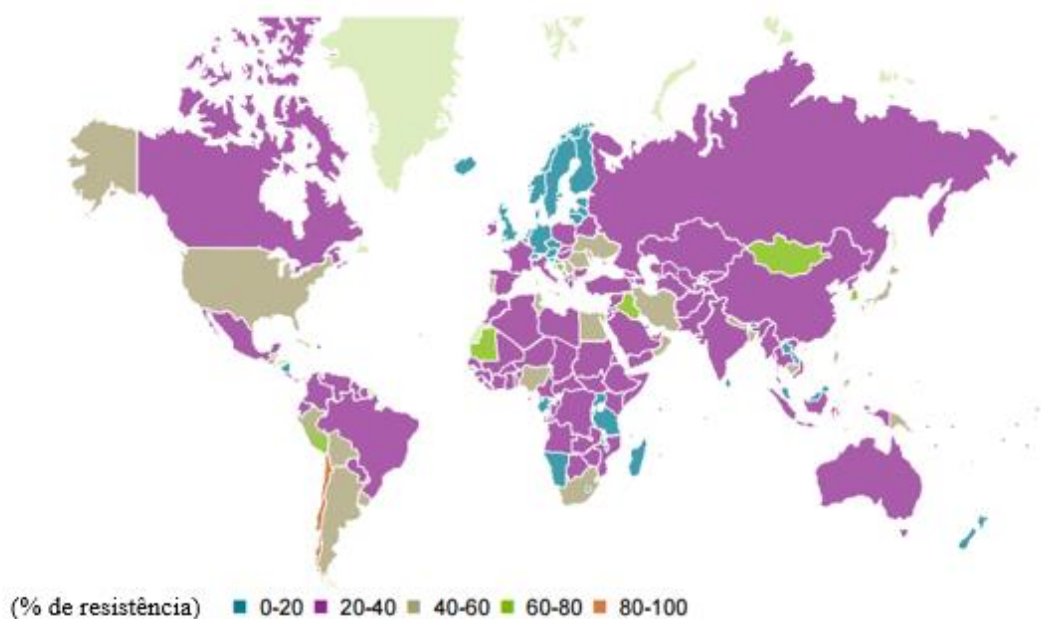


Figura 7: Taxas de resistência globais de MRSA em 2014. Retirado de: (WHO, 2014a).

Portugal apresenta uma percentagem de resistência entre os 40-60%, sendo um dos países da Europa com as taxas mais elevadas. Do panorama global, a América do Sul tem as maiores taxas de resistência (80-100%), particularmente o Chile e o Peru. Um dado especialmente alarmante reside no facto de MRSA não ser só resistente aos antibióticos β -lactâmicos mas também a várias classes antibióticas usadas no tratamento de infeções por *S. aureus*, tais como certos macrólidos como a eritromicina e, em menor instância, fluoroquinolonas. Para além disso, a situação tem-se agravado nos últimos anos com o aparecimento de surtos comunitários de estirpes com resistência intermédia (VISA) ou total à vancomicina (VRSA) (Perera et al., 2011).

5.3.3 *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae ou pneumococo é um estreptococo de Gram-positivo anaeróbio facultativo, sendo o agente causador de um amplo espectro de doenças que vão desde infeções do trato respiratório superior, incluindo OMA e sinusite, a doenças mais graves, como a CAP e meningite, causando significativa morbidade e mortalidade nos seres humanos. O aumento mundial nas taxas de resistência aos antibióticos nesta espécie tornou-se um problema sério nos últimos 20 anos (Reinert et al., 2005). Na tabela XIV estão representadas as percentagens de resistência às penicilinas e aos macrólidos em Portugal. (ECDC, 2013c).

Tabela XIV: Percentagem de resistência de *S.pneumoniae* às penicilinas e aos macrólidos em Portugal. Adaptado de: (ECDC, 2013c), (ECDC, 2013b).

	2010	2011	2012	2013
% de resistência de <i>S. pneumoniae</i> às penicilinas em Portugal	14,7	8,4	5,4	4,4
% de resistência de <i>S. pneumoniae</i> aos macrólidos em Portugal	21,8	14,1	18,5	20,0

Como se pode verificar, as resistências de *S. pneumoniae* são elevadas, muito provavelmente devido à generalização do tratamento antibiótico e ao seu uso indevido. É, por isso, importante adaptar as *guidelines* consoante as resistências de cada país. No caso das penicilinas, a percentagem tem diminuído substancialmente desde 2010; no caso dos macrólidos, tem aumentado desde 2011, quando anteriormente se tinha visto uma descida acentuada.

É importante existir monitorização apertada para pneumococo e respetivas taxas de resistência à antibioterapia pois, como se pôde observar nas tabelas, a percentagem varia muito consoante o consumo de antibioterapia e há que ter em atenção que as *guidelines* se encontram em constante mudança, pelo que é necessário haver um adequado ajuste dos fármacos a administrar.

5.3.4 *Clostridium difficile*

É uma bactéria de Gram-positivo, anaeróbia obrigatória, formadora de esporos e produtora de toxinas. Está naturalmente presente na flora intestinal em cerca de 3% dos adultos e 66% das crianças (NHS, 2015). Habitualmente, não causa problemas nos indivíduos saudáveis. No entanto, quando sujeitos à toma de antibióticos de largo espectro, para tratar outros problemas de saúde, estes podem interferir com o equilíbrio da flora intestinal (NHS choices, 2008). Esta bactéria é de fácil transmissão e os seus esporos são resistentes ao ácido gástrico após ingestão, germinando no intestino delgado na sua forma vegetativa, colonizando-o de seguida (Ogielska et al., 2015).

Um estudo realizado em França teve o objetivo de determinar a epidemiologia de *C. difficile* adquirido na comunidade (CA-CDI). Este consistiu num estudo retrospectivo observacional onde foram incluídos doentes adultos hospitalizados entre janeiro de 2008

e dezembro de 2012 que testassem positivo para a toxina de *C. difficile*, resultando numa amostra total de 136 doentes. Os resultados revelaram que 20% dos casos foram adquiridos na comunidade e 80% no hospital e que apenas em 48% dos casos os doentes tinham mais de 65 anos (Ogielska et al., 2015).

Concluiu-se, também, que os β -lactâmicos foram os antibióticos mais frequentemente prescritos, sendo responsáveis por 84,6% de CA-CDI. Outros antibióticos prescritos foram fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e macrólidos. Na maioria dos casos, os doentes tinham recebido antibioterapia nos 2 meses anteriores à CA-CDI. No total, 82% doentes foram tratados com metronidazol, 7% com vancomicina e 4% com ambos em combinação (Ogielska et al., 2015). CA-CDI é um fenómeno cada vez mais frequente, sendo um problema real do ponto de vista epidemiológico e económico (Eyre et al., 2012).

5.4 IMPACTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM SAÚDE PÚBLICA

Nos últimos anos, o aumento da resistência aos antibióticos tornou-se num importante problema de saúde pública a nível mundial. A origem da resistência a agentes antimicrobianos é multifatorial; contudo, vários estudos têm evidenciado que o elevado consumo de antibióticos para fins terapêuticos e profiláticos, e particularmente o seu uso inadequado, é um dos fatores que mais têm contribuído para este problema, ameaçando o tratamento e a prevenção de um número cada vez maior de infeções bacterianas. Segundo a OMS, a resistência aos antibióticos acontece em todas as regiões do mundo podendo afetar qualquer indivíduo, independentemente da idade ou país de origem (WHO, 2014a). Cada vez mais organizações governamentais em todo o mundo estão atentas a este grave problema, pois é necessário acompanhar e monitorizar as resistências de modo a poder antecipar o problema.

Tratar infeções com microrganismos resistentes é um desafio, pois os antibióticos normalmente usados deixam de ser efetivos e os médicos têm de escolher fármacos alternativos. Esta situação pode atrasar o tratamento correto e resultar em várias complicações, sendo uma delas o facto de o doente poder precisar de mais cuidados de saúde e de antibioterapia alternativa e mais dispendiosa, o que poderá levar a mais efeitos adversos. Além disso, o consumo inadequado de antibacterianos tem custos sociais e consequências graves para a saúde, nomeadamente menor resposta dos tratamentos, o prolongamento das doenças, o aumento do número de hospitalizações e um maior risco de complicações e mortalidade.

Por outro lado, existe a automedicação, que é uma prática frequente nas comunidades em que há facilidade de aquisição destes medicamentos sem prescrição médica, contribuindo significativamente para o uso excessivo dos antibacterianos (Campos et al., 2007). Por exemplo, uma boa parte da população desconhece que os antibióticos apenas atuam nas bactérias, sendo ineficazes no tratamento de patologias virais (Grigoryan et al., 2008). Esta falta de informação na comunidade leva a consequências negativas do ponto de vista da saúde e mesmo financeiro: a compra de antibióticos tendo como objetivo a cura de infecções causadas por microorganismos previamente resistentes, além de poder causar efeitos adversos próprios da medicação, vai-se revelar inútil, forçando o doente a adquirir nova medicação ou, se necessário, a dirigir-se a uma unidade de cuidados de saúde primários tendo em vista a sua prescrição.

A situação está a piorar com o surgimento de novas estirpes bacterianas resistentes. Segundo a ECDC e CDC, estas podem classificar-se de três formas: bactérias multirresistentes, resistentes a pelo menos um agente em três ou mais classes de antibióticos; bactérias extensivamente resistentes, resistentes a pelo menos um agente em todas menos uma ou duas classes de antibióticos, e panresistentes, resistentes a todos os agentes de todas as classes de antibióticos (Magiorakos et al., 2011)

O desenvolvimento de novos antibióticos, cada vez mais potentes e seletivos, não pode ser a única solução para a resistência bacteriana, pois ocorre a um ritmo lento e com custos elevados. A solução passa então por evitar, ou reduzir, as condições que favorecem o desenvolvimento de resistências. O uso correto dos antibióticos, bem como as medidas de higiene, são a chave para o controlo da resistência bacteriana (C.-R. Lee, Cho, Jeong, & Lee, 2013).

5.5 IMPACTO ECONÓMICO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Um dos motivos de preocupação da resistência antimicrobiana é o seu impacto direto na economia. As infeções por agentes patogénicos resistentes aos antimicrobianos estão associadas a maus resultados clínicos incluindo aumento da mortalidade e morbilidade, internamentos mais longos e cuidados especiais necessários para esse tipo de doentes. Maus resultados clínicos traduzem-se diretamente num grande impacto económico no sistema de saúde (McGowan, 2001). Por exemplo, nos EUA, *S. pneumoniae* é considerado o microrganismo resistente mais comum, com quase 1.2 milhões de episódios de infeção resultando em 19.000 internamentos e 7.000 mortes por ano, de

acordo com o CDC. Isso traduz-se em cerca de 96 milhões de dólares de despesas médicas anuais (CDC, 2013), sendo o custo anual de resistência aos antibióticos no sistema de saúde dos EUA estimado entre 21 biliões e 34 biliões de dólares devido a aumento das despesas e de perda de produtividade (World Economic Forum, 2013).

Um estudo prospetivo efetuado pela consultora KPMG, em 2014, previu o impacto económico global das resistências na sociedade até 2050. É difícil medir os efeitos completos que a resistência poderá provocar no futuro, por isso a KPMG abordou vários cenários possíveis. Por causa da complexidade envolvida na estimativa do impacto total das resistências, a análise restringiu-se a uma seleção de 3 bactérias (MRSA; *E. coli* e *K. pneumoniae*) e 3 doenças (HIV, tuberculose, malária). Na tabela XV estão representados os resultados possíveis, mostrando o melhor e o pior cenário expectáveis. Consideraram, como melhor cenário, um aumento absoluto das taxas de resistência em 40% e, como pior, a duplicação das taxas de infeções atuais para as três bactérias e 100% taxa de resistência em todos os países. Em todos os cenários apresentados haverá uma redução significativa do Produto Interno Bruto (PIB) com valores entre 1% a 6%, excetuando em África, onde está previsto que ocorra o maior número de mortalidade. O impacto económico da resistência provavelmente não se vai distribuir uniformemente, ou seja, os países mais vulneráveis serão os mais passíveis de sofrer alterações significativas.

O emergente crescimento das resistências aos antimicrobianos, e o seu potencial dano na sociedade e na economia, deveria ser suficiente para encorajar o desenvolvimento de novos antibióticos e aumentar os esforços para garantir que o impacto no futuro social e económico seja diminuído (KPMG, 2014); no entanto, tal não se tem verificado, pelo menos à escala desejada.

Tabela XV: Redução do PIB devido às resistências de antimicrobianos. Adaptado de: (KPMG, 2014).

Região	Melhor cenário	Pior cenário
Europa	1,01%	4,51%
África	6,28%	20,0%
Asia	1,78%	6,27%
América do Norte	0,73%	3,17%
América do Sul	1,13%	4,85%

6. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO

Existe uma associação entre o elevado consumo de antibióticos e o desenvolvimento de resistências, acabando por se criar um ciclo vicioso. A alta taxa de resistência leva à prescrição de uma antibioterapia de largo espectro de forma a minimizar os insucessos terapêuticos, aumentando a pressão antibiótica, tornando o consumo de antibióticos cada vez a causa mais reconhecida desta emergente resistência (DGS, 2014b).

6.1 CONSUMO EM PORTUGAL E NA EUROPA

As maiores taxas de prescrições de antibióticos provêm dos cuidados primários. Na figura 8 está exemplificado o consumo de antibacterianos em ambulatório, referindo-se aos de uso sistémico. A *European surveillance antimicrobial consumption* (ESAC) é uma rede europeia de sistemas nacionais de farmacovigilância que fornece dados de referência sobre o consumo de antibióticos. Esta recolhe e analisa dados tanto da comunidade como do setor hospitalar (ECDC, 2013d)

CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS EM PORTUGAL

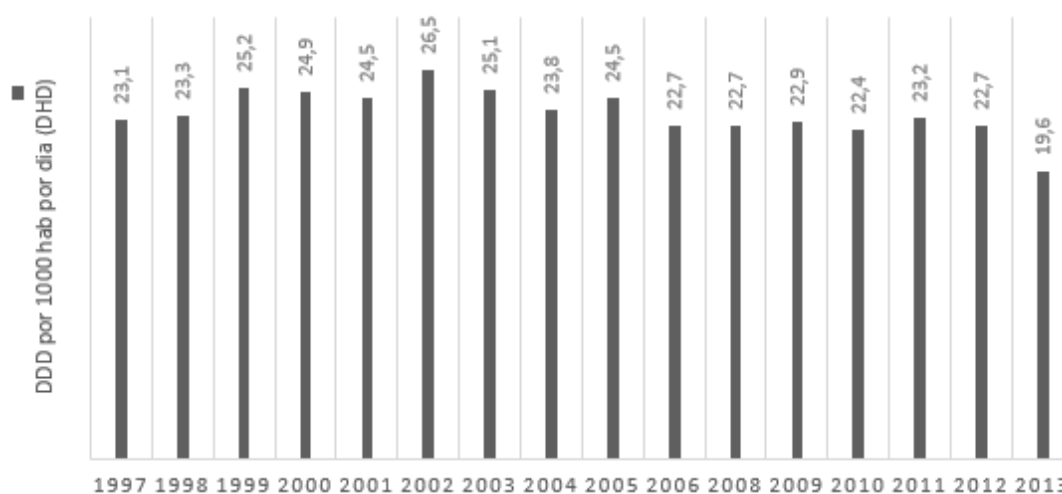


Figura 8: Consumo de antibacterianos em ambulatório, de 1997-2013. DDD – Dose Diária Definida. Adaptado de: (ECDC, 2013e).

Os dados recolhidos são utilizados para fornecer informações oportunas e dar *feedback* aos países, de modo a monitorizar o progresso em relação ao uso prudente dos agentes antimicrobianos. Este tipo de programas possibilita a avaliação dos esforços feitos pelas entidades governamentais para a racionalização do consumo. No caso de Portugal, é importante enfatizar que, no ano de 2013, se verificou uma descida ligeira no

consumo. O consumo de antibióticos também varia consoante o distrito; por exemplo, segundo a DGS, os distritos com maior consumo de antibioterapia em ambulatório são Lisboa, Coimbra, Leiria, Porto, Portalegre e Aveiro. Estes dados têm por base o local de venda do antibiótico, ou seja, a localização da farmácia onde o antibiótico foi adquirido (DGS, 2014b).

Portugal, em comparação com o resto da Europa (figura 9), é o nono país com maior consumo de antibióticos (ECDC, 2014b)

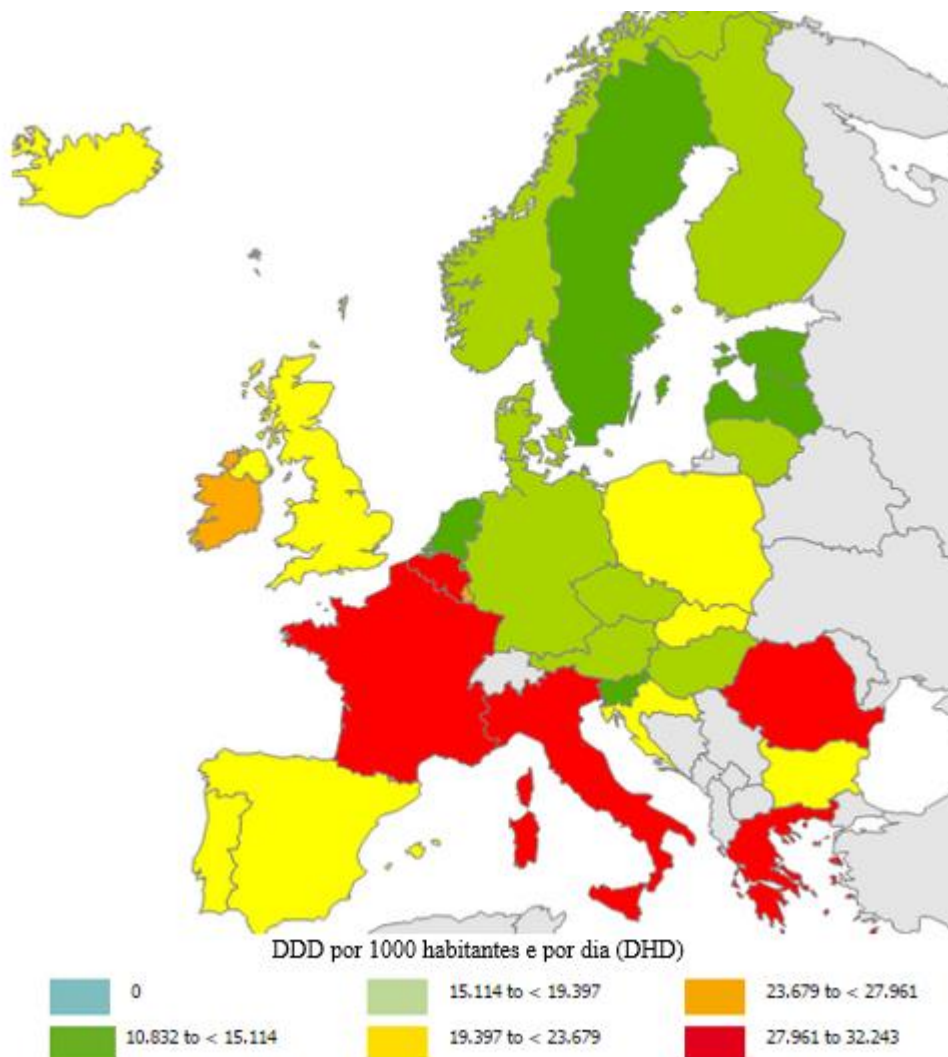


Figura 9: Consumo de antibacterianos de uso sistémico, na União Europeia no ano de 2013. Retirado de: (ECDC, 2013a).

O país europeu com maior consumo é a Grécia (com 32 DHD) e o com menor consumo é a Holanda (com 10,8 DHD). Nenhum país apresentou um aumento significativo quando comparado com os anos anteriores e a única diminuição significativa observada foi na Eslovénia (ECDC, 2014b).

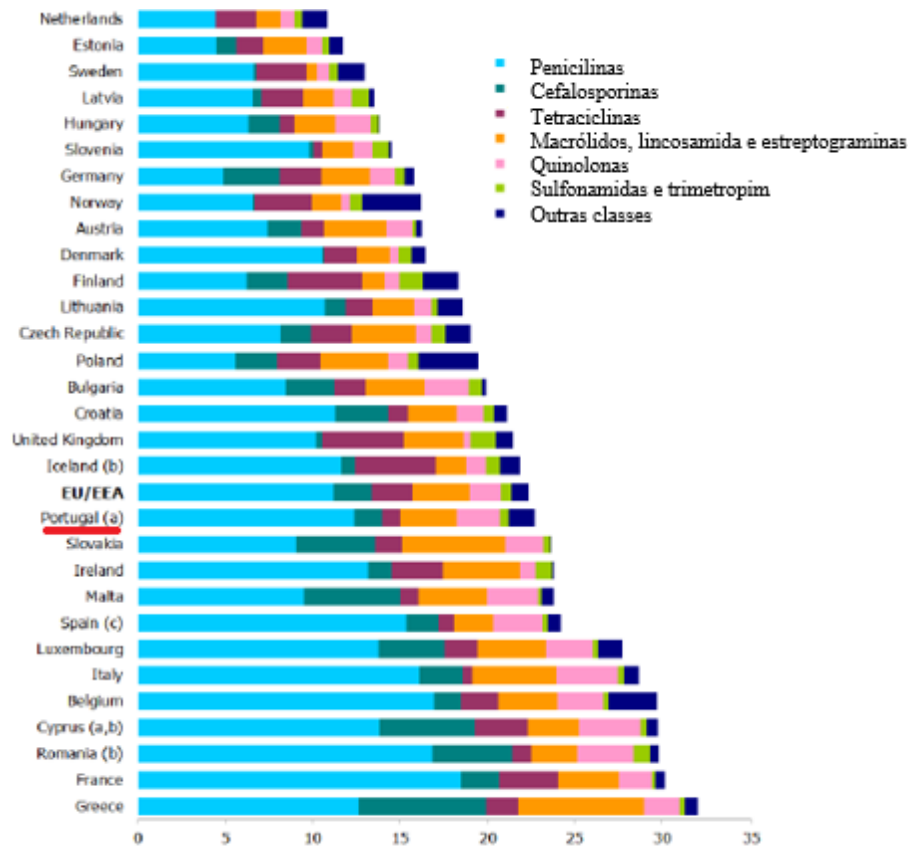


Figura 10: Consumo de antibacterianos de uso sistêmico na comunidade na União Europeia (em DHD), 2013. (a) – dados relativos a 2012; (b) – consumo incluindo o setor hospitalar; (c) – incluindo só antibióticos com prescrição. Retirado de:(ECDC, 2014b)

Como se verificou nos anos anteriores, a classe de antibióticos mais consumida pelos países da Europa foram as penicilinas, como se pode observar na figura 10, e Portugal não foi exceção, registando um valor acima da média europeia. O país com maior consumo de penicilinas foi a França e os de menor consumo a Holanda e a Estónia. A proporção de consumo de outros grupos de antibióticos varia muito entre países; por exemplo, as taxas de utilização de cefalosporinas e outros β -lactâmicos podem ir de 0,2%, na Dinamarca, até 23%, em Malta; as de macrólidos, lincosamida e estreptograminas de 5%, na Suécia, até 25%, na Eslováquia, e as quinolonas de 2%, no Reino Unido, até 14%, na Hungria (ECDC, 2014b).

O uso maciço da antibioterapia e, frequentemente, o seu uso inadequado promoveram a emergência e seleção de bactérias resistentes e multirresistentes, existindo evidência de associação, consistente e estatisticamente relevante, entre o nível de consumo de classes específicas de antibióticos e a resistência bacteriana a essas mesmas classes. Por exemplo, em Portugal, comparativamente com os outros países europeus, há elevada prescrição de quinolonas em ambulatório, a que se associa uma elevada taxa de

resistências a esta classe. Segundo a DGS, os distritos com maior consumo de quinolonas em ambulatório são Portalegre, Évora, Viana do Castelo e Santarém (DGS, 2014b).

6.2 CONSUMO NOS EUA

Os EUA são grandes consumidores de antibióticos, ficando em terceiro lugar no ranking mundial. Nos EUA, tal como na Europa, as penicilinas são a classe de antibióticos mais consumida. (figura 11)

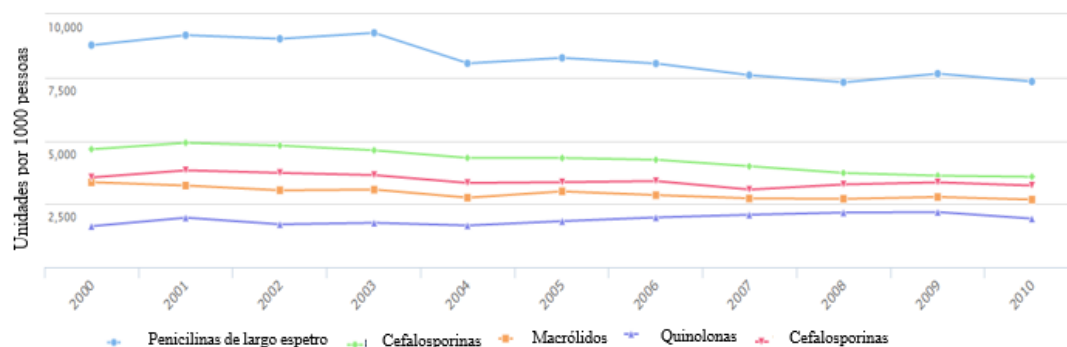


Figura 11: Índice de consumo das principais classes de antibióticos nos EUA. Retirado de:(CDDEP, 2010b)

Este elevado consumo deve-se ao baixo custo desta classe. Como já se discutiu anteriormente, o consumo de antibioterapia está diretamente relacionado com o surgimento de resistências, sendo prova disso a existência de resistências às penicilinas por parte de *E. coli*, visto serem largamente utilizadas para tratar ITU. A classe que se segue com maior consumo nos EUA é a das cefalosporinas, na qual se tem verificado uma descida nos últimos anos. Por sua vez, o consumo de tetraciclina tem-se mantido relativamente constante, continuando como a terceira classe de antibióticos mais consumida. Como se pode verificar na figura 12, Portugal tem maior consumo de penicilinas e quinolonas do que os EUA (CDDEP, 2010a).

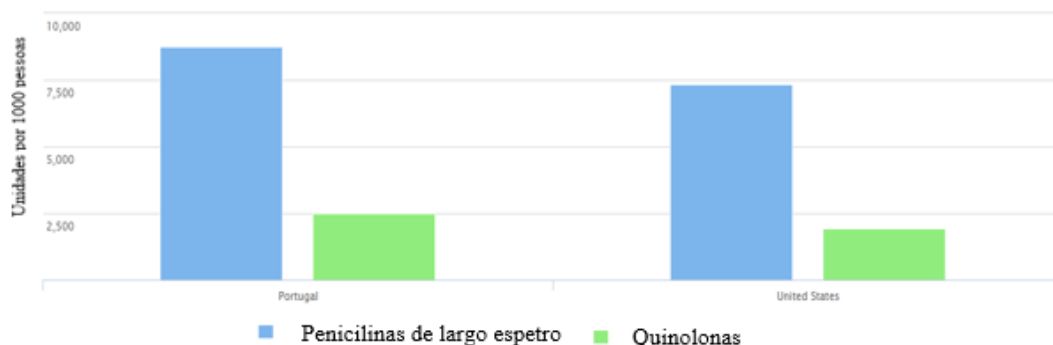


Figura 12: Consumo de penicilinas e quinolonas em Portugal e nos EUA. Retirado de: (CDDEP, 2010a).

7. ESTRATÉGIAS DE COMBATE À RESISTÊNCIA DE ANTIBIÓTICOS

A consequência mais grave do abuso de antibióticos é o desenvolvimento de resistências, o que forçou a um contínuo esforço para travar esta batalha. Por exemplo, a eritromicina foi introduzida inicialmente como alternativa à penicilina para o tratamento de infecções provocadas por *S. aureus* no início dos anos 50. No entanto, menos de um ano depois, deixou de ser indicação para o tratamento deste tipo de infecções porque 70% dos isolados de *S. aureus* eram já resistentes (Lowy, 2003). Ficou, então, claro que a resistência aos antibióticos parece inevitável e, por isso mesmo, têm de ser tomadas medidas para evitar ou, pelo menos, atrasar este processo.

Ao longo dos anos, têm sido propostas muitas soluções diferentes por especialistas e entidades internacionais de saúde. As soluções encontradas passam pelo controlo estrito sobre o uso de antibióticos, exigindo prescrições mais precisas, a dispensa de antibióticos só mediante prescrição médica e desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos, tendo sempre em mente que a restrição do uso de antibioterapia é difícil de implementar numa escala global (J. Davies & Davies, 2010).

7.1 PRESCRITOR

É fundamental que os médicos se baseiem numa prescrição racional. Esta é definida pela OMS como “prescrição de medicamentos apropriados às necessidades clínicas, nas doses necessárias, durante um período de tempo adequado e com o menor custo possível para o doente e para a comunidade” (OMS, 2001).

As estratégias geralmente usadas, com vista a limitar a resistência aos antibióticos, inicialmente passam por utilizar doses e durações de tratamento adequadas, de maneira a otimizar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco (Marin H Kollef & Fraser, 2001). A restrição da utilização de antibióticos específicos, ou classes de antibióticos, também tem sido usada como estratégia para reduzir a ocorrência de resistência e os custos (Marin H Kollef & Fraser, 2001). Esta restrição de utilização tem sido geralmente aplicada a antibióticos de largo espectro, visto que são os principais responsáveis pelo aparecimento rápido de resistências. Outra estratégia que se pode, e deve, adotar é usar, quando possível, antibióticos de espectro estreito. É importante referir que os clínicos, ao reduzirem o espectro, estão também a diminuir a probabilidade da ocorrência de infecções por *C. difficile* (McNulty et al., 1997). Portanto, sempre que possível, devem ser prescritos antibióticos de espectro estreito; quando tal não for

exequível, aconselha-se mudar a antibioterapia de largo espectro para estreito, assim que possível, após os resultados microbiológicos (M H Kollef, 2000). Outra estratégia é, ainda, rever a duração do tratamento antibiótico. Por exemplo, a administração prolongada de antibioterapia em doentes tem demonstrado ser um importante fator de risco para o surgimento de infeções com bactérias multirresistentes.

Por último, “antibiotic cycling” tem sido usado como estratégia para a redução da resistência aos antibióticos. Consiste numa rotação programada de uma classe de antibióticos (ou um agente específico) com outra diferente (ou um agente dessa classe) que exiba um espectro de actividade semelhante. Esta substituição pode ser acompanhada, depois de um determinado intervalo de tempo, por uma terceira, quarta ou, na verdade, um sem número de substituições, mas o “ciclo” terá de ser necessariamente repetido com a re-introdução do fármaco original. Este sistema não deverá ser confundido com as alterações programadas ou restrições de regimes antibióticos sem repetição do processo (uma ocorrência recorrente na prática clínica, tendo em conta o constante surgimento de bactérias resistentes). A duração de cada ciclo é baseada em padrões de suscetibilidade local ou em períodos de tempo pré-determinados. “Antibiotic cycling” normalmente envolve a substituição de um antibiótico pertencente a determinada classe por outro (ou outros) de classes diferentes, em oposição da substituição entre fármacos da mesma classe. Apesar de investigadores terem desenvolvido estudos envolvendo a substituição de um aminoglicosídeo (gentamicina) por outro (amicacina), esta prática encontra diversos obstáculos na medida em que fármacos da mesma classe geralmente partilham mecanismos de resistência, pelo que se aconselha a substituição entre fármacos de classes distintas. O princípio subjacente a esta técnica reside no facto de, quanto mais um antibiótico é prescrito, maior a probabilidade de resistência contra este agente surgir. Desta forma, a retirada de uma determinada classe de antibiótico durante um período pré-determinado irá limitar a pressão seletiva exercida sobre estes agentes, permitindo uma estabilização, ou mesmo diminuição, da taxa de resistência a esses fármacos durante esse tempo e uma re-introdução do antimicrobiano original com a sua eficácia intacta.

Finalmente, os clínicos devem utilizar rotineiramente estratégias para limitar o aparecimento de resistências tendo sempre em mente o perfil individual de cada doente.

7.2 FARMACÊUTICO

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, o papel do farmacêutico “traduz-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos e a monitorização dos utentes inscrevem-se na necessidade de encontrar formas mais coerentes de funcionamento do sistema de saúde em Portugal e no mundo” (Ordem dos Farmacêuticos, 2015). Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico assume responsabilidades importantes perante a salvaguarda da saúde pública e individual, participando igualmente em ações de educação para a saúde, iniciativas de promoção de saúde e prevenção da doença. As farmácias são o principal local de assistência à saúde relacionado com o medicamento e que deve explicar à comunidade a importância da existência de uma receita médica associada ao combate a uma infeção. Os profissionais têm um papel educativo junto da população, sem, contudo, esquecer as regras a praticar pelos mesmos, de forma a evitar ou minimizar o problema das resistências bacterianas (Pharmaceutical Group of European Union, 2009). A responsabilidade dos farmacêuticos na gestão de antimicrobianos e na prevenção e controlo da infeção incluem promoção da utilização ótima dos agentes antimicrobianos, redução da transmissão de infeções, formação de profissionais de saúde e doentes e garantir que os antibióticos são exclusivamente vendidos com receita médica.

A *American Society of Health-system Pharmacists* (ASHP) acredita que os farmacêuticos têm a responsabilidade e o dever de assumir um papel de destaque na gestão de antimicrobianos e participar em programas de prevenção e controlo da infeção. Esta responsabilidade advém, em parte, do facto dos farmacêuticos entenderem a influência do uso de agentes antimicrobianos no sistema de saúde. Por isso, é importante ter um papel ativo dentro de grupos multidisciplinares de trabalho e comissões do sistema de saúde. Estes esforços devem contribuir para o uso adequado de antimicrobianos, resultando numa terapêutica com sucesso em doentes com patologias infecciosas, e promover um estado de constante alerta para o risco de infeção por outros doentes e profissionais de saúde (ASHP, 2013).

No Reino Unido, o farmacêutico tem a possibilidade de investir na sua formação através de uma pós-graduação de quatro anos e de se tornar num especialista em antibioterapia, com a possibilidade de desempenhar um maior número de tarefas. Por exemplo: dar formação a outros profissionais de saúde, nomeadamente médicos e enfermeiros; providenciar informações relacionadas com a gestão e implementação de

terapêutica antibiótica individualizada; implementar medidas que visem o controle e aperfeiçoamento da prescrição antibiótica; monitorizar o consumo de antibioterapia; desenvolver projetos de investigação cujo objetivo é o melhoramento da qualidade de prescrição médica e redução da quantidade de antibióticos utilizada (Weller & Jamieson, 2004).

Os farmacêuticos são membros ativos dos comités de farmácia e terapêutica, com destaque para as doenças infecciosas, para garantir que o número e tipo de agentes antimicrobianos disponíveis no mercado são apropriados para a população. Tais decisões devem ser baseadas nas necessidades especiais da população e no perfil microbiológico das várias infeções dentro de cada sistema de saúde. Deve ser dada alta prioridade ao desenvolvimento de políticas de uso racional de agentes antimicrobianos que incutam melhores resultados terapêuticos e que minimizem o risco de resistências. É necessário trabalhar em conjunto com laboratórios de microbiologia para garantir que os TSA estão disponíveis dentro do tempo útil e colaborar nos relatórios de suscetibilidade (de preferência anualmente) para distribuição aos prescritores no sentido de orientar a terapêutica empírica. O papel dos farmacêuticos nesta área é fundamental pois também podem ser especialistas em análises clínicas, nomeadamente microbiologistas, contribuindo para o diagnóstico das infeções bacterianas, realização de TSA e deteção e estudo de mecanismos de resistências. O ideal seria expandir a educação e formação na área da infecciologia/antibioterapia com o fim de desenvolver uma oferta adequada de farmacêuticos com formação avançada para oferecer estes serviços essenciais (ASHP, 2013), (Wickens et al., 2013).

7.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Existem vários fatores que “alimentam” a crise das resistências, começando pelo baixo custo e a falsa ideia de que existe uma inesgotável fonte de antibióticos, juntamente com os incentivos financeiros que estimulam a prescrição, o que culmina no uso inadequado e excessivo de antibioterapia. A falta de investimento pela indústria na descoberta de novos fármacos está a exacerbar ainda mais esta situação. Algumas estratégias de combate às resistências baseiam-se em três pilares: científico, económico e referente ao controlo realizado pelas entidades reguladoras (Brad Spellberg, 2014).

7.3.1 CIENTÍFICO

A nível científico, existem duas doutrinas distintas: a que visa a ação do fármaco no microrganismo, matando ou neutralizando a bactéria, e a que tem como principal premissa a alteração do modo como vemos a doença, centrando-se no controlo da resposta do hospedeiro. Esta segunda estratégia permite minimizar a pressão seletiva sobre o agente infetante e o dano causado pelo microrganismo no seu hospedeiro. A modulação direta de recetores inflamatórios do hospedeiro, a administração de agentes que bloqueiam o acesso do microrganismo a nutrientes essenciais encontrados no hospedeiro, prevenindo passivamente a replicação da bactéria, e o uso de probióticos que competem com os agentes causadores de doença são estratégias promissoras para o futuro e que se podem revelar úteis para o tratamento de infeções (Lin et al., 2012).

7.3.2 ECONÓMICO

A nível económico, é inegável a importância dos incentivos económicos para a evolução da indústria farmacêutica. Até há bem pouco tempo, estes baseavam-se nos chamados *pull mechanisms* que recompensavam determinada entidade após a aprovação de um qualquer fármaco recentemente desenvolvido (com extensões de contratos de exclusividade, prémios monetários ou a existência de mercado garantido oferecidas pelas entidades reguladoras) (Boucher et al., 2011), (Mossialos et al., 2010). Atualmente, têm ganho força os *push mechanisms* que, ao contrário dos anteriormente falados, promovem incentivos económicos numa fase precoce de desenvolvimento de fármacos, nomeadamente nas fases de descoberta e desenvolvimento. Programas de desenvolvimento de novos fármacos, apoiados por entidades governamentais, baseados nesta estratégia têm incentivado inúmeras empresas que tentam produzir novos antibióticos pelo que é necessário promover a continuidade deste tipo de mecanismo. Tradicionalmente, este tipo de programas foca a sua atenção nos mercados maiores, envolvendo a CAP e infeções cutâneas, já que estes são considerados vantajosos a nível de retorno financeiro. Tal condiciona que antibióticos de largo espectro, que poderiam ser usados no tratamento de infeções letais por bactérias de Gram-negativo, sejam redirecionados para a terapêutica das duas doenças supracitadas, quando outros fármacos de espectro estreito de ação teriam o mesmo efeito. Ironicamente, a crescente incidência de bactérias de Gram-negativo altamente resistentes criou uma excelente oportunidade para novos incentivos económicos: o preço. Se um novo fármaco for desenvolvido para tratar uma determinada infeção causada por uma bactéria resistente, tendo alternativas limitadas ou inexistentes, este irá condicionar um mercado altamente exclusivo e,

consequentemente, de preço elevado. Desta forma, este incentivo irá condicionar o desenvolvimento de novos fármacos, indo ao encontro de necessidades anteriormente não atendidas e protegendo a comunidade da utilização de outros, normalmente de largo espectro, que poderiam causar resistências (Laxminarayan, Malani, Howard, & Smith, 2008).

7.3.3 ENTIDADES REGULADORAS

Finalmente, é essencial uma reestruturação dos critérios que regulam o desenvolvimento de potenciais fármacos pelas entidades reguladoras (FDA e a *European Medicines Agency* – EMA). Em primeiro lugar, é importante uma uniformização destes critérios que permitam a empresas de menor capacidade financeira desenvolver novos ensaios clínicos. Em segundo lugar, é necessário que estas entidades facilitem e promovam o desenvolvimento de novos fármacos que respondam a necessidades não atendidas de impacto significativo – *unmet medical need*. Como referido anteriormente, o mercado atual ainda foca atenções em medicamentos para doenças crónicas comuns e que garantem retorno financeiro. No entanto, do facto de surgirem inúmeros fármacos que competem para o mesmo mercado vai resultar um maior custo no desenvolvimento destes. Desta forma, novos ensaios clínicos de fármacos que visam responder a necessidades não atendidas acabam por ter um custo associado menor, um tempo de desenvolvimento mais curto e vão permitir a criação de um mercado exclusivo associado a um maior preço. Neste sentido, a FDA desenvolveu uma série de abordagens tendo em vista a rápida disponibilização de novos fármacos: *Fast Track*, *Breakthrough Therapy*, *Priority Review* e *Accelerated Review*. Estes correspondem a processos que visam facilitar o desenvolvimento de fármacos que pretendam tratar condições severas e que pertençam à categoria de *unmet medical need*. O derradeiro objetivo é permitir que o novo fármaco chegue ao doente o mais rapidamente possível. Determinar se certa condição médica é severa ou não depende de cada interpretação individual, mas geralmente baseia-se no facto do fármaco ter, ou não, um impacto em factores como a sobrevida, atividades do dia-a-dia ou a probabilidade de certa doença, se não tratada, progredir de um estadio menos severo para um mais grave. Responder a certa *unmet medical need* consiste em disponibilizar uma alternativa terapêutica potencialmente superior a outra já disponível ou desenvolver fármacos que pretendam tratar condições sem outra opção terapêutica existente (FDA, 2014). No que toca ao tratamento de infeções de origem bacteriana, é de salientar a aprovação de quatro antibióticos – Dalvance (dalavancina), Orbactiv

(oritavancina), Sivextro (tedizolida) e Zerbaxa (ceftolozano/tazobactam) – em 2014 que, além de terem sido desenvolvidos ao abrigo dos programas já mencionados, receberam a designação de *Qualified Infectious Disease Product*, atribuída a fármacos com elevado potencial terapêutico (FDA, 2015).

Finalmente, é de salientar a importância de uma harmonização entre as diferentes entidades reguladoras do mundo, principalmente a FDA e a EMA. Nos últimos anos, as duas entidades têm vindo a aumentar a partilha de informação, fortalecendo a sua colaboração tendo em vista uma melhor monitorização da segurança de novos fármacos, o que contribui para um aumento da eficiência e impede a existência de informação duplicada ou contraditória (EMA, 2015).

7.4 VACINAÇÃO

As vacinas previnem a doença, diminuindo a necessidade de utilização de antibióticos. Por exemplo, após a introdução da vacinação antipneumocócica, as taxas de infeção diminuíram de 80 casos por 100.000 para 1 caso por 100.000 em crianças com menos de 5 anos e registou-se uma diminuição de resistências à penicilina por parte de *S. pneumoniae* (G. C. Lee et al., 2014). É estimado que, após a introdução desta vacina, se tenha conseguido evitar 1,4 milhões de prescrições por ano.

As vacinas atuais contra os agentes patogénicos bacterianos têm demonstrado benefícios na redução da transmissão de microrganismos resistentes. Diminuem também a necessidade de interações com o sistema de saúde, evitando a colonização, transmissão e infeções associadas aos cuidados de saúde.

É importante acelerar a pesquisa e apostar no desenvolvimento de novas vacinas contra microrganismos causadores de infeção. São exemplos de candidatos à exploração de vacinas MRSA, que causa mais de 80.000 infeções graves e está associado a infeções na comunidade e nos cuidados de saúde, e *C. difficile*, causa estimada de 500.000 infeções/ano, associado também a infeções na comunidade e no hospital. No caso desta última bactéria, atualmente está a ser desenvolvida uma vacina, encontrando-se em fase III dos ensaios clínicos (Lynfield, 2015). O desenvolvimento de imunoterapia tem um tremendo potencial para reduzir a carga global de infeção e ter um grande foco tanto por parte das indústrias como dos governos. Apesar disso, é ingénuo acreditar que as estratégias imunológicas são capazes de eliminar completamente a necessidade de novos antibióticos, sendo essencial haver complementaridade entre as duas opções terapêuticas (B. Spellberg et al., 2008).

7.5 PROGRAMAS DE VIGILÂNCIA

O desenvolvimento de um programa de vigilância epidemiológica (VE) que monitorize a taxa de infeção é o primeiro passo essencial para identificar problemas e prioridades locais, e avaliar a eficácia da atividade do controlo de infeção. Desta forma, o objetivo de um programa de VE é promover a boa prática e identificar áreas onde é possível melhorar.

Várias entidades nacionais e internacionais têm-se esforçado para criar programas de vigilância da resistência bacteriana. Por exemplo, o CDC lançou uma campanha educacional *Get Smart: Know When Antibiotics Work* para melhorar a prescrição médica e o uso adequado de antibióticos por parte dos doentes e prescritores na comunidade. Esta campanha tem como objetivos fundamentais: prevenir o aparecimento de infeções e evitar que as bactérias multirresistentes se espalhem; monitorizar as bactérias multirresistentes; melhorar a utilização de antibióticos e promover o desenvolvimento de novos antibióticos e novos testes de diagnóstico (CDC, 2015a). Posteriormente ao lançamento da campanha, vários relatórios demonstraram um declínio no uso de antibioterapia, o que terá um efeito positivo na diminuição da resistência aos mesmos (G. C. Lee et al., 2014).

A OMS aprovou um plano de ação para combater as resistências aos antibióticos, definindo cinco objetivos que deverão ser usados neste combate. O primeiro ponto destacado pela OMS é a necessidade de desenvolver o conhecimento e a compreensão sobre a resistência antimicrobiana; depois, a organização defende o reforço da vigilância e da pesquisa sobre o assunto e a redução da incidência de infeções; como últimos objetivos, a OMS estabelece que a comunidade internacional deverá otimizar o uso de antibióticos e assegurar um investimento sustentável na luta contra a resistência a antibióticos (WHO, 2001).

A nível nacional, também existem campanhas conduzidas pela DGS como o “Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)”, sendo um dos nove programas de saúde prioritários. Este funciona no âmbito do Departamento de Qualidade na Saúde da DGS com o objetivo de apoiar a prescrição antibiótica e implementar medidas restritivas de prescrição. Após a implementação deste projeto, foram realizados cursos de formação a mais de 600 médicos e enfermeiros direcionados às resistências aos antimicrobianos. É de salientar que se verificou uma redução do consumo de quinolonas em ambulatório e, pela primeira vez ao fim de dez anos, o rácio entre o consumo de antibióticos de largo espectro e de estreito

espectro em ambulatório diminuiu (DGS, 2013b). É também de referir que o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) apresenta atividade no desenvolvimento de estratégias para combater o problema de emergência e propagação da resistência aos antibióticos. Neste sentido, colaborou na realização de uma proposta de recomendação, “Uso Prudente de Agentes Antimicrobianos na Medicina Humana” (INSA, 2010), a qual visa sensibilizar os clínicos para uma prescrição correta de antibióticos.

Como se pode concluir, estes programas são fundamentais para se perceber a direção do consumo de antibioterapia e alertar para o seu uso indevido. Na Europa, organizações como a ECDC compilam dados e apresentam relatórios anuais de epidemiologia sobre a resistência aos antibióticos. É fundamental garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica de infeção e de resistências nos vários países, implementar sistemas de apoio à prescrição antimicrobiana, rever e validar prescrições de antibióticos com elevada resistência (ECDC, 2014a).

Em termos gerais, as estratégias a ter em consideração incorporam vários princípios, nomeadamente:

- Os antibióticos só devem ser tomados em situações em que a doença requer esse tipo de terapêutica;
- Durante a terapêutica, administrar a dose adequada durante o tempo aconselhado;
- Aquando da prescrição de antibióticos, ter uma confirmação da suscetibilidade da bactéria ao antibiótico;
- Sempre que possível, utilizar antibióticos de espectro estreito, de forma a cobrir apenas os agentes causadores de infeção;
- Usar combinação de antibióticos caso esta previna o surgimento de mutações;
- A profilaxia só deve ser aplicada em situações de provável infeção;
- Evitar a contaminação do ambiente com os antibióticos;
- Regular, a promoção de antibióticos pela indústria farmacêutica;
- Estudar os mecanismos de resistência e da sua disseminação e obter de novos medicamentos com novos alvos;
- Em caso de infeções com bactérias resistentes, isolar o doente durante o tratamento de forma não haver propagação (Kenneth & Ray, 2004).

8. CONCLUSÃO

Os antibióticos são dos medicamentos mais utilizados à escala global e têm enorme relevância na saúde pública. Após muitos anos de desenvolvimento, é hoje possível estabelecer regimes de terapêutica antibiótica empírica, sendo estes largamente utilizados por clínicos em todo o mundo. Tal permitiu uma melhor e mais fácil gestão de doentes com infeções adquiridas na comunidade comuns, como são as dos tratos urinário, respiratório, gastrointestinal e da pele e tecidos moles. No entanto, da globalização desta classe de fármacos e do seu uso indiscriminado e, muitas vezes, indevido, surgiu um problema que, nos dias de hoje, se apresenta como ameaçador da saúde dos doentes e mesmo pública: o surgimento de microrganismos resistentes à terapêutica. Este facto tornou mandatória uma tomada de ação por parte de todos os elementos responsáveis pela prescrição de medicamentos, sejam eles médicos, farmacêuticos ou mesmo entidades reguladoras. Neste contexto, inúmeras estratégias foram já tomadas – como a elaboração de *guidelines* conscientes e adequadas à realidade clínica atual de cada região do mundo – e outras encontram-se atualmente numa fase de análise pelas entidades reguladoras – como planos de formação dos profissionais de saúde ligados ao processo de prescrição e dispensa de medicamentos, como sejam os médicos e os farmacêuticos, e desenvolvimento de programas de prevenção do surgimento de resistências ou de incentivo económico a empresas que desenvolvam novos antibióticos.

Apesar de todos estes esforços, esta temática continua a representar uma batalha que apenas será vencida com a colaboração de todos os elementos que fazem parte deste processo, exigindo-se uma comunicação e colaboração constantes essenciais para o desfecho desejado por todas as partes: o controlo deste problema emergente.

BIBLIOGRAFIA

- Aberra, F. (2015). Clostridium Difficile Colitis.
- Agree Instrument. (2001). Avaliação de Normas de Orientação.
- AKG images. (1940). SIR ALEXANDER FLEMING / PHOTO C.1940. Retrieved from <http://www.akg-images.co.uk/archive/Sir-Alexander-Fleming/-/Photo-c.1940-2UMDHUW33JJV.html>
- Akram, M., Shahid, M., & Khan, A. U. (2007). Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 6, 4. <http://doi.org/10.1186/1476-0711-6-4>
- Al Benwan, K., Al Sweih, N., & Rotimi, V. O. (2010). Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community- and hospital-acquired urinary tract infections in a general hospital in Kuwait. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 19(6), 440–446. <http://doi.org/10.1159/000320301>
- Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era? *Archives of Medical Research*, 36(6), 697–705. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>
- American Academy of Otolaryngology-head and neck surgery. (2015). Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*, 152(2 Suppl), S1–S39. <http://doi.org/10.1177/0194599815572097>
- American Academy of Pediatrics. (2014). The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media.
- Aminov, R. I. (2009). The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental Microbiology*, 11(12), 2970–2988. <http://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>
- Andreu, A., & Planells, I. (2008). Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia coli a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Medicina Clínica*, 130(13), 481–486. <http://doi.org/10.1157/13119488>
- APUA. (2015). General Background: About Antibiotic Resistance. Retrieved from http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibioticres.shtml#2
- ASHP. (2013). ASHP Statement on the Pharmacist 's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control, 272–4, 287–9.
- Associação Portuguesa de Urologia. (2009). Guia de prática clínica - cistite não complicada na mulher.
- Bartlett, J. G. (2008). New antimicrobial agents for patients with Clostridium difficile infections. *Current Infectious Disease Reports*, 11(1), 21–28. <http://doi.org/10.1007/s11908-009-0004-8>
- Bauer, M. P., Notermans, D. W., van Benthem, B. H., Brazier, J. S., Wilcox, M. H., Rupnik, M., ... Kuijper, E. J. (2011). Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet*, 377(9759), 63–73. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61266-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61266-4)

- Bax, R. (1998). Antibiotic resistance - a view from the pharmaceutical industry. *Pharmacochemistry Library*, 29(C), 237–241. [http://doi.org/10.1016/S0165-7208\(98\)80062-7](http://doi.org/10.1016/S0165-7208(98)80062-7)
- Bhat, S., Fujitani, S., Potoski, B. a., Capitano, B., Linden, P. K., Shutt, K., & Paterson, D. L. (2007). Pseudomonas aeruginosa infections in the Intensive Care Unit: can the adequacy of empirical β -lactam antibiotic therapy be improved? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(5), 458–462. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.05.022>
- Blin, P., Blazejewski, S., Lignot, S., Lassalle, R., Bernard, M.-A., Jayles, D., ... Moore, N. (2010). Effectiveness of antibiotics for acute sinusitis in real-life medical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(3), 418–428. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03710.x>
- BMJ. (2001). Empirical treatment of uncomplicated cystitis.
- Boucher, H. W., Bradley, J. S., Eisenstein, B. I., Gerding, D., Lynfield, R., Reller, L. B., ... Tenover, F. C. (2011). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases*, 52(Supplement 5), S397–S428. <http://doi.org/10.1093/cid/cir153>
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., ... Bartlett, J. (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1–12. <http://doi.org/10.1086/595011>
- British Thoracic Society. (2015). Annotated BTS Guideline for the management of CAP in adults 2015. Retrieved from <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/community-acquired-pneumonia-in-adults-guideline/annotated-bts-guideline-for-the-management-of-cap-in-adults-2015/>
- Brook, I. (2015a). Acute Sinusitis. *Medscape*. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/232670-overview#a6>
- Brook, I. (2015b). Chronic Rhinosinusitis Empiric Therapy. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1976136-overview>
- Brook, I. (2015c). Chronic Sinusitis Treatment & Management. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/232791-treatment>
- Brook, I., & Gober, A. E. (2007). Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine, 575–579. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.10.025>
- Caetano, M., & Amorim, I. (2005). Erisipela. *Acta Médica Portuguesa*, 385–393. Retrieved from <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2005-18/5/385-394.pdf>
- Campos, J., Ferech, M., Lázaro, E., de Abajo, F., Oteo, J., Stephens, P., & Goossens, H. (2007). Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(3), 698–701. <http://doi.org/10.1093/jac/dkm248>

- Canadian Society of Otolaryngology-Head and neck, & Surgery. (2011). Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(1), 2. <http://doi.org/10.1186/1710-1492-7-2>
- Carroll, K., & Bartlett, J. G. (2011). Biology of *Clostridium difficile*: Implications for Epidemiology and Diagnosis. *Annual Review of Microbiology*.
- CDC. (2013). Antibiotic resistance threats in the US, 2013. *U.S Department of Health and Human Services*. <http://doi.org/CS239559-B>
- CDC. (2014). Pediatric Treatment Recommendations.
- CDC. (2015a). Get Smart: Know When Antibiotics Work. Retrieved from <http://www.cdc.gov/getsmart/community/programs-measurement/national-activities/antibiotics-work.html>
- CDC. (2015b). Sinus Infection (Sinusitis). Retrieved from <http://www.cdc.gov/getsmart/community/for-patients/common-illnesses/sinus-infection.html>
- CDDEP. (2010a). Antibiotic Use in 2010. Retrieved from <http://resistancemap.cddep.org/resmap/use>
- CDDEP. (2010b). Antibiotic Use in US. Retrieved from <http://resistancemap.cddep.org/resmap/use>
- Centor, R. M., Allison, J. J., & Cohen, S. J. (2007). Pharyngitis management: Defining the controversy. *Journal of General Internal Medicine*, 22(1), 127–130. <http://doi.org/10.1007/s11606-006-0020-4>
- Chan, L. S., Takata, G. S., Shekelle, P., Morton, S. C., Mason, W., & Marcy, S. M. (2001). Evidence assessment of management of acute otitis media: II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics*, 108(2), 248–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483784>
- Chiappini, E., Principi, N., Mansi, N., Serra, A., De Masi, S., Camaioni, A., ... de Martino, M. (2012). Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clinical Therapeutics*, 34(6), 1442–1458.e2. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.028>
- Clatworthy, A. E., Pierson, E., & Hung, D. T. (2007). Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology*, 3(9), 541–548. <http://doi.org/10.1038/nchembio.2007.24>
- Cole, C., & Gazewood, J. (2007). Diagnosis and treatment of impetigo. *American Family Physician*, 75(6). [http://doi.org/10.1016/S0190-9622\(89\)80011-8](http://doi.org/10.1016/S0190-9622(89)80011-8)
- Correia, C., Costa, E., Peres, A., Alves, M., Pombo, G., & Estevinho, L. (2007). Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. *Acta Medica Portuguesa*, 20(April 2004), 543–549.
- Dalhoff, a. (2012). Resistance surveillance studies: A multifaceted problem-the fluoroquinolone example. *Infection*, 40(3), 239–262. <http://doi.org/10.1007/s15010-012-0257-2>

- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*: *MMBR*, 74(3), 417–433. <http://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Davies, S. C. (2013). Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance. *Annual Report of the Chief Medical Officer - Volume Two (2011), Chapter 5.*, 73.
- De Jong, J. D., Groenewegen, P. P., Spreeuwenberg, P., Schellevis, F., & Westert, G. P. (2010). Do guidelines create uniformity in medical practice? *Social Science and Medicine*, 70(2), 209–216. <http://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.10.016>
- DECO PROTESTE. (2014). Médicos prescrevem antibióticos desnecessários. Retrieved from <http://www.deco.proteste.pt/saude/hospitais-servicos-saude/noticia/medicos-prescrevem-antibioticos-desnecessarios>
- DGS. (2007). Programa nacional de prevenção e controlo da infeção associada aos cuidados de saúde, 2–20.
- DGS. (2011). Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade), 1–10.
- DGS. (2012). Pneumonia Adquirida na Comunidade, 1–17.
- DGS. (2013a). Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda na Idade Pediátrica, 9. Retrieved from <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
- DGS. (2013b). Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos, 5.
- DGS. (2014a). OMA, diagnóstico, terapêutica, 1–13.
- DGS. (2014b). Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2014, 56.
- Donaldson, J. (2015a). Acute Otitis Media. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/859316-overview#a6>
- Donaldson, J. (2015b). Acute Otitis Media.
- ECDC. (2013a). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union, (November).
- ECDC. (2013b). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolates to Macrolides in Portugal, 2010 - 2013. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_report_s.aspx
- ECDC. (2013c). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolates to Penicillins in Portugal, 2010 - 2013. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_report_s.aspx

- ECDC. (2013d). Trend of antimicrobial consumption by country. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/trend-consumption-by-country.aspx
- ECDC. (2014a). Annual Epidemiological Report 2014.
- ECDC. (2014b). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union Antibiotic consumption in Europe, (November).
- EMA. (2015). FDA, European Commission and EMA reinforce collaboration to advance medicine development and evaluation.
- Eyre, D. W., Walker, a S., Wyllie, D., Dingle, K. E., Griffiths, D., Finney, J., ... Peto, T. E. a. (2012). Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55 Suppl 2(Suppl 2), S77–87. <http://doi.org/10.1093/cid/cis356>
- Faine, B. a., Harland, K. K., Porter, B., Liang, S. Y., & Mohr, N. (2015). A Clinical Decision Rule Identifies Risk Factors Associated With Antimicrobial-Resistant Urinary Pathogens in the Emergency Department: A Retrospective Validation Study. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(6), 649–655. <http://doi.org/10.1177/1060028015578259>
- Falagas, M. E., Kotsantis, I. K., Vouloumanou, E. K., & Rafailidis, P. I. (2009). Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Infection*, 58(2), 91–102. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.12.009>
- Fayyaz, J. (2015). Bronchitis. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/297108-overview#a4>
- FDA. (2014). Fast Track. Retrieved from <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>
- FDA. (2015). Novel New Drugs 2014. *Center for Drug Evaluation and Research*, (January), 0–18. <http://doi.org/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>
- Field, M., & Lohr, K. (1992). *Guidelines for Clinical Practice*. NATIONAL ACADEMY PRESS. Washington DC, EUA.
- Fitzgerald, M., Link, C., Litman, H., Travison, T., & McKinlay, J. (2008). Sexual Symptoms with Common Illnesses, 52(2), 407–415.
- French Health Products Safety Agency. (2010). Prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte : ce qui a changé. À propos des recommandations 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). *Presse Medicale*, 39(1), 42–48. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.06.007>
- Froes, F. (2013). Morbilidade e Mortalidade da Pneumonia Adquirida na Comunidade no Adulto, em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*:26, 644–645. <http://doi.org/ISSN:0870-399X> | e-ISSN: 1646-0758

- Fundação Portuguesa do Pulmão. (2015). Sinusites. Retrieved from <http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/sinusites.html>
- Gallagher, J. (2013). Analysis: Antibiotic apocalypse. Retrieved from <http://www.bbc.com/news/health-21702647>
- Gill, J. M., Fleischut, P., Haas, S., Pellini, B., Crawford, A., & Nash, D. B. (2006). Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: A national ambulatory network study. *Family Medicine*, 38(5), 349–354.
- Gonçalves, G. (2015). Sistema Respiratório. Retrieved from <http://pt.slideshare.net/GeorgeGonalves/sistema-respiratorio-45683125>
- Gonzales, R., Bartlett, J. G., Besser, R. E., Cooper, R. J., Hickner, J. M., Hoffman, J. R., & Sande, M. a. (2001). Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Annals of Emergency Medicine*, 37(6), 720–7. <http://doi.org/10.1067/mem.2001.em376720>
- Gonzales, R., Steiner, J., & Sande, M. (1997). Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *Jama*. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=418186>
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., & Elseviers, M. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 365(9459), 579–87. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- Grave, K., Torren-Edo, J., & Mackay, D. (2010). Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9), 2037–2040. <http://doi.org/10.1093/jac/dkq247>
- Grigoryan, L., Burgerhof, J. G. M., Degener, J. E., Deschepper, R., Lundborg, C. S., Monnet, D. L., ... Haaijer-Ruskamp, F. M. (2008). Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(5), 1172–1179. <http://doi.org/10.1093/jac/dkn054>
- Guay, D. R. P. (2008). Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs*, 68(9), 1169–1205. <http://doi.org/10.2165/00003495-200868090-00002>
- Guimarães, D., Momesso, L., & Pupo, M. (2010). Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes, 33(3), 667–679.
- Gulliford, M. C., Dregan, A., Moore, M. V., Ashworth, M., Staa, T. Van, McCann, G., ... McDermott, L. (2014). Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open*, 4(10), e006245. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006245>
- Gupta, K., Hooton, T. M., & Stamm, W. E. (2001). Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of Internal Medicine*, 135(1), 41–50. <http://doi.org/200107030-00012> [pii]
- Hare, D. (1999). Antimicrobial resistance. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(10), 693–694.

- Harris, R. N. (1997). Challenging the path of least resistance. *Clinical Social Work Journal*, 8(4), 255–265. <http://doi.org/10.1007/BF00758581>
- Harrison, C. J., Woods, C., Stout, G., Martin, B., & Selvarangan, R. (2009). Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(3), 511–519. <http://doi.org/10.1093/jac/dkn538>
- Hayward, R., Wilson, M., Tunis, S., Bass, E., & Guyatt, G. (1995). Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA*, 274(7).
- Health Protection Agency. (2014). Management of infection guidance for primary care for consultation & local adaption. *Guidelines*, (November), 1–38.
- Herchline, T. (2015a). Cellulitis Treatment & Management. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/214222-treatment>
- Herchline, T. (2015b). Tuberculosis.
- Hooton, T. M., & Levy, S. B. (2001). Antimicrobial resistance: a plan of action for community practice. *American Family Physician*, 63(6), 1087–1098.
- Infarmed. (2006). Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (pp. 191–211). Retrieved from <http://www.infarmed.pt/formulario/formulario.pdf>
- Infarmed. (2013). *Prontuário Terapêutico* (11º ed.). Lisboa, Portugal.
- INRJ. (2005). Programa Nacional de Controlo de Infecção. *Relatório Inquérito de Prevalência de Infecção*.
- INSA. (2010). RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS. Retrieved from <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>
- Jepson, R., Williams, G., & Craig, J. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub5>
- Kahlmeter, G., & Poulsen, H. O. (2012). Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(1), 45–51. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013>
- Kali, A., Victor, M., Charles, P., Srirangaraj, S., & Kali, A. (2015). Cadazolid: A new hope in the treatment of *Clostridium difficile* infection What this review adds: *Australian Medical Journal*, 8(8), 253–262.
- Kasper, D., Fauci, A., Longo, D., & Hauser, S. (2015). *Harrison's Principles of internal medicine* (19º ed.). Mc Graw Hill.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2012). Farmacologia Básica e Clínica. In *Lange* (12º ed., pp. 790–841). São Paulo, Brasil: Mc Graw Hill. <http://doi.org/10.1136/bmj.3.5724.695>

- Kenneth, J. R., & Ray, C. G. (2004). *Sherris Medical Microbiology*. Vasa. <http://doi.org/10.1036/0838585299>
- Kernn, M. B., Klemmensen, T., Frimodt-Møller, N., & Espersen, F. (2002). Susceptibility of Danish *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *50*(4), 513–516. <http://doi.org/10.1093/jac/dkf164>
- Khanna, S., Pardi, D. S., Aronson, S. L., Patricia, P., Orenstein, R., Sauver, J. L. S., ... Zinsmeister, A. R. (2012). infection: A population-based study, *2011*(1), 89–95. <http://doi.org/10.1038/ajg.2011.398>.The
- Knutson, D., & Braun, C. (2002). Diagnosis and management of acute bronchitis. *American Family Physician*, *65*(10), 2039–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658907>
- Kollef, M. H. (2000). Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *31* Suppl 4, S131–S138. <http://doi.org/10.1086/314079>
- Kollef, M. H. (2006). Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *43* Suppl 2(Suppl 2), S82–S88. <http://doi.org/10.1086/504484>
- Kollef, M. H., & Fraser, V. (2001). Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit. *American College of Physicians*.
- KPMG. (2014). The global economic impact of anti-microbial resistance, (December).
- Ladomenou, F., Kafatos, A., Tselentis, Y., & Galanakis, E. (2010). Predisposing factors for acute otitis media in infancy. *Journal of Infection*, *61*(1), 49–53. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.034>
- Landecker, H. (2015). Antibiotic Resistance and the Biology of History. *Body & Society*, 1–34. <http://doi.org/10.1177/1357034X14561341>
- LaRocque, R., & Ryan, E. (2015). Respiratory Infections. Retrieved August 23, 2015, from <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/respiratory-infections>
- Laurance, B., Chebner, B., & Knollmann, B. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. (AMGH, Ed.) (12° ed.). São Paulo, Brasil: Mc Graw Hill.
- Lawton, S. (2014). Impetigo: Treatment and Management. *Nursing Times*, *110*(11), 18–20.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K. M., Wertheim, H. F. L., Sumpradit, N., ... Cars, O. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, *13*(12), 1057–1098. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Laxminarayan, R., Malani, A., Howard, D., & Smith, D. (2008). *Policy responses to the growing threat of antibiotic resistance*. *Policy Brief*. Retrieved from

<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Policy+responses+to+the+growing+threat+of+antibiotic+resistance#8>

- Lee, C.-R., Cho, I. H., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2013). Strategies to minimize antibiotic resistance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9), 4274–305. <http://doi.org/10.3390/ijerph10094274>
- Lee, G. C., Reveles, K. R., Attridge, R. T., Lawson, K. a, Mansi, I. a, Lewis, J. S., & Frei, C. R. (2014). Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010. *BMC Medicine*, 12(1), 96. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-12-96>
- Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. *Mayo Clinic*, 86(2), 156–167. <http://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>
- Levy, S. B. (2002). Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(1), 25–30. <http://doi.org/10.1093/jac/49.1.25>
- Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 10(12 Suppl), S122–S129. <http://doi.org/10.1038/nm1145>
- Lim, W. S., Baudouin, S. V, George, R. C., Hill, a T., Jamieson, C., Le Jeune, I., ... Woodhead, M. a. (2015). BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2015. *Thorax*, 64(Suppl 3), iii1–iii55. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
- Liu, C. (2011). Management of MRSA Infections in Adult Patients.
- Lowy, F. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265–1273. <http://doi.org/10.1172/JCI200318535>
- Luncht, F. (2001). Which treatment for erysipelas? Antibiotic treatment: drugs and methods of administering. *Ann Dermatol Venereol*.
- Lynfield, R. (2015). Role of Vaccines in National Strategies to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria, (June).
- Magiorakos, a, Srinivasan, a, Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... Hindler, J. F. (2011). Bacteria : an International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Microbiology*, 18(3), 268–281. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Mandell, L. a., Wunderink, R. G., Anzueto, a., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., ... Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 44(Supplement 2), S27–S72. <http://doi.org/10.1086/511159>
- Marra, F., & Ng, K. (2015). Controversies Around Epidemiology, Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Drugs*, 75(10), 1095–1118. <http://doi.org/10.1007/s40265-015-0422-x>
- Martinez, M. (2004). Infecciones urinarias complicados: revision y tratamiento, 28(2), 1–11.

- Matthys, J., De Meyere, M., van Driel, M. L., & De Sutter, A. (2007). Differences Among International Pharyngitis Guidelines: Not Just Academic. *The Annals of Family Medicine*, 5(5), 436–443. <http://doi.org/10.1370/afm.741>
- McGowan, J. E. (2001). Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases*, 7(2), 286–292. <http://doi.org/10.3201/eid0702.700286>
- McNulty, C., Logan, M., Donald, I. P., Ennis, D., Taylor, D., Baldwin, R. N., ... Cartwright, K. a. (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40(5), 707–711. <http://doi.org/10.1093/jac/40.5.707>
- McQuiston Haslund, J., Rosborg Dinesen, M., Sternhagen Nielsen, A. B., Llor, C., & Bjerrum, L. (2013). Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 31(4), 235–40. <http://doi.org/10.3109/02813432.2013.844410>
- Monnet, D. L. (2005). Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 17(3-4), 133–145. Retrieved from <http://iospress.metapress.com/index/ERBP83A4YH0TNX37.pdf>
- Mossialos, E., Morel, C. M., Edwards, S. E., Berensen, J., Gemmill, M., & Brogen, D. (2010). Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. *European Observatory on Health Systems and Policies*, 1–197. Retrieved from <http://www.euro.who.int/en/home/projects/observatory/publications>
- National Guideline Clearinghouse (NGC). (2012). Guideline synthesis: Diagnosis and Management of Lower Urinary Tract Infection. Retrieved from <http://www.guideline.gov/>
- NHS. (2015). *Clostridium difficile*. Retrieved from http://www.yorkhospitals.nhs.uk/your_visit/infection_control/cdiff/
- NHS choices. (2008). *Clostridium difficile*, 3–5.
- NICE. (2014). Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. *National Clinical Guideline Center*, (December).
- Nicolle, L. E. (2008). Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America*, 35(1), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.09.004>
- Niederman, M. S. (2006). Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 Suppl 2(Suppl 2), S72–S81. <http://doi.org/10.1086/499405>
- Ogielska, M., Lanotte, P., Le Brun, C., Valentin, A. S., Garot, D., Tellier, A.-C., ... Bernard, L. (2015). Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*, 37, 36–41. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.007>
- OMS. (2001). Guia do Instrutor em Práticas da Boa Prescrição Médica. *World Health*, 109. Retrieved from

<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guia+do+Instrutor+em+Práticas+da+Boa+Prescrição+Médica#0>

- Ordem dos Farmacêuticos. (2015). FARMÁCIA Comunitária. Retrieved from http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909
- Passos, T. (2015). Fisiologia do Sistema Urinário. Retrieved from <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAFrhsAD/fisiologia-sistema-urinario>
- Paterson, D. L. (2008). Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47 Suppl 1(Suppl 1), S14–S20. <http://doi.org/10.1086/590062>
- Paterson, D. L., & Rice, L. B. (2003). Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(8), 1006–1012. <http://doi.org/10.1086/374243>
- Perera, J., Ranjithan, C., & Gamage, S. (2011). Methicillin resistant Staphylococcus aureus. *The Ceylon Medical Journal*, 37(1), 12–14.
- Pharmaceutical Group of European Union. (2009). PGEU statement - community pharmacists' contribution to the control of antibiotic resistance, (November), 1–8.
- Rahn, D. D. (2008). Urinary tract infections: contemporary management. *Urologic Nursing: Official Journal of the American Urological Association Allied*, 28(5), 333–341; quiz 342.
- Randrianirina, F., Soares, J. L., Carod, J. F., Ratsima, E., Thonnier, V., Combe, P., ... Talarmin, A. (2007). Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(2), 309–312. <http://doi.org/10.1093/jac/dkl466>
- Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, M., & Henderson, G. (2012). Farmacologia (7ª ed., pp. 622–632). São Paulo, Brasil: Elsevier.
- Regoli, M., Chiappini, E., Bonsignori, F., Galli, L., & de Martino, M. (2011). Update on the management of acute pharyngitis in children. *Italian Journal of Pediatrics*, 37(1), 10. <http://doi.org/10.1186/1824-7288-37-10>
- Reinert, R. R., Reinert, S., Linden, M. Van Der, Cil, M. Y., Al-lahham, A., & Appelbaum, P. (2005). Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae in Eight European Countries from 2001 to 2003 Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae in Eight European Countries from 2001 to 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2903–2931. <http://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2903>
- Rl, N., Kelsey, P., Leeman, H., Meardon, N., Patel, H., Paul, K., ... Wood, E. (2011). Antibiotic treatment for Clostridium difficile -associated diarrhea in adults (Review), (9).
- Ruiz-Aragón, J., Rodríguez López, R., & Molina Linde, J. M. (2010). Evaluación de los métodos rápidos para la detección de Streptococcus pyogenes. Revisión sistemática y metaanálisis. *Anales de Pediatría*, 72(6), 391–402. <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.12.012>

- Saga, T., & Yamaguchi, K. (2009). History of antimicrobial agents and resistant bacteria. *Japan Medical Association Journal*, 52(2), 103–108.
- Santos, M., Caetano, P., Heleno, B., Pinto, D., Rodrigues, D., & Monteiro, M. (2012). Metodologia para elaboração da norma 045/2011 da DGS “Antibioterapia na pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes.”
- Sarkar, S., Sengupta, M., SenGupta, M., Chakraborty, A., Ghosh, S., & Mukhopadhyay, S. (2015). In vitro activity of levofloxacin against lower respiratory tract pathogens. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 6(3), 89. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.160749>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2012). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. (*SIGN Publication No. 88*), (July), 1–52. Retrieved from <http://www.sign.ac.uk>
- Sefton, A. M. (2002). Mechanisms of Antimicrobial Resistance Their Clinical Relevance in the New Millennium, 62(4), 557–566.
- Shah, U. (2015). Tonsillitis and Peritonsillar Abscess. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/871977-overview>
- Shlaes, D. M., Sahm, D., Opiela, C., & Spellberg, B. (2013). The FDA reboot of antibiotic development. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(10), 4605–4607. <http://doi.org/10.1128/AAC.01277-13>
- Shulman, S. (2003). Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management.
- Shulman, S., & C, B. A. C. H. G. M. K. E. L. G. M. J. V. B. (2012). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America.
- Silva-costa, C., Fria, A., & Pinho, M. (2010). The Viriato Study, 11–17.
- Slavin, R. G., Spector, S. L., Bernstein, I. L., Kaliner, M. a., Kennedy, D. W., Virant, F. S., ... Vandewalker, M. L. (2005). The diagnosis and management of sinusitis: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(6 SUPPL.), 13–47. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.048>
- Sociedade Portuguesa de Pneumologia. (2003). Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes. *Rev. Port. de Pneumologia*, IX(5), 435–461.
- Spellberg, B. (2014). The future of antibiotics. *Critical Care*, 18, 228. <http://doi.org/10.1186/cc13948>
- Spellberg, B., Guidos, R., Gilbert, D., Bradley, J., Boucher, H. W., Scheld, W. M., ... Edwards, J. (2008). The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 46(2), 155–164. <http://doi.org/10.1086/524891>
- Spurling, G. K., Del Mar, C. B., Dooley, L., Foxlee, R., & Farley, R. (2013). Delayed antibiotics for respiratory infections (Review) Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews (Online), (4), CD004417.
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub4>. Copyright

Standard, N., & Line, B. (2008). Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), 2008, 1–6.

Stapleton, A. E., Dziura, J., Hooton, T. M., Cox, M. E., Yarova-Yarovaya, Y., Chen, S., & Gupta, K. (2012). Recurrent Urinary Tract Infection and Urinary *Escherichia coli* in Women Ingesting Cranberry Juice Daily: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 143–150. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.10.006>

Stevens, D. L., Bisno, a. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., ... Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., ... Wade, J. C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2). <http://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Everett, E. D., Dellinger, P., Goldstein, E. J. C., ... Wade, J. C. (2005). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(10), 1373–1406. <http://doi.org/10.1086/497143>

SumOfUS. (2015). How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs. Retrieved from www.sumofus.org

Tamariz, J., Agapito, J., Horna, G., Tapia, E., Vivente, W., Silva, M., ... Guerra, H. (2010). *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med*, 21, 4–10.

Tavares, W. (2006). Antibióticos e quimioterápicos para o clínico (1º ed., pp. 1–10). São Paulo, Brasil: Atheneu Rio.

Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *American Journal of Medicine*, 119(6 SUPPL. 1). <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.011>

Thakur, S., & Rao, S. N. (2014). IMPETIGO. *British Association of Dermatologists*, (1), 1–5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

The Royal Children's Hospital Melbourne. (2015). Acute Otitis Media. Retrieved from http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Acute_Otitis_Media/

Thompson, P. L., Gilbert, R. E., Long, P. F., Saxena, S., Sharland, M., & Wong, I. C. K. (2009). Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United kingdom general practice research database. *Pediatrics*, 123(2), 424–30. <http://doi.org/10.1542/peds.2007-3349>

Thompson, Ian M, Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., ... Coltman, C. a. (2010). Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *New England Journal*, 2239–2246. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1212772>

- Torres, A., Peetermans, W. E., Viegi, G., & Blasi, F. (2013). Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 68(11), 1057–65. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>
- Transparency Market Research. (2015). Antibacterial Drugs Market (By Class - Aminoglycosides, B-Lactams, Tetracyclines, Sulfonamides, Quinolones/ Fluoroquinolones, Macrolides, Phenicol and Miscellaneous Antibacterials, and Pipeline Drugs) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Tren. Retrieved from <http://www.transparencymarketresearch.com/antibacterial-drugs-market.html>
- Väänänen, M. H., Pietilä, K., & Airaksinen, M. (2006). Self-medication with antibiotics-Does it really happen in Europe? *Health Policy*, 77(2), 166–171. <http://doi.org/10.1016/j.healthpol.2005.07.001>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. a., Robinson, T. P., ... Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201503141. <http://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance* (1° ed.). Washington DC, EUA: ASM Press.
- Wannmacher, L. (2004). Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana : Uma guerra perdida ? *Boletim de Saúde*, 1(4), 1–6.
- Wasseem, M. (2015). Otitis Media Treatment & Management. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/994656-treatment>
- Weller, T. M. a, & Jamieson, C. E. (2004). The expanding role of the antibiotic pharmacist. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(2), 295–298. <http://doi.org/10.1093/jac/dkh327>
- WHO. (2001). Global Strategy for Containment of Antimicrobial Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. *World Health, WHO/CDS/CS*, 105. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:WHO+Global+Strategy+for+Containment+of+Antimicrobial+Resistance#0>
- WHO. (2007). WHO Interim Guidelines, (June).
- WHO. (2014a). Antimicrobial resistance - Global report on surveillance. <http://doi.org/10.1007/s13312-014-0374-3>
- WHO. (2014b). Pharmacists have decisive role in combating antibiotic resistance , says new WHO European survey, (November).
- WHO. (2014c). The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotics and averting antimicrobial resistance: a review of policy and experience, 57.
- WHO. (2014d). WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>
- WHO. (2015). Antimicrobial resistance. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>

- WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). (2011). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine - 3rd Revision 2011. *World Health Organization*, 1–38. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
- Wickens, H. J., Farrell, S., Ashiru-Oredope, D. a. I., Jacklin, a., Holmes, a., Cooke, J., ... Wellsted, S. (2013). The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2675–2681. <http://doi.org/10.1093/jac/dkt241>
- Wilcox, M. H., Mooney, L., Bendall, R., Settle, C. D., & Fawley, W. N. (2008). A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 388–396. <http://doi.org/10.1093/jac/dkn163>
- World Economic Forum. (2013). The Dangers of Hubris on Human Health. Retrieved from <http://reports.weforum.org/global-risks-2013/risk-case-1/the-dangers-of-hubris-on-human-health/>
- Wright, G. D. (2007). The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews. Microbiology*, 5(3), 175–186. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1614>
- Wright, G. D. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 47(14), 4055–4061. <http://doi.org/10.1039/c0cc05111j>
- Zwar, N., Wolk, J., Gordon, J., Sanson-Fisher, R., & Kehoe, L. (1999). Influencing antibiotic prescribing in general practice: A trial of prescriber feedback and management guidelines. *Family Practice*, 16(5), 495–500. <http://doi.org/10.1093/fampra/16.5.495>

ANEXOS

Anexo I: Antibióticos inibidores da síntese da parede celular. Adaptado de: (Infarmed, 2006)(Infarmed, 2013), (Rang et al., 2012)· (Katzung et al., 2012)·

		Grupo	Exemplos	Espectro de ação
β - lactâmicos	Penicilinas	Penicilinas naturais	Fenoximetilpenicilina – penicilina V Benzilpenicilina – penicilina G	Espiroquetas e cocos (exceção: estafilococos e gonococos)
		Aminopenicilinas	Ampicilina, amoxicilina	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
		Isoxazolilpenicilinas	Flucloxacilina	Estafilococos produtores de penicilinases
		Ureidopenicilinas	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina.	Bactérias Gram-negativo
		Carboxipenicilinas	Carbenicilina, ticarcilina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
	Cefalosporinas	1º Geração	Cefalotina, cefazolina, cefradina, cefradoxil, cefatrizina	Bactérias Gram-positivo. (sem atividade sobre <i>Listeria sp.</i> , <i>Enterococcus sp.</i>)
		2º Geração	Cefoxitina, cefotetano, cefmetazole, cefamandol, cefaclor, cefeprozil, cefonicida, cefuroxima	Diminui: atividade em bactérias Gram-positivo. Aumenta: atividade em bactérias Gram-negativo (exceção do Cefaclor). Ação contra anaeróbios incluindo <i>Bacteroides fragilis</i>

	3º Geração	Ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefditoreno, cefetamet, cefixima, cefodizima, ceftazidima	Bactérias Gram-negativo, a ceftazidima é a que apresenta maior atividade contra a <i>P.aeruginosa</i> Bactérias Gram-positivo – apresentam atividade semelhante à 1º geração
	4º Geração	Cefepima	Bactérias Gram-negativo
	Carbapenemes	Imipenem, meropenem, ertapenem	Bactérias Gram-positivo e Gram-negativo
	Monobactamos	Aztreonam	Bactérias Gram-negativo aeróbias
Glicopéptidos		Vancomicina	Bactérias Gram-positivo (incluindo MRSA)
		Teicoplanina	
Bacitracina			Bactérias Gram-positivo

Anexo II: Antibióticos inibidores da síntese proteica nos ribossomas. Adaptado de: (Infarmed, 2006, 2013), (Rang et al., 2012).

Local de ligação	Família/Classe	Exemplos	Espectro de ação
30s	Aminoglicosídeos	Estreptomicina, canamicina, gentamicina, netilmicina, amicacina, neomicina, tobramicina	Bactérias Gram-negativo aeróbias (<i>Klebsiella sp.</i> , <i>Serratia sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Pseudomona sp.</i>) e <i>S.aureus</i>
	Tetraciclinas	Doxiciclina, minociclina	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Brucela sp.</i> , <i>Rickettsiaceae</i> , <i>Chlamydia sp.</i> , <i>Mycoplasma sp.</i>
50s	Anfenicóis	Cloranfenicol	<i>Salmonella typhi</i>
	Macrólidos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina, espiramicina, roxitromicina, telitromicina	<i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Chlamydia sp.</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i> , <i>Campylobacter sp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycobacterium avium</i>
	Lincosamida	Clindamicina	Bactérias Gram-positivas (incluindo <i>Staphylococcus sp.</i>) e bactérias anaeróbias (<i>Bacteroides fragilis</i>)
RNA^t	Oxazolidinonas	Linezolida	Estafilococos (incluindo os resistentes à meticilina) e enterococos (incluindo os resistentes à vancomicina)

Anexo III: Antibióticos inibidores da síntese dos ácidos nucleicos. (Infarmed, 2006, 2013; Katzung et al., 2012; Laurance et al., 2012)

Mecanismo de ação	Família/Classe	Exemplos	Espectro de ação
Inibição na síntese de DNA	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, prulifloxacina	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Shigella sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inibição na síntese de RNA	Ansamicinas	Rifampicina	<i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Brucella sp</i>

Anexo IV: Antibióticos inibidores dos processos metabólicos.(Infarmed, 2006, 2013),(Laurance et al., 2012; Rang et al., 2012).

Família/ Classe	Exemplos	Espectro de ação
Sulfonamidas	Sulfadiazina, Sulfametoxazol + Trimetropim (cotrimoxazol)	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>

Anexo V: Antibióticos inibidores da síntese da membrana citoplasmática. (Infarmed, 2006), (Infarmed, 2013), (Laurance et al., 2012).

Família/Classe	Exemplos	Espectro de ação
Polimixinas	Polimixina B, polimixina E (colistina)	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> , <i>Bordetella sp.</i> , <i>Shigella sp.</i>

