



FEUC FACULDADE DE ECONOMIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Filipa Gameiro Fernandes

# Impacto das Normas de Orientação Clínica na Uniformização da Terapêutica de Infecções do Aparelho Urinário

Antibióticos - Uso ou Abuso?

Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde,  
apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de  
Coimbra para obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Prof. Doutora Maria Suzete Gonçalves  
Coorientador: Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira

Coimbra, 2015



## **AGRADECIMENTOS**

No final deste percurso, quero agradecer a todos os que me apoiaram e incentivaram nesta caminhada, especialmente aqueles que não me deixaram esmorecer dando o seu incentivo, apoio, orientação e que se tornaram peças fundamentais na realização deste trabalho:

À Professora Doutora Maria Suzete Gonçalves, minha Orientadora, pelo conhecimento, segurança, calma, simpatia e serenidade com que sempre me presenteou.

Ao Professor Doutor Pedro Lopes Ferreira, pelos conhecimentos que me transmitiu e pela forma como me aliciou a investir neste tema.

À Dra. Patrícia Antunes, por ter sido sempre um porto seguro, por me ter ajudado na recolha de dados e, principalmente, pela simpatia, paciência e disponibilidade.

À Administração Regional de Saúde do Centro, pela autorização à realização da investigação.

Aos meus amigos e colegas, que sempre me apoiaram e estiveram comigo lado a lado nesta caminhada: Ana Filipa Gomes, Guida Martins, Joana Tuna, Mário Silva, Mónica Silva, Paula Eira, Sandra Saraiva Santos, Sérgio Santos e Susana Sousa.

Aos meus dois pilares, a família e amigos, agradeço a compreensão nas minhas muitas ausências. Foram inspiração e lanterna nesta caminhada.



## RESUMO

As infeções do trato urinário estão entre as patologias infecciosas mais comuns na prática clínica, com elevados custos para a sociedade. Na grande maioria dos casos a infeção é causada pela bactéria *Escherichia coli*. Os antibióticos são a arma terapêutica utilizada, constituindo um grupo farmacológico importante não só pelos seus benefícios terapêuticos e clínicos, como também pela sua repercussão social e económica. Contudo, a prescrição de um antimicrobiano pode ser um dos mais complexos atos da terapêutica medicamentosa. A utilização de antibióticos deve cumprir objetivos específicos (tratamento ou profilaxia), mas deve salvaguardar o menor impacto na seleção ou indução de resistências (capacidade de um microrganismo resistir à ação de um agente antimicrobiano). Portugal apresenta um dos maiores índices de utilização de antibióticos quando comparado com os países da União Europeia. A resistência aos antibióticos traz-nos um perigo acrescido, uma vez que está relacionada com o aumento dos custos dos cuidados de saúde, constituindo um encargo para a sociedade. As orientações clínicas constituem um conjunto de diretrizes bem sistematizadas, elaboradas com o objetivo de ajudar os médicos na tomada de decisões dos cuidados de saúde adequados, adaptados à situação clínica e ajustadas às opções de diagnóstico e tratamento que se consideram mais adequadas. O objetivo deste trabalho é avaliar o consumo de antimicrobianos nos cuidados de saúde primários da Região de Saúde do Centro e o impacto da Norma de Orientação Clínica (NOC), sobre a terapêutica de infeções no aparelho urinário (norma n.º 15/2011, publicada pela Direção-Geral da Saúde), na uniformização das prescrições. Pretende-se também comparar a variação de consumo de antimicrobianos, nas Unidades de Saúde Familiares (USF) *versus* Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES). Da investigação, conclui-se que a publicação da NOC alterou o padrão de prescrição médica, evidenciando-se custo-efetiva para o utente e para o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Denota-se uma preocupação crescente na redução do consumo de quinolonas e um aumento de prescrição de fosfomicina e nitrofurantoína, indo ao encontro com o preconizado. Quando analisados os dados dos ACES e USF, evidencia-se um melhor cumprimento da NOC e uma melhor gestão de recursos por parte das USF. Realça-se a importância da implementação de normas de orientação clínica, baseadas em *guidelines* nacionais e internacionais, que

forneçam pontos-chave e recomendações sobre os cuidados de saúde apropriados, reduzindo a variação, e mantendo ou melhorando a qualidade da assistência médica.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário, Normas de Orientação Clínica (NOC), Antibióticos, Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES), Unidades de Saúde Familiar (USF).

## SUMMARY

The urinary tract infections are amongst the most common infections pathologies in clinical practice with the highest costs to society. In most cases the infection is caused by the bacteria *Escherichia coli*. Antibiotics are the most used therapeutic weapon, becoming an important pharmacological group, not only for its clinical and therapeutic benefits but also for its social and economical repercussions. However the prescription of an antimicrobial can be one of the most complex acts of medicine therapeutics. The use of antibiotics should comply with specific objectives (treatment or prophylaxis), but on the other hand safeguard the less impact possible on selection or resistance induction (the capacity of a microorganism to resist to antimicrobial agents). Portugal has one of the highest rates of antibiotic consumption when compared with the other countries of the European Union. The resistance to antibiotic effects brings us an additional risk as it increases health care costs and becomes a burden to society. The clinical orientations are a group of strict guidelines with the objective to help medical personnel in the decision making of adequate health care treatments. These treatments should adapt to clinical situations and adjusted to the diagnostic and proper treatment. The purpose of this paper is to study the consumption of antimicrobial in primary healthcare (in the center health region) and the impact of the clinical orientation norm (NOC) (about urinary tract infections therapeutics – norm n.º 15/2011, published by Directorate-General for Health) in the prescription standardization. It is also an objective to compare the difference in consumption of antimicrobial between the Family Healthcare Units (USF) and Health Centres Groups (ACES). We can conclude from the data of the research that NOC changed the standard of medical prescription and that there is an obvious cost-effect benefit for the patient and the National Healthcare Service (SNS). We also deduce that there is a growing concern with the reduction in the consumption of quinolones and an increase in the prescription of fosfomicin and nitrofurantoin, in accordance with what was recommended. When analyzed the data from ACES and USF, show a better compliance with the NOC and a better resource management from the USF. This emphasizes the importance in implementing norms of clinical orientation based on national and international guidelines

that could give key recommendations about proper healthcare measures and with that reducing oscillation while maintaining or even improving the quality of medical assistance.

Key-words: Urinary tract infections, Clinical Orientations Norms (NOC), Antibiotics, Health Centres Groups (ACES), Family Healthcare Units (USF).

## **LISTA DE SIGLAS**

ACES – Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS – Administração Regional de Saúde

ARSC – Administração Regional de Saúde do Centro

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

DCI – Denominação Comum Internacional

DDD – Doses Diárias Definidas

DGS – Direção-Geral da Saúde

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

EMA - European Medicines Agency

ICPC - Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários

ITU – Infecção do Trato Urinário

MCDT – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

NOC – Normas de Orientação Clínica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIB – Produto Interno Bruto

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

PVP – Preços de Venda ao Público

RTU-P - ressecção trans-uretral da próstata

SIARS – Sistema de Informação da ARS

SNS – Serviço Nacional de Saúde

USF – Unidades de Saúde Familiar



## ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - Infecções do aparelho urinário.....	1
1.1.1 - ITU – Etiopatogenia.....	2
1.1.1.1 - Escherichia coli.....	4
1.1.1.2 - Etiopatogenia - Fatores do hospedeiro.....	5
1.1.1.3 - Etiopatogenia - Fatores bacterianos.....	7
1.1.2 - Classificações da infecções do aparelho urinário.....	7
1.2 - Antibióticos.....	9
1.2.1 - Resistência antimicrobiana.....	13
1.2.2 - Bactérias - ESKAPE.....	17
1.2.3 - Consumo de Antibióticos em Portugal.....	18
1.2.4 - Regras gerais de antibioterapia.....	20
1.2.5 - Custos associados aos antibióticos.....	22
1.3 - Importância da publicação e disseminação de orientações clínicas.....	24
1.4 - O papel do especialista em antibióticos.....	26
1.5 - Norma da Direção-Geral da Saúde – Terapêutica de infecções do aparelho urinário (comunidade).....	30
1.5.1 - Fosfomicina.....	34
1.5.2 - Nitrofurantoína.....	35
1.5.3 – Amoxicilina + Ácido Clavulânico.....	36
1.5.4 - Quinolonas.....	36
2- OBJETIVO.....	39
3 – FONTES DE DADOS E METODOLOGIAS.....	41
3.1 – População e amostra do estudo.....	41
3.2 – Variáveis, indicadores e unidades de análise.....	45
3.3 – Limitações da metodologia.....	47
4 – APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	49
5 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS E CONCLUSÃO.....	71
BIBLIOGRAFIA.....	75
ANEXO I - NORMA DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE N.º15/2011, SOBRE TERAPÊUTICAS DE INFECÇÕES DO APARELHO URINÁRIO (COMUNIDADE)	
ANEXO II – AUTORIZAÇÃO ARSC	



# 1 – INTRODUÇÃO

## 1.1 - Infecções do aparelho urinário

O aparelho urinário normalmente é estéril. A sua contaminação faz-se, na maioria das vezes, por via ascendente, através de microrganismos da flora intestinal (Koch & Zuccolotto, 2003).

As infecções do aparelho/trato urinário (ITU) estão entre as patologias infecciosas mais comuns na prática clínica, com elevados custos para a sociedade (Foxman, 2002).

São definidas como uma invasão e multiplicação de microrganismos nos tecidos do trato urinário (rins, ureteres e bexiga), com exceção da uretra que poderá estar colonizada com flora normal. Ocorre em todas as idades, verificando-se que nos primeiros meses de vida é o sexo masculino que tem maior incidência, nomeadamente devido ao maior número de malformações congénitas. Durante a infância e adolescência, as raparigas são mais suscetíveis a este tipo de infeção. Em idade adulta, a incidência de ITU mantém picos superiores no sexo feminino devido a atividade sexual, gestação e menopausa (Koch & Zuccolotto, 2003).

A prevalência superior no sexo feminino deve-se também ao comprimento da uretra (menor que no sexo masculino) e à sua localização próxima do ânus e vagina. No sexo masculino, as ITU estão normalmente relacionadas com problemas de próstata e diabetes *mellitus* (Koch & Zuccolotto, 2003).

Os principais sintomas provocados pela ITU são a disúria (dificuldade em urinar), polaquiúria (necessidade de urinar muitas vezes), urgência miccional, alterações na cor e cheiro da urina, dificuldade de iniciar a micção, hematúria (sangue na urina), dor na parte inferior do abdómen, dor lombar, calafrios, náuseas, vômitos e febre. Em cistites, a febre é rara e normalmente inferior a 38°C, apenas em situações de pielonefrite se atingem valores mais elevados (Prentiss K.A., 2011).

Os sintomas, habitualmente leves, levam muitas vezes a automedicação e a tomadas de decisões terapêuticas habitualmente empíricas. Neste contexto, é de extrema

importância que exista um conhecimento sobre as causas que originam as ITU e os microrganismos geralmente envolvidos. O tipo de microrganismo envolvido e o grau de resistência aos antibióticos varia por zona geográfica e, por vezes, dentro destas. Por isso, torna-se imperativo fazer uma escolha racional do antibiótico e do tempo de tratamento, para evitar o aparecimento de resistências bacterianas e falências terapêuticas. Com este conhecimento, poderá ser possível recomendar tratamento empírico adequado, propor e homogeneizar o uso racional dos antibióticos, baseado na evidência científica (Hsueh, et al., 2011) (Nicolle, 2003).

Sob o ponto de vista epidemiológico, a informação referente a Portugal é escassa, havendo necessidade de proceder a extrapolações a partir de estudos efetuados noutros países. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, as infeções bacterianas mais comuns são as infeções urinárias, responsáveis por cerca de 100.000 hospitalizações por ano (Mendo, et al., 2008). Estima-se que mais de metade das mulheres tenha pelo menos uma ITU ao longo da vida e um terço das mulheres sofra o primeiro episódio até aos 24 anos de idade (Foxman, 2002).

Sob o ponto de vista de custos, calcula-se que nos Estados Unidos da América os custos anuais relacionados com ITU rondem os 1600 milhões de dólares (Foxman, 2002).

Um estudo realizado em Portugal, em 2010, com o objetivo de caracterizar as ITU e calcular os custos de diagnóstico e tratamento, concluiu que a estimativa do custo médio destes episódios, em mulheres adultas com infeção urinária recidivante, era de 162€ por doente (Rabiais, et al., 2010).

### **1.1.1 - ITU – Etiopatogenia**

A maioria das ITU tem a sua origem em bactérias, mas também podem ser originadas por vírus, fungos e outros microrganismos (Marques, et al., 2005).

Relativamente às ITU adquiridas na comunidade, os principais microrganismos causadores de infecção descritos são: *Escherichia coli* (53-72%), *Klebsiella spp.* (6-12%), *Enterococcus spp.* (1,7 -12%), *Staphylococcus coagulase negativos* (2-7,5%), *Proteus spp.* (4-6%) e *Enterobacter spp.* (0,6-5,8%). No que diz respeito a infecções nosocomiais, os principais microrganismos envolvidos são: *Escherichia coli* (17-56,7%), *Candida spp.* (9,4-15,8%), *Enterococcus spp.* (6,5-15,8%), *Klebsiella spp.* (6,2-15%), *Staphylococcus coagulase negativos* (2,1-12,5%) e *Pseudomonas spp.* (1,3-11%) (Marques, et al., 2005).

Na mulher jovem, sem fatores de risco, as cistites agudas são causadas quase exclusivamente pela bactéria *Escherichia coli* (70-80% dos casos), seguindo-se as infecções por *Proteus mirabilis* (5-9%) na mulher jovem sexualmente ativa (Rolo & Moreira, 2008).

No que diz respeito à patogenia, numa primeira fase, as bactérias colonizam o vestíbulo da vulva e região periuretral e, a partir destas localizações, ascendem em menor número até à bexiga e mais raramente à pélvis e parênquima renal. Em situações normais, estas bactérias são eliminadas pelo fluxo e pelas propriedades antibacterianas da urina. Se estas bactérias não forem eliminadas, inicia-se o processo de colonização (adesão das bactérias ao urotélio) ou o processo de infecção (quando há lesão do epitélio vesical), dependendo do equilíbrio entre a virulência da bactéria e dos mecanismos defensivos locais. Se não se produzir nenhuma lesão inflamatória da mucosa vesical, estamos perante uma colonização assintomática, sendo designada por bacteriúria assintomática. Quando a bactéria causa danos tecidulares que se traduzem no aparecimento de sintomatologia clínica do tipo inflamatório-doloroso, estamos perante uma infecção sintomática (cistite) (Andreu, 2005).

Nem todas as estirpes de *Escherichia coli* têm a mesma capacidade para infetar o aparelho urinário (Alos, 2005). Na realidade, só estirpes com um grau de virulência elevado conseguem infetar pessoas com o aparelho urinário intacto

### 1.1.1.1 - *Escherichia coli*

A *Escherichia coli* (*E. coli*) é uma bactéria Gram negativa, pertencente à família das *Enterobacteriaceas*, e como referido anteriormente, responsável pela grande maioria das infeções urinárias hospitalares e da comunidade. É também responsável por infeções da corrente sanguínea, peritonites pós-cirúrgicas, infeções da pele e tecidos moles, meningite neonatal e é um dos principais causadores de intoxicações alimentares em todo o mundo (EARS-Net, 2014).

As *Enterobacteriaceas* pertencem a uma família numerosa de microrganismos que fazem parte da flora intestinal normal dos seres humanos e dos animais. O género *Escherichia* inclui sete espécies (*Escherichia coli*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermannii*, *Escherichia vulneris*, *Escherichia blattae*, *Escherichia adecarboxylata*; *Escherichia albertii*), sendo a *E. coli* a mais comum e clinicamente mais importante (Sousa & Ferreira, 2000).

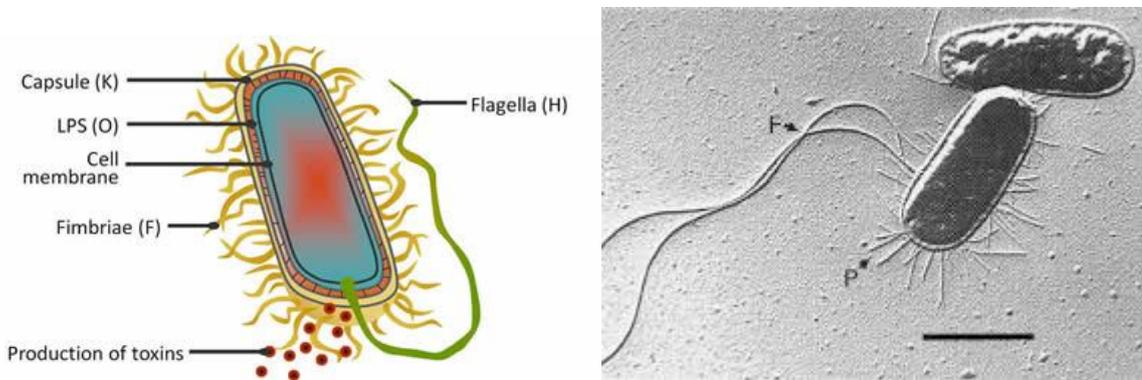
As *E. coli* são bacilos, móveis com flagelos peritricos ou imóveis, aeróbios/anaeróbios (anaeróbios facultativos), caracterizados por fermentar a lactose, reduzir nitratos a nitritos e produzir indol (Sousa & Ferreira, 2000).

Apesar de ser um habitante indígena do trato intestinal, algumas estirpes de *E. coli* podem ocasionar perturbações entéricas, mas sobretudo as *E. coli* são o principal agente causador de infeções do aparelho urinário, devido à proximidade entre o trato gastrointestinal e trato urinário. Embora a maioria das estirpes coexista de forma simbiótica com o hospedeiro, existem algumas bactérias uropatogénicas que possuem fatores de patogenia específicos (Wiles, 2008). Entre os principais fatores, destacam-se as adesinas (substância que permite a adesão ao urotélio), capacidade de formar biofilmes, captação de ferro, síntese de citotoxinas (Cadieux, 2009) e as invasinas (Andreu, et al., 2011). Quanto mais fatores de virulência existirem, numa estirpe de *Escherichia coli*, mais virulenta é a espécie (Ejrnaes, 2011).

Estas bactérias têm a capacidade de aderir e invadir as células epiteliais, iniciar o processo infeccioso e permanecerem protegidas do arrastamento pelo fluxo urinário (Salvatore, et al., 2011).

A capacidade de aderir às células uroepiteliais é conferida por fímbrias, estruturas que se projetam para fora da célula bacteriana e estão envolvidas no processo de aderência (Sousa & Ferreira, 2000).

**Figura 1** - Célula de *E. coli*, exibindo fímbrias P e flagelos



**Fonte:** Université de Montréal, disponível em: <http://www.ecl-lab.ca/en/ecoli/>; My child guide, disponível em: [http://mychildguide.net/articles/index.php?article\\_id=13072173272816554948&range\\_id=4](http://mychildguide.net/articles/index.php?article_id=13072173272816554948&range_id=4)

### 1.1.1.2 - Etiopatogenia - Fatores do hospedeiro

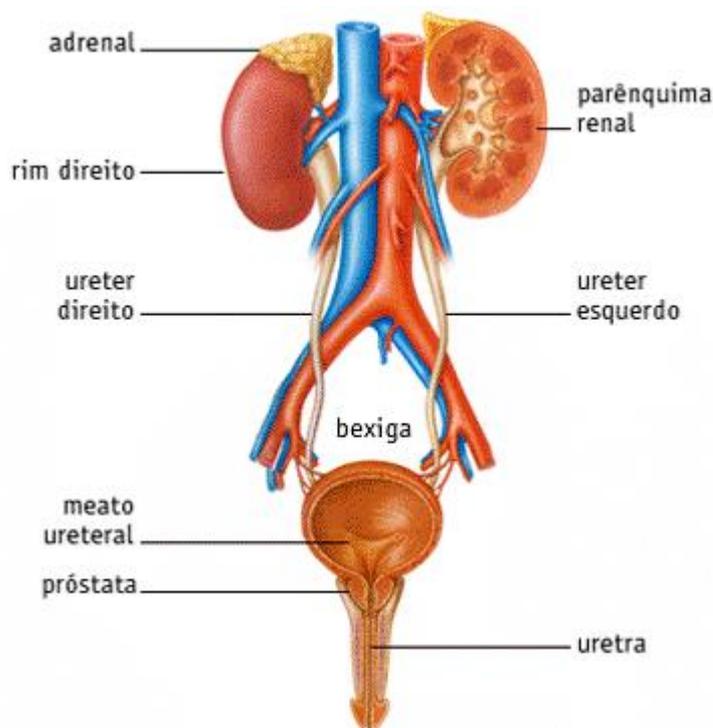
As características clínicas do hospedeiro são preponderantes no aparecimento de ITU, sendo que a obstrução ao fluxo é um fator chave para o aumento da suscetibilidade. Se existir obstrução, a estase urinária resultante compromete os mecanismos de defesa renais e contribui para o aumento da concentração de bactérias na urina, facilitando a aderência destas às células uroepiteliais (Schaeffer, 2001).

A incidência é maior no sexo feminino, especialmente em mulheres jovens, pelas causas anatômicas enumeradas anteriormente, mas também devido ao uso de espermicidas, uso de antibióticos que alteram a flora vaginal e história de ITU na infância.

Em idade pós-menopausa, os fatores fisiológicos e mecânicos que afetam o esvaziamento da bexiga também são considerados fatores de risco (Chung, et al., 2010).

A ITU não é comum no sexo masculino, uma vez que os homens apresentam alguns fatores protetores, incluindo a distância entre o ânus e meato urinário, tamanho da uretra (entre 12 e 15 cm, maior que as uretras femininas com cerca de 5 cm) e a atividade antibacteriana do fluido prostático (Litza & J.R., 2010).

**Figura 2** – Anatomia do aparelho urinário composto por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra.



**Fonte:** Mundo vestibular, disponível em <http://www.mundovestibular.com.br/articles/9225/1/Aparelho-Urinario/Paacutegina1.html>

### 1.1.1.3 - Etiopatogenia - Fatores bacterianos

As bactérias podem invadir o aparelho urinário através das seguintes vias:

- Via ascendente: É a principal via responsável pela invasão do aparelho urinário, sendo esta a via responsável em 95% dos casos. A maioria dos microrganismos responsáveis por esta invasão pertencem à flora intestinal que coloniza a uretra. Estes microrganismos ascendem até à bexiga, podendo em algumas situações atingir os ureteres e os rins (Litza & J.R., 2010).
- Via hematogénea ou descendente: É uma via menos frequente de invasão do aparelho urinário e ocorre em 5% dos casos. Está relacionada com infeções causadas por *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* e *Mycobacterium tuberculosis* que causam infeções primárias em outras partes do corpo, podendo resultar em abscessos renais (Grabe CM, 2013).
- Via linfática: Esta via não apresenta muita importância, sendo mais provável uma via linfo-hematogénea, onde as bactérias podem ser transportadas pelos vasos linfáticos a partir do foco de infeção, podendo alcançar os rins pela corrente sanguínea (Grabe CM, 2013).

### 1.1.2 - Classificações da infeções do aparelho urinário

As infeções do aparelho urinário são tradicionalmente classificadas de acordo com o local da infeção e o nível de gravidade.

De acordo com o local de infeção, as infeções do trato urinário inferior podem ser classificadas em cistites (quando a infeção se localiza na bexiga), uretrite (quando a infeção ocorre ao nível da uretra) ou prostatite (infeção na próstata). No que diz respeito às infeções do trato urinário superior, são classificadas de pielonefrite (infeção ao nível dos ureteres ou parênquima renal) (Grabe CM, 2013).

Sob o ponto de vista de gravidade, podem ser divididas em ITU complicadas ou não complicadas. As ITU não complicadas ocorrem em pessoas saudáveis cujo trato urinário apresenta estrutura e função normal (Schaeffer, 2001). As ITU complicadas estão, normalmente, associadas a alterações anatómicas, funcionais ou metabólicas do trato urinário e que servem de barreira às defesas naturais (Tabibian, et al., 2008).

As ITU podem também ser classificadas consoante a sua frequência. As ITU recorrentes são aquelas que ocorrem com frequência igual ou superior a três vezes por ano ou com frequência igual ou superior a dois episódios nos últimos seis meses.

Consideram-se dois tipos (Barros, 2012):

- Infeção urinária recidivante – infeção precoce que ocorre nas primeiras duas semanas após o final da antibioterapia, sendo o agente etiológico o mesmo da infeção inicial. Normalmente é resultado de insuficiência do tratamento inicial, seja por antibioterapia inadequada, resistência antibiótica ou incumprimento da terapêutica prescrita, ou por alteração subjacente do aparelho urinário.
- Reinfeção – infeção tardia que ocorre após duas semanas do final do tratamento da infeção urinária inicial num doente que se encontrava em estado clínico de cura, sendo o agente etiológico diferente do anterior.

Normalmente o agente infeccioso das infeções urinárias recorrentes é, também, a *Escherichia coli*. Contudo, neste tipo de infeções, o tratamento antibiótico deve ter como base a urocultura, devendo ser comprovada a cura com urocultura pós antibioterapia (Barros, 2012).

As infeções urinárias recorrentes são muito frequentes, ocorrem em cerca de 25% das mulheres, representando impacto na sua qualidade de vida bem como no sistema nacional de saúde em virtude dos elevados custos que acarretam (absentismo laboral, consultas médicas, exames clínicos e medicação) (Barros, 2012).

Para além de conhecer os dados epidemiológicos e a etiopatogenia das ITU é de extrema importância conhecer e compreender o padrão de suscetibilidade aos

antimicrobianos dos agentes responsáveis por este tipo de infecção. Nos últimos anos, tem-se verificado uma progressiva diminuição da suscetibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos habitualmente utilizados nas ITU. Trata-se de uma problemática crescente que afeta todas as populações, sendo mais significativo ao nível dos cuidados de saúde primários, onde a maioria das ITU são tratadas empiricamente. Por este motivo, é importante conhecer quais são e como evoluem no tempo os perfis de suscetibilidade dos antimicrobianos em cada zona geográfica (Correia, et al., 2007).

O aparecimento e disseminação de resistências, entre outros fatores, contribuem para que o tratamento das ITU constitua um importante problema terapêutico (Correia, et al., 2007), sendo imperativo o conhecimento das armas terapêuticas disponíveis.

## **1.2 - Antibióticos**

Qualquer infecção nos seres humanos pode ser causada por diversos microrganismos (bactérias, vírus, fungos, parasitas) e pode ser inaparente, subclínica ou manifestar-se sob a forma de doença. O aparecimento da infecção depende da interação agente-hospedeiro e pode evoluir para cura, ou progredir para vários graus de morbidade e mortalidade (Infarmed, 2006).

Os antibióticos constituem um grupo farmacológico de enorme importância, não só pelos seus benefícios terapêuticos e clínicos, como também pela sua repercussão social e económica. Contudo, a prescrição de um antimicrobiano pode ser um dos mais complexos atos da terapêutica medicamentosa. Uma vez que nela, estão envolvidas várias variáveis:

- a) Hospedeiro – com características próprias como o local da infecção, grau e tipo da resposta imunológica, função renal e hepática;
- b) Microrganismo causador da infecção;
- c) Particularidade dos antibióticos – cuja estrutura, cinética e parâmetros de atividade, são determinantes para a escolha correta da via de administração, dose e intervalo das mesmas.

A Penicilina foi o primeiro antibiótico a ser utilizado e, apesar de outros investigadores terem visto e descrito a Penicilina alguns anos antes, foi Fleming que pela primeira vez apresentou a substância à ciência e que rapidamente se apercebeu do enorme interesse que esta poderia vir a ter.

Apesar de todo este potencial, a utilização de antibióticos deve cumprir objetivos específicos como a cura da infeção, a profilaxia quando indicada e o menor impacto na seleção ou indução de resistências. Só devem ser utilizados antibióticos quando é necessário.

O advento dos primeiros antibióticos, iniciou um período em que se tornou possível tratar eficazmente muitas doenças infecciosas. Contribuiu para uma clara melhoria da saúde pública, permitindo o controlo de endemias e pandemias, reduzindo a mortalidade e morbilidade (Infarmed, 2006).

Na era pré-antibióticos as doenças infecciosas eram a principal causa de morte, o que não acontece atualmente, onde quem assume o papel principal são as doenças cardiovasculares (Sousa, 2006).

A descoberta da penicilina, em 1928, e a sua produção para utilização em grande escala, no início dos anos 40, teve um grande impacto na Segunda Guerra Mundial (Weckx, 2012). Foi considerada, por muitos, o fármaco salva-vidas (Figura 3).

**Figura 3** - Posters que foram produzidos durante a segunda guerra mundial onde é patente a ideia que a penicilina seria um fármaco salva-vidas (“*new life-saving drug*”).



**Fonte:** Commontales disponível em: [http://www.commontales.com/story/206/skiling in brooklyn](http://www.commontales.com/story/206/skiling%20in%20brooklyn); Google, disponível em: <https://sites.google.com/site/athenasworldwariiproject/penicillin>

Contudo, hoje, vivemos uma situação inversa, o uso e abuso dos antibióticos e a diminuição na procura de novas moléculas, coloca este tema como uma problemática atual e um problema de saúde pública.

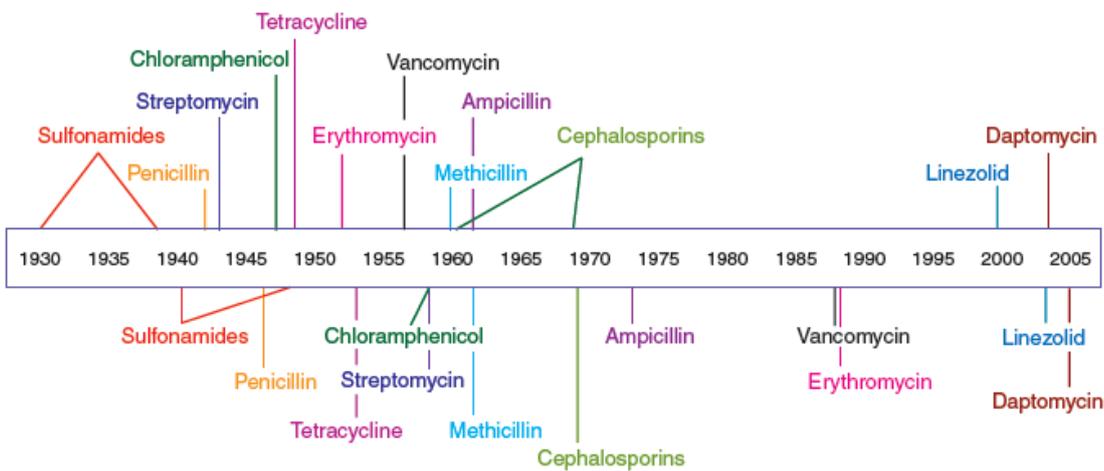
A indústria farmacêutica não tem produzido novos compostos e a *pipeline* tornou-se cada vez menos inovadora. Durante mais de trinta anos, a indústria farmacêutica não foi capaz de apresentar uma nova classe de antibióticos. Entre a introdução do trimetropim em 1968 e o aparecimento do linezolid em 2000, todos os novos antibióticos possuíam

um mecanismo de ação semelhante a fármacos já comercializados, sendo um fator de promoção de resistência (Quinn, 2013).

Desde o aparecimento da penicilina, que se observou que a introdução de qualquer novo antibiótico é sempre acompanhada do aparecimento de resistência (Figura 4). Neste momento encontramos-nos numa corrida para desenvolver novos antibióticos, que reforcem o nosso arsenal terapêutico, para conseguirmos combater o aparecimento de cada vez mais estirpes bacterianas resistentes. Apesar das novas tecnologias e dos processos de investigação atuais, estamos claramente a perder esta corrida. A Sociedade de Doenças Infecciosas da América (*The Infectious Disease Society of America*) estima que 70% das infeções hospitalares nos Estados Unidos são resistentes a um ou mais antibióticos (Clatworthy, et al., 2007).

**Figura 4** - Cronologia do aparecimento de novos antibióticos e a evolução da sua resistência.

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

(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.)

**Fonte:** Clatworthy, A., Pierson, E. & Hung, D., 2007. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology*, Volume 3(9), pp. 542.

Desde do advento da era do antibiótico que a descoberta de novas moléculas se transformou num processo demorado, complexo, burocrático e caro. Neste processo estão envolvidos vários grupos com interesses distintos, indústrias farmacêuticas, autoridades reguladoras, instituições responsáveis por atribuição de patentes, investigadores e advogados. Dando a entender que o menos importante, dentro dos interessados, são os consumidores de cuidados de saúde. O custo e a complexidade da descoberta de novos antibióticos tem deslocado o investimento para moléculas que, ao invés de tratarem doenças agudas e de curto prazo, visam o tratamento de doenças crónicas com maior retorno do investimento e sem o perigo de aquisição de resistências. Por isso, apesar da crescente necessidade clínica, a indústria farmacêutica parece estar cada vez mais a abandonar os seus esforços de investigação nesta área (Projan, 2007) (Shales, 2003).

### **1.2.1 - Resistência antimicrobiana**

A resistência antimicrobiana é a capacidade de um microrganismo (bactéria, vírus ou parasita), resistir à ação de um agente antimicrobiano.

Tal como Darwin revelou no século passado, todos os organismos vivos adaptam-se para sobreviver e, neste campo, as bactérias não são exceção. Prospera o mais forte. Ou seja, a resistência antimicrobiana não é mais que uma adaptação do microrganismo ao seu ambiente. O uso de antimicrobianos força os microrganismos a adaptarem-se, caso contrário morrem. Ao abrigo do processo de seleção natural, o uso continuado de antibióticos favorece o aparecimento de novas resistências.

São os microrganismos que colonizam e infetam os seres humanos que se tornam resistentes a agentes antimicrobianos e não os seres humanos. A resistência antimicrobiana resulta numa redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano para curar ou prevenir a infeção por este microrganismo (ECDC, 2014).

Para algumas bactérias a resistência é intrínseca, ou seja, são naturalmente resistentes a alguns antibióticos. E este não é o problema *major*. Torna-se preocupante quando algumas bactérias, normalmente suscetíveis aos antibióticos, se tornam resistentes como resultado da adaptação através da alteração genética, chamada resistência adquirida (ECDC, 2014).

Além disso, dentro do corpo de um ser humano, os genes que codificam para a resistência a antibióticos de uma espécie bacteriana, podem ser facilmente transmitidos a outras espécies através da troca de material genético (ECDC, 2014).

As infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos podem necessitar de mais cuidados, bem como de antibióticos alternativos e mais caros, que poderão ter efeitos colaterais mais graves (ECDC, 2014).

Esta alteração no ecossistema microbiológico, nomeadamente a nível das bactérias, é sobretudo evidente em meio hospitalar, devido às prescrições intensivas e às características dos hospedeiros, muitas vezes imunocomprometidos e com infecções por mais que um microrganismo.

A infecção hospitalar é uma preocupação crescente para todos os profissionais e sistemas de saúde. A sua dimensão e gravidade tornam indispensável uma gestão sensata dos diferentes antimicrobianos disponíveis. É bem conhecido que cada hospital tem a sua flora bacteriana própria, nomeadamente no respeitante ao padrão de sensibilidade aos antibióticos, estando este facto muito ligado à forma e intensidade com que estes são utilizados. Em dois hospitais diferentes, e também em diferentes serviços do mesmo hospital, uma estirpe pode ser resistente a um determinado antibiótico num deles e sensível no outro (Infarmed, 2006).

De acordo com a *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), agência da União Europeia que visa reforçar as defesas da Europa contra as doenças infecciosas, os dois principais impulsionadores da resistência antimicrobiana são:

- A utilização de agentes antimicrobianos, que exercem uma pressão ecológica sobre os microrganismos contribuindo para a emergência e seleção de microrganismos resistentes a antimicrobianos;

- A propagação e transmissão cruzada de microrganismos resistentes aos antimicrobianos entre seres humanos, entre animais e seres humanos e entre animais e o meio ambiente.

Assim sendo, a mesma agência considera que as duas principais áreas de gestão, prevenção e controlo da resistência antimicrobiana são:

- A utilização prudente de agentes antimicrobianos, somente quando necessário, com doses e intervalos de administração corretos e na duração de tratamento necessária,

- O controlo da transmissão cruzada de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, através de precauções de higiene como a lavagem das mãos, a correta triagem e isolamento de doentes infetados.

Parte da responsabilidade da resistência antimicrobiana na Europa deve-se aos antimicrobianos usados em animais produtores de alimentos. No entanto, a principal causa continua a ser o uso de antibióticos na medicina humana, utilizados na comunidade, nos hospitais e em outras unidades de saúde (ECDC, 2014).

Existem grandes variações nas proporções de bactérias resistentes entre países da Europa, muitas vezes evidenciando um gradiente entre países do norte e sul da Europa. Estas variações podem ser observadas nos relatórios publicados pela *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS). Estes relatórios demonstram que os níveis de consumo de antibióticos correlacionam-se com os níveis de resistência. Exemplo disso são a Grécia e Chipre que utilizam cerca de três vezes mais antibióticos por habitante/ano do que o estado-membro que apresenta menor consumo, a Holanda, sendo que a resistência é proporcional, maior consumo de antibióticos, maior resistência (ECDC, 2014).

O relatório publicado pela EARSS, *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2013* (EARS-Net, 2014), mostra, de uma maneira geral, um aumento da resistência

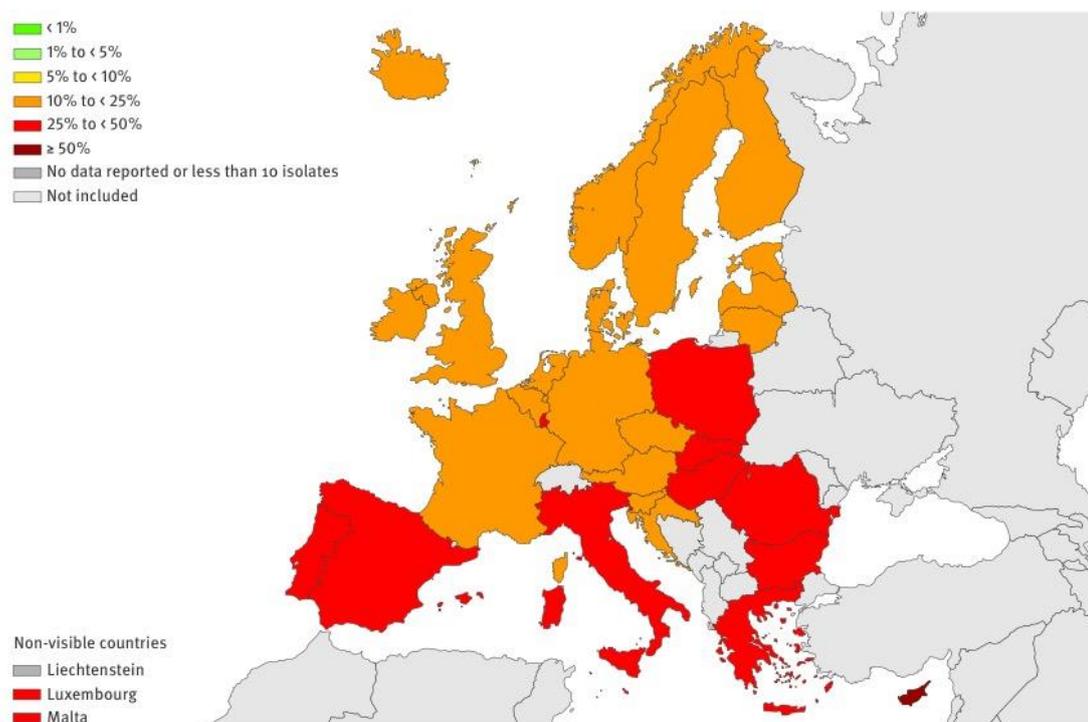
antimicrobiana nas bactérias Gram-negativas estudadas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*), enquanto a resistência nas bactérias Gram-positivas (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*) parece estabilizar ou mesmo diminuir em alguns países.

Em 2011, o dado mais alarmante deste aumento de resistência na Europa, foi constatado através da resistência combinada a cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, por parte das estirpes bacterianas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Para ambos estes agentes patogénicos, mais de um terço dos países declarantes tiveram as suas tendências de resistência aumentadas significativamente, ao longo dos últimos quatro anos (EARS-Net, 2012).

A elevada e crescente percentagem de resistência combinada observada na *Klebsiella pneumoniae*, significa que, para alguns doentes, com infeções potencialmente fatais, teremos disponíveis escassas opções terapêuticas (carbapenemes). No entanto, desde 2010, que a resistência aos carbapenemes aumentou em alguns países, contribuindo para um agravamento da situação (EARS-Net, 2012).

Para algumas bactérias, como é o caso da *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), a resistência às fluoroquinolonas apresenta um evidente gradiente norte-sul (resistência mais baixa nos países do norte da Europa, em contraste com os países do sul da Europa) (Figura 5). Estas diferenças geográficas podem refletir diferenças nas práticas do controlo da infeção e no uso de agentes antimicrobianos.

**Figura 5** - Percentagem (%) de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas, na Europa, em 2013.



**Fonte:** *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 - Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*; disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf> (EARS-Net, 2014)

### 1.2.2 - Bactérias - ESKAPE

As infeções nosocomiais são um grave problema de segurança do doente. Durante muitos anos, considerou-se um problema inevitável, mas controlável. No entanto, estudos recentes levantaram questões sobre a inevitabilidade desta problemática, ao mesmo tempo que a emergente propagação da resistência antimicrobiana e a escassez de novas moléculas, têm gerado a preocupação se estas infeções se tornarão incontroláveis (Rice, 2010).

O problema da resistência antimicrobiana concentra-se num número limitado de espécies bacterianas, que se tornaram conhecidas como bactérias ESKAPE. Esta designação deriva das iniciais de cada um dos agentes patogénicos (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) (Rice, 2010).

As bactérias ESKAPE são extraordinariamente importantes, não só porque causam a maior parte das infeções hospitalares, mas também porque representam paradigmas de patogénese, transmissão e resistência. Se aprendermos a controlar estes microrganismos, será incomensuravelmente mais seguro, porque as lições apreendidas poderão ser aplicadas em praticamente qualquer espécie bacteriana (Rice, 2008).

### **1.2.3 - Consumo de Antibióticos em Portugal**

A disponibilidade de antibióticos em Portugal, como em outros países desenvolvidos, é total, mas a sua distribuição e comercialização exige prescrição médica, sendo considerados medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).

Aproximadamente, 20% de todas as prescrições médicas no mundo são antibióticos, o que indicia um consumo exagerado deste grupo de fármacos pela população (Zwar, et al., 1999).

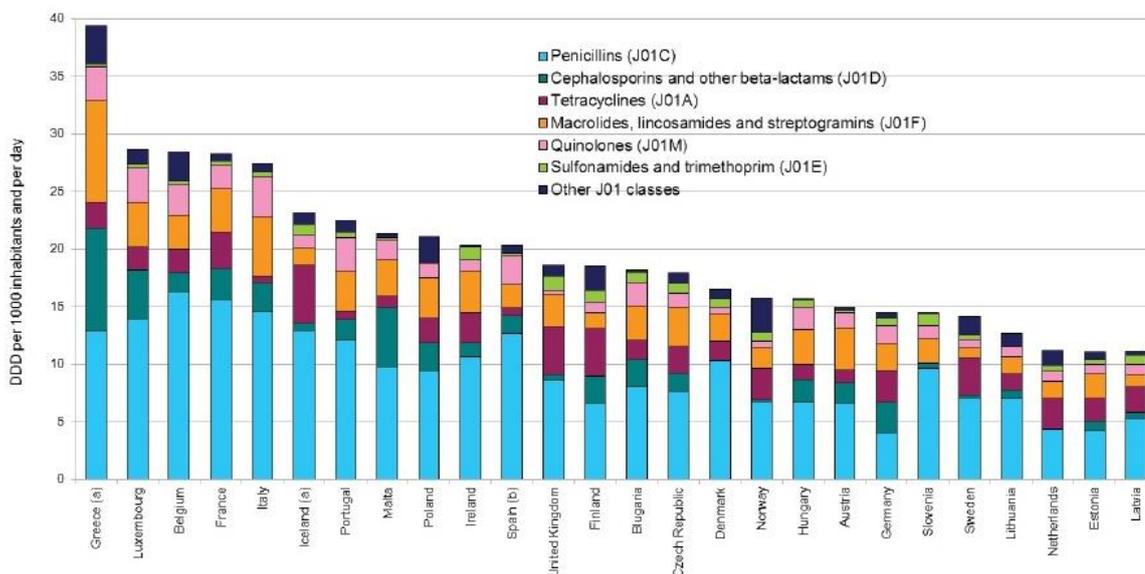
O primeiro estudo a apresentar dados comparáveis do consumo de antibacterianos em 15 países da Europa baseou-se em dados do Intercontinental Marketing Services (IMS) relativos à distribuição e vendas deste grupo de medicamentos. Tratou-se de um estudo de observação transversal do ano 1997. De acordo com este estudo, Portugal apresentava um dos maiores índices de utilização de antibióticos quando comparado com os países da União Europeia (Cars, et al., 2001).

O estudo apresentava os dados em doses diárias definidas (DDD). Esta definição é a adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e caracteriza a dose média de manutenção de um antibiótico utilizado na sua principal indicação em adultos (WHO, s.d.).

A utilização global de antibacterianos era de 28 DDD por 1000 habitantes por dia, apenas ultrapassado pela França (36 DDD/1000 habitantes/dia) e pela Espanha (32 DDD/1000 habitantes/dia) (Cars, et al., 2001).

Um estudo publicado na revista da Ordem dos Médicos, em 2012, apresenta como dados uma redução do consumo de antibióticos, entre 2000 e 2009, na globalidade de Portugal Continental (-8,65%). Apesar de, nos últimos dois anos (2008-2009) ter ocorrido um ligeiro acréscimo no consumo. Contudo, o uso dos antibióticos em Portugal continua a apresentar um valor elevado quando comparado com outros países europeus, sendo mesmo superior aos valores médios dos países que integram o *European Surveillance Antimicrobial Consumption* (ESAC) (ECDC, 2010) (Ramalinho, et al., 2012).

**Figura 6** - Consumo de antibióticos (dados 2010), nos países da Europa, expressos em DDD/1000 habitantes/dia.



**Fonte:** European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe*. Stockholm; Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-esac-report-2010-data.pdf>

A redução do consumo de tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas e quinolonas, bem como a maior utilização de antibióticos pertencentes ao grupo das penicilinas em associação com inibidores das beta-lactamases e dos macrólidos observada em Portugal, entre 2000-2009, é concordante com as tendências de utilização de antibióticos registados nos países da União Europeia (Ramalhinho, et al., 2012).

Apesar da diminuição no consumo de quinolonas, Portugal continua a ser um dos países europeus com maior consumo deste grupo de medicamentos (Ramalhinho, et al., 2012).

A análise comparativa das tendências de consumo de antibióticos por região em Portugal Continental, evidencia diferenças estatisticamente significativas, em particular um decréscimo na região Centro e na Região de Lisboa e Vale do Tejo, comparativamente com a Região do Algarve onde redução de consumo é menor (Ramalhinho, et al., 2012).

As variações de consumo de antibióticos por região geográfica podem estar relacionadas com fatores culturais, educacionais e diferentes acessibilidades a recursos e estruturas de saúde, bem como diferentes culturas de prescrição (Ramalhinho, et al., 2012).

#### **1.2.4 - Regras gerais de antibioterapia**

Os microrganismos apareceram no nosso planeta biliões de anos antes dos seres humanos. O nosso organismo é formado por uma associação altamente complexa e especializada de células eucariotas. As mitocôndrias das células eucariotas terão resultado da intrusão permanente de um microrganismo unicelular dentro das células procariotas que as precederam e este novo organelo celular diferenciou-se como produtor de energia, abrindo novas perspetivas evolutivas. Este é talvez um dos exemplos mais extraordinários de associação entre células com patrimónios genéticos independentes que ainda hoje se mantém (AAUCIPHSA, 2012).

Os organismos pluricelulares complexos, como os seres humanos, são coabitados por uma quantidade imensa de outros seres vivos. Não admira, portanto, que os microrganismos apresentem uma enorme variedade e complexidade de mecanismos de adaptação ao nosso meio interno e externo. Além disso, o nosso organismo necessita e depende da presença desses microrganismos “estranhos” para a sua própria identidade, desenvolvimento e manutenção (AAUCIPHSA, 2012).

O objetivo da terapêutica antibiótica é conseguir a erradicação completa do agente infeccioso minimizando os riscos e complicações como a toxicidade e o aparecimento de resistências (AAUCIPHSA, 2012).

Em situações ideais, a decisão de tratamento antibiótico precede do isolamento do agente patogénico e da determinação do seu perfil de suscetibilidade. Contudo, na prática clínica, esta informação raramente está disponível em situação de doença aguda. Por isso, a decisão de iniciar um antibiótico, a sua escolha e a forma de administração são decididas empiricamente.

A utilização empírica de antibioterapia deve basear-se em pressupostos clínicos e no conhecimento suficiente dos fármacos, para isso, é importante que sejam respeitados três momentos chave (AAUCIPHSA, 2012):

- Informação clínica – neste primeiro momento, é fundamental que o médico procure sinais que lhe permitam avaliar o foco provável de infeção, os fatores do hospedeiro modificadores dos agentes prováveis e fatores próprios do doente, como imunodepressão, intervenções prévias efetuadas ao doente, antibioterapia já efetuada.
- Prescrição - no segundo momento deve-se fazer a escolha do antimicrobiano mais adequando, tendo como base o esquema posológico e a farmacocinética do medicamento. Nesta fase, deve também avaliar-se a necessidade de colheita microbiológicas para identificar o microrganismo responsável.
- Monitorização clínica e ajuste terapêutico – é também uma fase fundamental da antibioterapia, especialmente a nível hospitalar. A

prescrição de antibioterapia não termina na decisão inicial. Nesta fase, devem vigiar-se as disfunções e efeitos laterais do medicamento e, se necessário, ajustar a terapêutica aos achados microbiológicos, procedendo à chamada descalção terapêutica (substituição do antibiótico inicial, por um antibiótico dirigido, com menor espetro de ação).

### **1.2.5 - Custos associados aos antibióticos**

É pertinente a questão dos custos com a terapêutica farmacológica, pois os gastos com os medicamentos têm vindo a aumentar, colocando aos doentes e financiadores, questões de ineficiência de gestão dos recursos do Sistema Nacional de Saúde (Barros, 2009) (Barros & Nunes, 2011) (Santiago & Cobrado, 2002).

A despesa farmacêutica em Portugal aumentou de forma importante nos últimos anos, quer se avalie em valor absoluto, *per capita*, em proporção da despesa total em saúde ou em proporção do PIB (Barros, 2009) (Barros & Nunes, 2011) (Santiago & Cobrado, 2002).

A resistência aos antibióticos traz-nos um perigo acrescido, uma vez que está relacionada com o aumento dos custos dos cuidados de saúde, constituindo um encargo para a sociedade (INSDRJ, 2014).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), pertencente ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América, há muito que investiga esta problemática. Para o CDC, a resistência aos antibióticos está a aumentar o impacto económico em todo o sistema de saúde. As infeções por microrganismos multirresistentes são cada vez mais graves, levando a maior tempo de internamento e aumento de custos no tratamento. De acordo com os últimos dados disponíveis, estima-se que a resistência aos antibióticos nos Estados Unidos da América custe, anualmente, cerca de 20 biliões de dólares extras em gastos de saúde. A este valor, acresce aproximadamente 35 milhões de dólares com outros custos sociais e mais de 8 milhões de dias suplementares de internamento (CDC, 2011).

Ainda sobre esta temática, o CDC refere que aproximadamente 50% dos antimicrobianos prescritos em hospitais e consultórios médicos, nomeadamente antibióticos, são desnecessários ou inadequados. Reduzir o seu uso pode diminuir o aparecimento de resistências aos antibióticos, o aparecimento de infeções por *Clostridium difficile*, o custo e melhorar o estado de saúde dos utentes (CDC, 2011).

O CDC considera, ainda, a resistência aos antibióticos uma das maiores e mais urgentes ameaças à saúde pública de todo o mundo, referindo que os antibióticos são as armas mais importantes que temos no combate ameaçador contra as doenças bacterianas e que por isso devemos preservar e apelar à sua correta utilização. Refere que os utentes, profissionais de saúde, administradores hospitalares e decisores políticos, devem trabalhar em conjunto para implementar estratégias eficazes e melhorar a utilização destas armas terapêuticas e, conseqüentemente, melhorar a assistência médica e salvar vidas (CDC, 2014).

Do mesmo modo, a agência europeia de controlo e prevenção de doenças infecciosas (ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*), fundada em 2005 com o objetivo reforçar as defesas da Europa contra as doenças infecciosas (ECDC, 2005), apresenta os dados de um estudo realizado em 2009 entre a ECDC e a *European Medicines Agency* (EMA), que indica que cerca de 25 mil europeus morrem anualmente devido a infeções causadas por microrganismos multirresistentes, realçando o impacto humano significativo e as conseqüências económicas de larga escala (ECDC, 2012).

O impacto económico estimado referente a infeções causadas por microrganismos multirresistentes, nos países pertencentes à União Europeia, foi de 1,5 biliões de euros por ano, apesar de se estimar que os verdadeiros custos podem ser superiores (ECDC, 2012).

**Figura 7** – Impacto económico das infeções causadas por microrganismos multirresistentes na União Europeia.

25,000 deaths directly attributable to multidrug-resistant infections				
Extra in-hospital costs	Extra outpatient costs	Productivity losses due to absence from work	Productivity losses due to patients who died from their infection	TOTAL
€ 927.8 million	€ 10 million	€ 150.4 million	€ 445.9 million	<b>€ 1.5 billion</b>

**Fonte:** ECDC, 2012. *European Centre for Disease Prevention and Control - Director's Presentation*. Disponível em: [www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/1201\\_Director\\_Speech\\_EU\\_health\\_p\\_rize\\_journalists.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/1201_Director_Speech_EU_health_p_rize_journalists.pdf)

### 1.3 - Importância da publicação e disseminação de orientações clínicas

No atual contexto de prática clínica, tem surgido em todo o mundo orientações clínicas, com o objetivo de organizar a prática clínica diária e a tomada de decisões terapêuticas. Em conformidade com estas tendências, é comum ver proliferar documentos clínicos que orientam a atuação do médico ou de qualquer outro profissional no seu trabalho (Martinez & Hernández, 2009).

A epidemiologia clínica, a medicina baseada em evidências e as orientações clínicas estão estritamente relacionadas. A epidemiologia clínica é uma disciplina relativamente recente, que tem como objetivo oferecer novas ferramentas metodológicas dirigidas à análise, eficácia, eficiência e efetividade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que os profissionais de saúde utilizam diariamente, mas cujo resultados nem sempre estão suficientemente demonstrados. Um dos seus principais objetivos é o de organizar, estruturar e racionalizar melhor a investigação clínica, na sua orientação para o processo de tomada de decisão (Martinez & Hernández, 2009).

As orientações clínicas constituem um conjunto de diretrizes bem sistematizadas, elaboradas com o objetivo de ajudar os médicos na tomada de decisões dos cuidados de

saúde adequados, adaptados à situação clínica e ajustadas às opções de diagnóstico e tratamento que se consideram mais adequadas (Martinez & Hernández, 2009).

Analisando estes dois conceitos (epidemiologia e orientações clínicas), é fácil identificar a relação que se estabelece entre eles. O conceito que estabelece o núcleo desta relação é a medicina baseada em evidência, a qual tem na epidemiologia clínica a sua base metodológica e fonte que alimenta e se materializa através das orientações clínicas (Martinez & Hernández, 2009).

O uso de orientações clínicas que fornecem recomendações sobre os cuidados de saúde apropriados são a maneira de reduzir a variação, manter ou melhorar a qualidade da assistência médica.

O desenvolvimento e implementação de orientações clínicas é um processo amplo de racionalização que ocorre na sociedade moderna, conduzindo, habitualmente, a uma maior uniformização (Jong, et al., 2010).

As orientações clínicas podem ser desenvolvidas por diferentes partes interessadas, como ordens dos médicos, organizações responsáveis pela saúde ou companhias de seguros. A fonte produtora destes documentos é importante porque está relacionada com a aceitação ou não aceitação por parte dos médicos (Jong, et al., 2010).

Um estudo publicado em 2010, com o objetivo de investigar se as orientações clínicas produzem uniformização na prática médica, concluiu que a publicação destes documentos, apesar de controlar o aumento de variações nas prescrições médicas, não reduz essa variação. A introdução de orientações clínicas por si só, não é suficiente para alterar comportamentos, sugerindo que o caminho é intervir nas rotinas diárias dos médicos, em vez de utilizar normas e regulamentos (Jong, et al., 2010).

Outro estudo, publicado em 2012, sobre a prescrição de antibióticos nos cuidados primários, refere que a maioria das prescrições efetuadas durante o estudo não estavam completamente em conformidade com as orientações clínicas (78,05%; 2,659). Quase metade desses desvios estavam relacionadas com o diagnóstico/motivo da consulta (46,71%; 1,242). Analisando os antibióticos prescritos, verificou-se que em 30,27% (805)

dos casos optou-se por antibióticos de 2ª e 3ª linha, ao invés de prescreverem os de 1ª linha. Contudo, referem que, apesar desta variabilidade, os antibióticos prescritos foram considerados necessários (71.76%; 2,445) (Murphy, et al., 2012).

Estes estudos realçam a controvérsia deste tema. É certo que a medicina baseada em evidência confere maior objetividade e validade aos processos de decisão clínica, através de critérios epidemiológicos, sendo perspectivada como vantagem suplementar de se constituir como um requisito indispensável na promoção da eficácia e eficiência dos recursos e investimentos em saúde, na avaliação de tecnologias e na própria alocação de recursos (Raposo, 2010).

Os médicos compreendem estes motivos e encaram a medicina baseada na evidência, como foco da prática médica atual, orientada segundo as normas de orientação clínica, constituindo elementos importantes que, bem utilizados, contribuem para melhorar a prática clínica e a tomada de decisões médicas, mas não substituem o método clínico de assistência ao doente (Martinez & Hernández, 2009) e a diversidade de cada doente.

As normas de orientação terapêutica constituem, então, uma orientação baseada nas *guidelines* nacionais e internacionais. São elaboradas com o intuito de comunicar pontos-chave, uma vez que a norma não pode abranger todas as complexidades inerentes a cada indivíduo. Não substitui a avaliação profissional individual, nem constitui a única abordagem possível dos casos clínicos (Farmacêuticos, 2011).

#### **1.4 - O papel do especialista em antibióticos**

Há muito que se aborda a problemática dos antibióticos e as medidas para conter as resistências e os custos. Tem sido demonstrado que a função do especialista em antibióticos produz poupanças significativas, intervindo na duração da prescrição, na escolha de outras classes de antibióticos, na posologia e prevenção de reações adversas. O especialista em antibióticos deverá ser um profissional altamente treinado no uso de

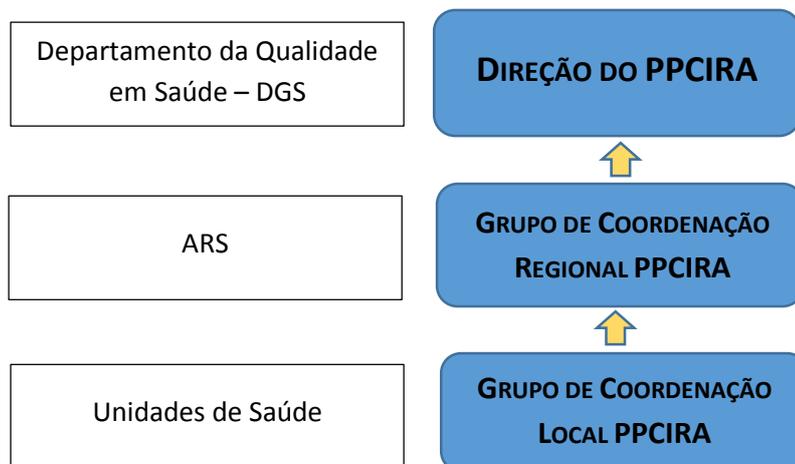
antimicrobianos e mais experiente no tratamento de infeções que outros médicos especialistas, para que possa educar a comunidade médica e controlar os custos e o aumento das resistências (Moleski & Andriole, 1986).

Em 2013, através do despacho n.º 2902/2013 de 22 de fevereiro, foi determinada a criação de um programa de saúde prioritário, designado por Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA). A criação deste programa teve como base o facto de Portugal ser um dos países da União Europeia com uma das mais elevadas taxas de infeção associada aos cuidados de saúde e facto da nossa prática de prescrição antibiótica apresentar distorções passíveis de correção. Para além destes motivos, é evidenciado no despacho a questão da nossa taxa de resistência a antimicrobianos ser preocupante, e a perceção de que todos estes problemas estão intimamente relacionados e têm de ser abordados de forma global e integrada (Min.Saúde, 2013).

Os objetivos gerais deste programa prioritário são, a redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos, constituindo-se um programa de liderança nacional neste tema (Min.Saúde.PPCIRA, 2013).

Tendo em vista a implementação destes objetivos e as recomendações do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, foram criados os grupos de coordenação regional (ao nível das Administrações Regionais de Saúde) e local (ao nível das unidades de saúde), substituindo os primeiros os Grupos Coordenadores Regionais de Prevenção e Controlo de Infeção e os segundos as Comissões de Controlo de Infeção e as Comissões de Antibióticos. Estes dois grupos permanecem em estreita ligação entre eles (Min.Saúde.PPCIRA, 2013).

**Figura 8** – Estrutura de Gestão do PPCIRA (Min.Saúde.PPCIRA, 2013)



Cabe ao grupo de coordenação regional do PPCIRA, coordenado por um médico com dedicação de, pelo menos 12 horas semanais (Min.Saúde.PPCIRA, 2013):

a) Coordenar e apoiar as atividades de prevenção e controlo de infeção, o uso adequado de antimicrobianos e a prevenção de resistências a antimicrobianos, nas unidades de saúde de cada região;

b) Garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica nacionais e de infeção associada a cuidados de saúde e de resistências aos antimicrobianos;

c) Promover e monitorizar a investigação de surtos e a realização de inquéritos epidemiológicos, colaborando na realização de auditorias.

No que diz respeito ao grupo de coordenação local do PPCIRA, de natureza multidisciplinar, incluindo obrigatoriamente na sua composição, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção. Este grupo tem as seguintes funções atribuídas (Min.Saúde.PPCIRA, 2013):

a) Supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos;

b) Garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica de infecção associada a cuidados de saúde e de resistências aos antimicrobianos, nomeadamente a vigilância e notificação de microrganismos-problema e de microrganismos alerta e a implementação de auditorias clínicas internas;

c) Garantir práticas locais de isolamentos para contenção de agentes multirresistentes, assegurando a gestão racional dos recursos físicos existentes de acordo com a gestão de prioridades de risco e garantindo o fluxo de informação entre serviços e instituições;

d) Promover e corrigir as práticas de uso de antibióticos, nomeadamente através da implementação de programa de assistência à prescrição antibiótica, tanto em profilaxia como em terapêutica, permitindo ao grupo de coordenação local do PPCIRA a anulação do uso de antibióticos em situações em que não estão indicados ou utilizados por tempo superior ao necessário;

e) Rever e validar as prescrições de, pelo menos, carbapenemes e fluoroquinolonas, nas primeiras 96 horas de terapêutica;

O Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) é claro, evidenciando a preocupação inerente a esta temática. O especialista em antibióticos terá como função a revisão e a validação de prescrições médicas, garantir o cumprimento do programa de vigilância epidemiológica e a promoção de boas práticas no uso de antibióticos.

## 1.5 - Norma da Direção-Geral da Saúde – Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)

A Direção-Geral da Saúde publicou, a 30 de agosto de 2011, uma norma de orientação clínica sobre a terapêutica de infeções do aparelho urinário na comunidade (Figura 9) (DGS, 2011).

**Figura 9** – Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 015/2011 sobre a Terapêutica de infeções do aparelho urinário.

# NORMA DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 015/2011  
DATA: 30/08/2011

ASSUNTO: **Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)**  
PALAVRAS-CHAVE: **Infeções urinárias**  
PARA: **Médicos do Sistema Nacional de Saúde**  
CONTACTOS: **Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))**

**Fonte:** Direção-Geral da Saúde. Terapêutica de Infeções do Aparelho Urinário (comunidade) - N.º 015/2011 de 30/08/2011. Ministério da Saúde.

A sua publicação tem como base a seguinte fundamentação:

*“As infeções do aparelho urinário são processos inflamatórios de causa infecciosa, que podem atingir as vias urinárias superiores e/ou inferiores. Os microrganismos responsáveis por estas infeções são, quase sempre, provenientes da uretra distal ou do períneo.*

*Nas infeção urinária os agentes mais frequentemente implicados pertencem às Enterobacteriaceae, designadamente E. coli, mais raramente Klebsiella spp. ou Proteus spp., mas também podem estar envolvidos Staphylococcus saprophyticus ou Enterococcus spp.. Estima-se que uma em cada duas mulheres tenha, pelo menos, uma infeção urinária e, pelo menos, uma recidiva em 12 a 18 meses.*

*As taxas elevadas de resistência de E. coli às quinolonas e ao cotrimoxazol (associação de sulfametoxazol e trimetoprim) 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. A bacteriúria assintomática ocorre em menos de 5% das mulheres pré-menopáusicas e 9% das pós-menopáusicas, podendo chegar a 10% nas mulheres diabéticas e a 50% nas residentes em lares. A frequência no homem é inferior em cerca de 50% à da mulher.*

*As propostas de antibioterapia empírica apresentadas para tratamento dos episódios de cistite aguda, associam-se a taxas de erradicação microbiológica iguais ou superiores a 90%” (DGS, 2011).*

A fundamentação da norma de orientação clínica sobre a terapêutica de infeções do aparelho urinário na comunidade baseia-se nos pressupostos de uniformização da prescrição com o objetivo de reduzir as resistências aos antibióticos. Preconiza as seguintes recomendações:

- Cistite não complicada
  - a utilização de quinolonas deve ser reservada aos casos com contraindicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos, uma vez que têm eficácia menor que outras terapêuticas;
  - a nitrofurantoína deve ser utilizada com precaução em doentes idosos e não deverá ser prescrita quando o pH urinário é superior a 7, por exemplo, nas infeções a *Proteus spp.*;
  - não há recomendação de utilização de fosfomicina ou de nitrofurantoína em doentes com depuração de creatinina >10ml/min ou em hemodialise;
  - se há recidiva após tratamento, deve ser utilizado empiricamente um antibiótico de um grupo diferente do utilizado anteriormente, devendo, depois, a terapêutica ser modificada de acordo com a suscetibilidade do agente isolado.

- Pielonefrite
  - Deverá ser considerada a hospitalização na mulher grávida, em doentes com comorbilidades, em doentes com obstrução das vias urinárias e em casos graves (sépsis).
  - As quinolonas não são terapêutica empírica recomendada, uma vez que promovem frequentemente a seleção de bactérias corresistentes a diferentes antimicrobianos e porque as taxas de resistência às quinolonas de agentes patogénicos frequentes são muito elevadas em Portugal (cerca de 30%);
  
- Bacteriúria assintomática
  - O tratamento de bacteriúria assintomática só está recomendada em mulheres grávidas ou em candidatos a ressecção trans-uretral da próstata (RTU-P)

A norma refere, ainda, os seguintes critérios:

- Na cistite não complicada
  - A fosfomicina apresenta maior frequência de efeitos adversos, designadamente diarreia, mas melhor atividade contra agentes Gram-positivos;
  - Em indivíduos do sexo masculino, na ausência de prostatite, o tratamento deve ter a duração de 7-10 dias;
  - Em doentes algaliados a remoção do cateter uretral é um fator importante do sucesso da terapêutica.
  
- Pielonefrite
  - Os casos ligeiros a moderados de pielonefrite, em indivíduos sem comorbilidades nem obstrução das vias urinárias, podem ser tratados por via oral no domicílio.

De acordo com os critérios apresentados, a norma n.º 015/2011 da DGS apresenta as seguintes orientações de tratamento antibiótico, com citação do grau de recomendação e nível de evidência:

**Figura 10** – Tratamento recomendado por indicação terapêutica e robustez de recomendação e qualidade de evidência.

Tratamento Recomendado por Indicação Terapêutica e Robustez de Recomendação e Qualidade de Evidência				
População	Fármaco	Dose	Duração	Grau de Evidência
Cistite aguda não complicada da mulher não grávida	Nitrofurantoína	100 mg 6/6 horas	5-7 dias	A-I
	Fosfomicina	3000 mg /dia	1 dia	A-I
	Amoxicilina+ácido clavulânico*	625 mg (500+125 mg) 8/8 horas	5-7 dias	B-I
Cistite aguda não complicada na mulher grávida	Fosfomicina	3000 mg /dia	1 dia	A-III
	Amoxicilina+ácido clavulânico #	625 mg (500+125 mg) 8/8 horas	5-7 dias	A-III
Pielonefrite - casos ligeiros a moderados	Ceftriaxone seguido de Cefuroxima-axetil	1 gr IV ou IM (1 toma) 500 mg 12/12 horas PO	7 a 14 dias	B-II
	Levofloxacina	750 mg /dia	5 dias	B-II
Pielonefrite - casos ligeiros a moderados em doentes intolerantes aos beta-lactâmicos				
Pielonefrite - casos graves (com sépsis)	Ceftriaxona	2 g/dia IV ou IM	Decisão em meio hospitalar	B-III
Pielonefrite - casos graves em doentes intolerantes aos beta-lactâmicos	Gentamicina Seguido de antibioterapia dirigida por antibiograma	5 mg/kg/dia IV	Decisão em meio hospitalar	B-III
Bacteriúria assintomática em grávidas	Fosfomicina	3000 mg /dia	1 dia	A-III
	Amoxicilina+ácido clavulânico #	625 mg (500+125 mg) 8/8 horas	5-7 dias	A-III
Bacteriúria assintomática em candidatos a RTU-P	Ceftriaxona	1 g. IV, 12/12 horas (Iniciar 24-48 h antes da cirurgia)	3-6 dias	A-II

\*antibioterapia alternativa, isto é, se os antibióticos supracitados estiverem indisponíveis ou contraindicados  
# deve ser evitada no primeiro trimestre de gravidez

Categoria/Grau de recomendação

Robustez da recomendação

A- Evidência de boa qualidade para apoiar a recomendação

B- Evidência de qualidade moderada para apoiar a recomendação

C- Evidência com pouca qualidade para apoiar a recomendação

Qualidade da evidência publicada

I- Baseada em mais de um ensaio aleatorizado e bem controlado

II- Baseada em mais do que um ensaio bem desenhado mas não aleatorizado ou em dados de coorte ou em estudos analíticos de caso-controlo (de preferência conduzidos em mais do que um centro), ou em múltiplas series temporais ou em resultados muito relevantes de ensaios não controlados

III- Baseada na opinião de autoridades científicas com base em experiência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comissões de peritos

**Fonte:** Norma da Direção-Geral da Saúde - Terapêutica de Infecções do Aparelho Urinário (comunidade) - N.º 015/2011 de 30/08/2011. Ministério da Saúde.

Observando a figura anterior é fácil perceber quais as situações em que se recomenda o tratamento em regime de ambulatório e quais as que devem ser submetidas a tratamento hospitalar. Os diagnósticos de pielonefrite-casos graves e bacteriúria assintomática em candidatos a RTU-P requerem tratamento hospitalar, uma vez que os antibióticos recomendados são antibióticos exclusivos hospitalares. Relativamente aos diagnósticos de cistite aguda não complicada da mulher não grávida, cistite aguda não complicada na mulher grávida, pielonefrite-casos ligeiros a moderados e casos ligeiros a moderados em doentes intolerantes aos beta-lactâmicos e bacteriúria assintomática em grávidas, podem ser tratados em regime de ambulatório.

Quanto à urocultura (exame microbiológico à urina) está recomendado ser efetuado previamente ao tratamento nas situações de gravidez, idade pediátrica, no sexo masculino, nas infeções complicadas ou recidivantes da mulher adulta e em situações de pielonefrite.

### **1.5.1 - Fosfomicina**

A fosfomicina é um antibiótico bacteriolítico que atua nas fases iniciais da biossíntese do peptidoglicano (macromolécula que constitui a parede celular das bactérias). Trata-se de um fármaco dotado de toxicidade seletiva para a célula bacteriana e inócuo para a célula eucariótica (Sousa, 2006).

O seu espetro de ação é mais ativo contra bactérias Gram negativo do que contra bactérias Gram positivo, apesar de a grande maioria das estirpes de *Staphylococcus aureus* e de enterococos serem suscetíveis. É principalmente ativa contra *Escherichia coli* e moderadamente contra *Pseudomonas aeruginosa* (Sousa, 2006).

Pode ser administrado por via parenteral ou entérica. Trata-se de um fármaco com boa distribuição através dos fluídos e tecidos do organismo, atingindo no líquido cefalorraquidiano cerca de 10% das concentrações séricas (Sousa, 2006).

A fosfomicina, em Portugal, apenas é comercializada na formulação em granulado, para via oral, com indicação para tratamento da cistite aguda não complicada e na profilaxia da infeção urinária (Infomed, 2008) (Sousa, 2006).

A fosfomicina tem sido usada com eficácia no tratamento de infeção urinária, em toma única. Esta posologia apresenta algumas vantagens, pois atinge menos a integridade da flora autóctone intestinal e reduz a disseminação de resistências. Além disso, tem menos efeitos colaterais e menos custos (Sousa, 2006).

A fosfomicina demonstrou eficácia, num estudo randomizado, erradicando mais de 90% da bacteriúria em mulheres, tendo uma atividade equivalente à conseguida com doses múltiplas de norfloxacin, nitrofurantoína e com melhores resultados que com a cefalexina (Sousa, 2006).

Relativamente aos efeitos secundários, por norma a fosfomicina é bem tolerada, contudo podem ocorrer reações gastrointestinais, sendo a diarreia a mais frequente (Sousa, 2006).

### **1.5.2 - Nitrofurantoína**

Quimicamente, a nitrofurantoína é um nitrofurano utilizado no tratamento da cistite. Possui atividade contra *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* e *S. saprophyticus* (Sousa, 2006).

É um fármaco que possui boa absorção oral e por isso muitas vezes utilizado na profilaxia e no tratamento de cistites, não sendo usada no tratamento de infeções urinárias altas (Sousa, 2006).

Tem como principais efeitos adversos perturbações gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreias), hepatotoxicidade e alergias (Sousa, 2006).

O seu uso clínico é vasto, podendo ser utilizada em infeções genitourinárias, infeções do trato respiratório, meningites, infeções entéricas, sépsis.

### 1.5.3 – Amoxicilina + Ácido Clavulânico

A amoxicilina + ácido clavulânico é um antibiótico pertencente ao grupo dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Este grupo caracteriza-se por ser um dos grupos de antibacterianos mais importantes, dada a sua eficácia terapêutica e a sua baixa toxicidade. No entanto, apresentam alguns inconvenientes, nomeadamente o facto de poderem ser inativados por hidrólases bacterianas, vulgarmente denominadas por  $\beta$ -lactamases (Sousa, 2006).

A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética e o ácido clavulânico é um inibidor das  $\beta$ -lactamases. Esta associação torna este antimicrobiano mais potente, uma vez que o torna ativo contra estirpes produtoras de  $\beta$ -lactamases.

Pertence ao grupo de antibióticos mais utilizados em Portugal (ECDC, 2010).

### 1.5.4 - Quinolonas

As quinolonas são antibióticos de síntese química, que foram descobertos acidentalmente, em 1958. O ácido nalidíxico foi a primeira quinolona a ser utilizada no tratamento de cistites causadas por bactérias Gram negativo (Sousa, 2006).

Nos anos 80, foram sintetizadas as primeiras fluoroquinolonas que vieram revolucionar o tratamento de algumas infeções que anteriormente só poderiam ser tratadas por via parentérica. As fluoroquinolonas têm evoluído ao longo do tempo e neste momento são classificadas em quatro gerações (Sousa, 2006):

- 1ª geração – são moléculas com espetro de ação mais reduzido, com moderada atividade contra bactérias Gram negativo, mas praticamente sem atividade contra bactérias Gram positiva, bactérias atípicas (*Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*) e contra anaeróbios. São usadas para tratamento de infeções urinárias não complicadas (ex. ácido nalidíxico).
- 2ª geração – as fluoroquinolonas de 2ª geração, são moléculas com uma utilidade clínica mais vasta, uma vez que possuem boa atividade contra

bactérias Gram negativas, contra patogénicos atípicos e têm alguma ação contra bactérias Gram positivas. Neste grupo incluem-se as seguintes moléculas: **ciprofloxacina**, **ofloxacina**, **norfloxacina** e **prulifloxacina**.

- 3ª geração – neste grupo inserem-se fármacos com boa atividade contra bactérias Gram negativo, bactérias atípicas e bactérias Gram positivo. Alguns exemplos destes fármacos são a **levofloxacina** e a **moxifloxacina**.
- 4ª geração – as fluoroquinolonas de 4ª geração possuem boa atividade contra bactérias Gram negativo e têm muito boa atividade contra bactérias Gram positivo, contra bactérias atípicas e com boa atividade contra anaeróbios estritos.

As quinolonas são rapidamente absorvidas por via oral, não alteram a sua absorção na presença de alimentos. Têm como principais efeitos secundários algumas alterações digestivas, perturbações do sistema nervoso central (como dores de cabeça, vertigens ou sonolência) e reações de hipersensibilidade cutânea (Sousa, 2006).

O seu uso clínico é vasto sendo usados para o tratamento da infeção urinária alta e baixa, no tratamento da prostatite, nas infeções do trato respiratório inferior, no tratamento das doenças sexualmente transmissíveis, no tratamento de gastroenterites e nas infeções da pele e tecidos moles. As fluoroquinolonas atingem concentrações altas na urina, sendo de grande utilização no tratamento da cistite e pielonefrite. São excelentes no tratamento da infeção urinária complicada (Sousa, 2006).

As quinolonas de 3ª geração, devido à sua atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, são também muito utilizadas nas infeções do trato respiratório (Sousa, 2006).



## **2- OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho é avaliar o consumo de antimicrobianos nos cuidados de saúde primários da Região de Saúde do Centro e o impacto da Norma de Orientação Clínica publicada pela Direção-Geral da Saúde, sobre a terapêutica de infeções no aparelho urinário (norma n.º 15/2011), na uniformização das prescrições.

Pretende-se também comparar os resultados da implementação da norma nos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) *versus* Unidades de Saúde Familiares (USF).

As USF são unidade operativas dos centros de saúde, pertencentes aos ACES, que possuem autonomia organizativa e técnica.



### **3 – FONTES DE DADOS E METODOLOGIAS**

A realização deste estudo iniciou-se com um pedido dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo da Administração Regional de Saúde do Centro para acesso de dados da plataforma do SIARS (Sistema de Informação da ARS).

Posteriormente, recolheu-se os dados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013 e procedeu-se ao seu tratamento estatístico através do *software* informático SPSS (*Statistical Package for Social Science - Windows*), versão 22, para realizar toda a análise. Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise quantitativa de índole descritiva dos itens. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

Para cada indicador foi analisada a sua variação em períodos homólogos (de janeiro a dezembro).

#### **3.1 – População e amostra do estudo**

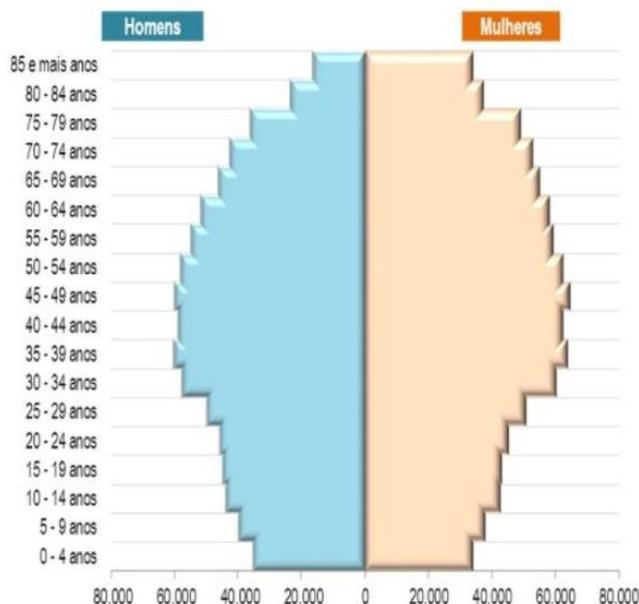
A Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC) tem como missão a prestação de cuidados de saúde de qualidade às populações do seu âmbito territorial, adequando os recursos disponíveis às necessidades em saúde e em serviços de saúde (ARSC, 2014).

A região de saúde do centro integra 77 concelhos, distribuídos por 23.274Km<sup>2</sup>, correspondendo a 26% do território de Portugal Continental. Os resultados dos últimos censos contabilizaram 1.737.216 residentes pertencentes à área territorial da região de saúde do Centro, correspondendo a 17% da população residente no Continente (ARSC, 2014).

A população residente feminina representa 52,4% do total da população e a população masculina 47,6%. No que diz respeito à pirâmide etária da população residente na região de saúde do centro, caracteriza-se por um estreitamento na base, consequência da diminuição da população jovem. A estrutura desta pirâmide é característica dos países

afetados pelo envelhecimento, onde é visível o alargamento nas faixas etárias medianas e o aumento do número de idosos (Figura 11).

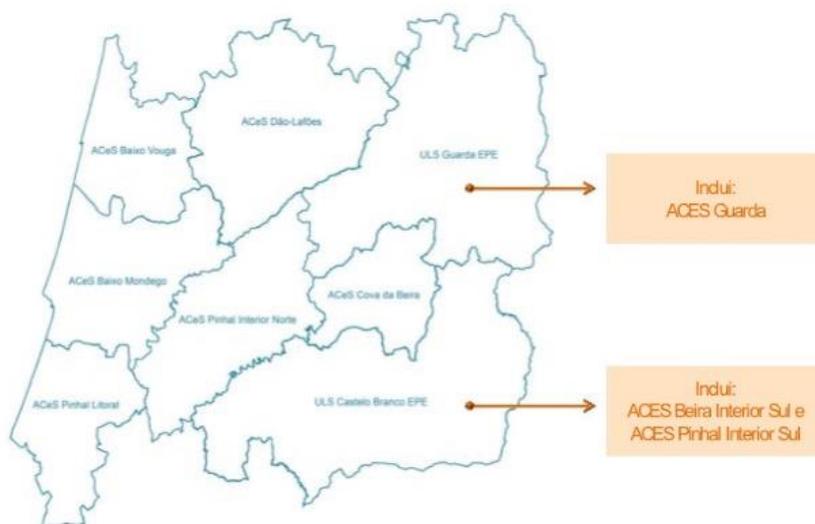
**Figura 11** – Pirâmide etária da população residente na região de saúde do Centro.



**Fonte:** Administração Regional de Saúde do Centro. *Plano de Atividades 2014*.

Os cuidados de saúde primários da ARSC estão organizados em seis agrupamentos de centros de saúde (ACES) e duas unidades locais de saúde (ULS), designadamente a ULS de Castelo Branco e a ULS da Guarda (ARSC, 2014).

**Figura 12** – Mapa dos ACES e ULS da Região de Saúde do Centro.



**Fonte:** Administração Regional de Saúde do Centro. *Plano de Atividades 2014*.

Os ACES são serviços públicos de saúde com autonomia administrativa, separados das respetivas administrações regionais de saúde (ARS), mas sob o seu poder de direção. Têm como principal missão garantir a prestação de cuidados de saúde primários à população da sua área de abrangência (Biscaia & Amorim, 2013).

A rede de cuidados de saúde primários da região de saúde do centro inclui 84 centros de saúde (64 pertencentes aos ACES e 20 integrados nas ULS de Castelo Branco e Guarda), 46 unidade de saúde familiares (USF), 3 unidades de cuidados de saúde personalizados e 31 unidades de cuidados na comunidade (ARSC, 2014).

**Figura 13** – Unidades funcionais de prestação de cuidados de saúde primários na região de saúde do centro.

ACES / ULS	Centro de Saúde (CS)	Unidade de Saúde Familiar (USF)	Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (formalizada) (UCSP)	Unidade de Cuidados na Comunidade (UCC)
Baixo Mondego	15	15	0	4
Baixo Vouga	11	13	0	9
Cova da Beira	3	0	0	0
Dão Lafões	15	10	0	6
Pinhal Interior Norte	14	3	0	5
Pinhal Litoral	6	4	3	3
ULS Castelo Branco	8	0	0	3
ULS Guarda	12	1	0	1
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>46</b>	<b>3</b>	<b>31</b>

**Fonte:** Administração Regional de Saúde do Centro. *Plano de Atividades 2014*.

Cada unidade funcional assenta numa equipa multiprofissional, que possui autonomia organizativa e técnica, estando garantida a intercooperação com as restantes unidades funcionais do ACES (Biscaia & Amorim, 2013).

No final do ano de 2013, a região de saúde do centro tinha um total de 1.774.533 utentes inscritos, sendo que 86% dos inscritos pertenciam aos ACES e 14% às ULS. Do total de inscritos, 27% (479.753 utentes) estavam inscritos em USF (ARSC, 2014).

As USF são unidades operativas dos centros de saúde, que possuem autonomia funcional e técnica, podendo contratualizar objetivos de acessibilidade, adequação, efetividade, eficiência e qualidade, e garantindo aos cidadãos inscritos uma carteira básica de serviços (USF-AN, 2014).

A implementação das USF foi um dos aspetos mais importantes da reforma, efetuada aos cuidados de saúde primários, no ano de 2005, tendo sido uma das reformas efetuadas aos serviços públicos mais bem sucedidas. Talvez, um dos motivos deste sucesso seja o facto de se basearem em políticas adaptativas, políticas essas que se fundamentam em análises de situações integradas e viradas para o futuro, descentralizando a governação até ao mais baixo e efetivo nível de decisão, incentivando respostas variadas às políticas implementadas, para que desta diversidade surja a possibilidade de escolha de soluções alternativas e se potencie a inovação (Biscaia & Amorim, 2013).

As USF tornaram-se, então, um pilar inovador na prestação de cuidados de saúde primários, apresentando características próprias (Biscaia & Amorim, 2013):

- Caracterizam-se por um modo avançado de organização, baseado em equipas coesas, polivalentes e auto-organizadas, integrando médicos de família, enfermeiros, administrativos.
- Possuem autonomia técnica e organizacional.
- Tem como objetivo metas de qualidade, de processos e de resultados de saúde enquadradas através de uma carta de compromisso contratualizada com as direções executivas dos ACES e destes com as ARS. Esta contratualização permite melhorar a ligação entre a afetação de recursos e os objetivos e prioridades em saúde.
- Contemplam um sistema retributivo misto que premeia a igualdade de acesso e o desempenho individual e coletivo para a eficiência e qualidade.

No que diz respeito aos cuidados de saúde hospitalares, a ARSC integra 5 centros hospitalares (Centro Hospitalar Baixo Vouga, E.P.E.; Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.; Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E. e Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E.P.E.), 2 hospitais centrados especializados (Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. e o Centro de Medicina Física e Reabilitação da Região Centro Rovisco Pais), 1 hospital distrital (Hospital Distrital da Figueira da Foz, E.P.E.), 3 hospitais de nível 1 (Hospital Arcebispo João Crisóstomo, Hospital Doutor Francisco Zagalo, Hospital José Luciano de Castro) e 3 hospitais integrados em duas ULS (Hospital Sousa Martins da Guarda, Hospital Nossa Senhora da Assunção de Seia e Hospital Amato Lusitano em Castelo Branco) (ARSC, 2014).

### **3.2 – Variáveis, indicadores e unidades de análise**

Para a realização deste estudo, definiram-se variáveis, indicadores e unidade de análise.

As variáveis descrevem as características do atributo a medir. Nesta investigação foram consideradas as seguintes:

- PVP – Preço de venda ao público, em euros, inclui o preço do medicamento que contempla o encargo para o estado e para o utente.
- SNS – Representa o encargo (em euros) do Serviço Nacional de Saúde (SNS) na comparticipação de medicamentos.
- Números de embalagens dispensadas - Corresponde ao número de embalagens adquiridas de cada antibiótico, expressos em Denominação Comum Internacional (DCI), independentemente da marca comercial.
- Antibióticos analisados:
  - Fosfomicina – Por ser o tratamento de primeira linha recomendado em situações de cistite aguda não complicada (incluindo gravidez) e bacteriúrias assintomáticas.

- Nitrofurantoína – Por, também, ser considerado tratamento de primeira linha, recomendado em situações de cistite aguda não complicada na mulher não grávida.
- Quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina e plurifloxacina) – Por o seu uso apenas estar recomendado nos casos de contra-indicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos, uma vez que possuem menor eficácia do que as outras terapêuticas e por não serem terapêutica empírica recomendada, uma vez que promovem frequentemente a seleção de bactérias corresponsáveis a diferentes antimicrobianos e porque as taxas de resistência às quinolonas de agentes patogénicos frequentes são muito elevadas em Portugal.
- Excluiu-se da análise os antibióticos com utilização exclusiva hospitalar e o antibiótico amoxicilina + ácido clavulânico, por o seu uso apenas estar recomendado em antibioterapia alternativa, quando os outros antibióticos estão indisponíveis ou contra-indicados, e por o seu uso clínico não se cingir apenas a tratamento de infeções do trato urinário.

Os indicadores escolhidos, como instrumentos de análise das variáveis, foram os seguintes:

- Número de embalagens dispensadas por 100.000 habitantes.
- Valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes.
- Encargo do SNS com a comparticipação dos medicamentos por 100.000 habitantes.

Para o cálculo destes indicadores utilizou-se o número de utentes inscritos nos ACES (1.774.533 utentes) e nas USF (479.753 utentes).

Por fim, as unidades de análise em estudo foram os ACES e USF, cujos dados estão agrupados do seguinte modo:

- Dados ACES – Incluem toda a informação referente aos seis agrupamentos de centros de saúde (ACES) e às duas unidades locais de saúde (ULS) da região de saúde do centro, incluindo os dados das unidades de saúde familiares (USF).
- Dados USF – Incluem toda a informação referente às unidades de saúde familiares da região de saúde do centro.

### **3.3 – Limitações da metodologia**

Relativamente à investigação são identificadas algumas limitações da metodologia:

- Os dados referem-se à faturação de medicamentos. Não se pode assumir que tudo o que é prescrito é dispensado e tudo o que é dispensado é consumido.
- O uso clínico de alguns antibióticos, indicados na norma de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde (norma n.º 15/2011), como é o caso das quinolonas, vão para além da sua utilização em infeções urinárias.
- Os dados dos ACES contemplam os valores referentes às USF, não sendo possível apurar de forma clara os resultados dos ACES sem as USF.
- Não foi possível converter os dados no indicador DDD/1.000 habitantes. Indicador esse, que permitiria comparar resultados com outros estudos nacionais e internacionais, no âmbito do consumo de antimicrobianos.



## 4 – APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

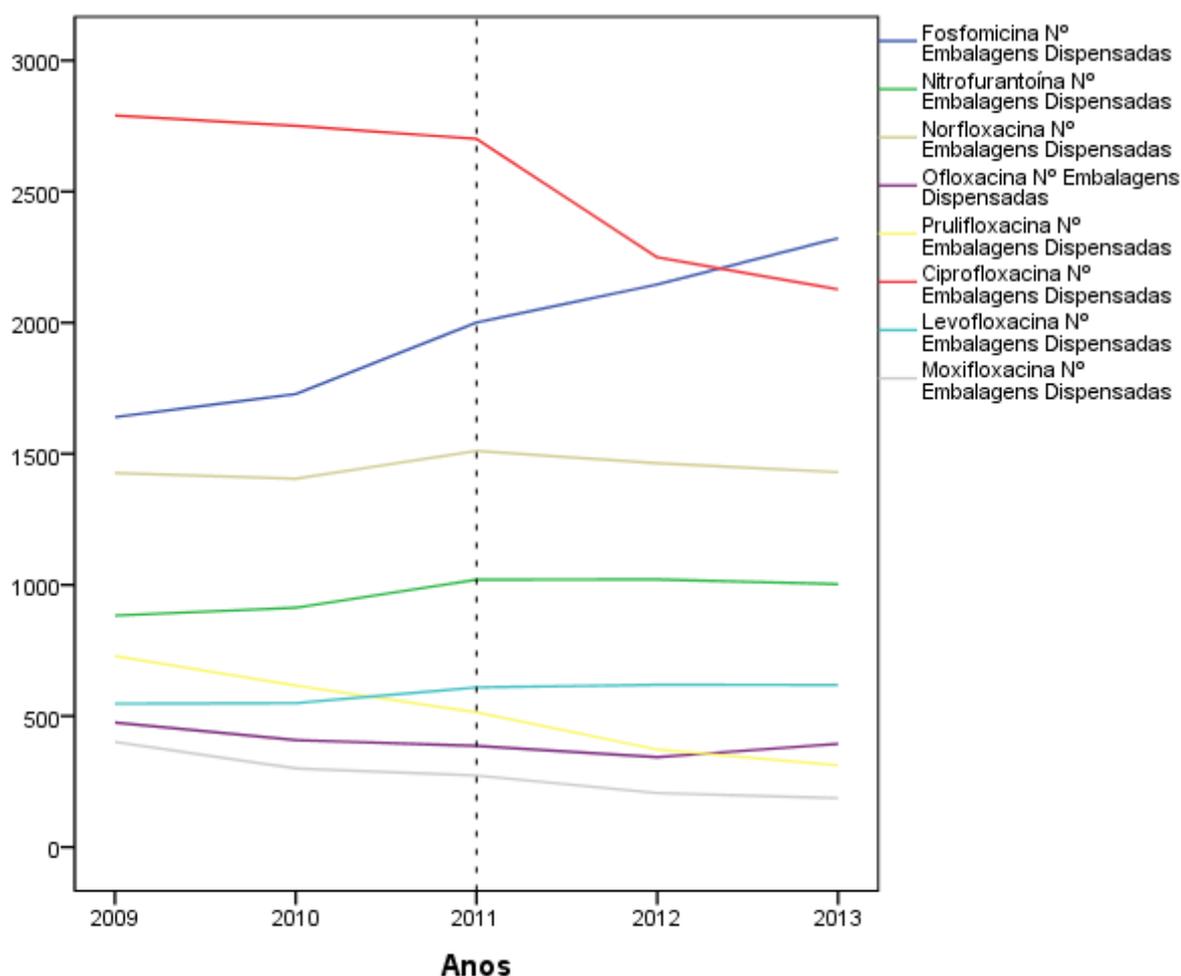
O presente estudo está estruturado da seguinte forma:

- 1) Evolução, ao longo do período de 2009 a 2013, do número de embalagens dispensadas, do valor faturado (PVP) e do encargo para o SNS com a comparticipação dos medicamentos, por 100.000 habitantes. Os dados são apresentados por tipo de antibiótico e é feita uma comparação entre ACES e USF;
- 2) Evolução do número e valor de faturação de uroculturas, ao longo do período de 2009 a 2013, por 100.000 habitantes. É feita uma comparação entre ACES e USF;
- 3) Análise descritiva dos ACES e USF relativamente as variáveis sexo e idade entre 2009 e 2013.
- 4) Estudo das relações das variáveis número de uroculturas efetuadas *versus* número de embalagens dispensadas de fosfomicina e nitrofurantoína, através do coeficiente de correlação de *Spearman*. Relativamente à correlação de *Spearman* pode dizer-se que mede o grau de associação ou de relação linear mútua entre duas variáveis ordinais ou sem distribuição normal. O coeficiente de correlação situa-se no intervalo  $-1 \leq r \leq 1$ .

## ACES – Agrupamentos de Centros de Saúde

De forma a avaliar o comportamento dos antibióticos expressos DCI, com a entrada em vigor da NOC da DGS em 2011, apresenta-se a figura 14, relativamente à evolução do número de embalagens dispensadas por 100.000 habitantes, nos ACES, entre 2009 e 2013.

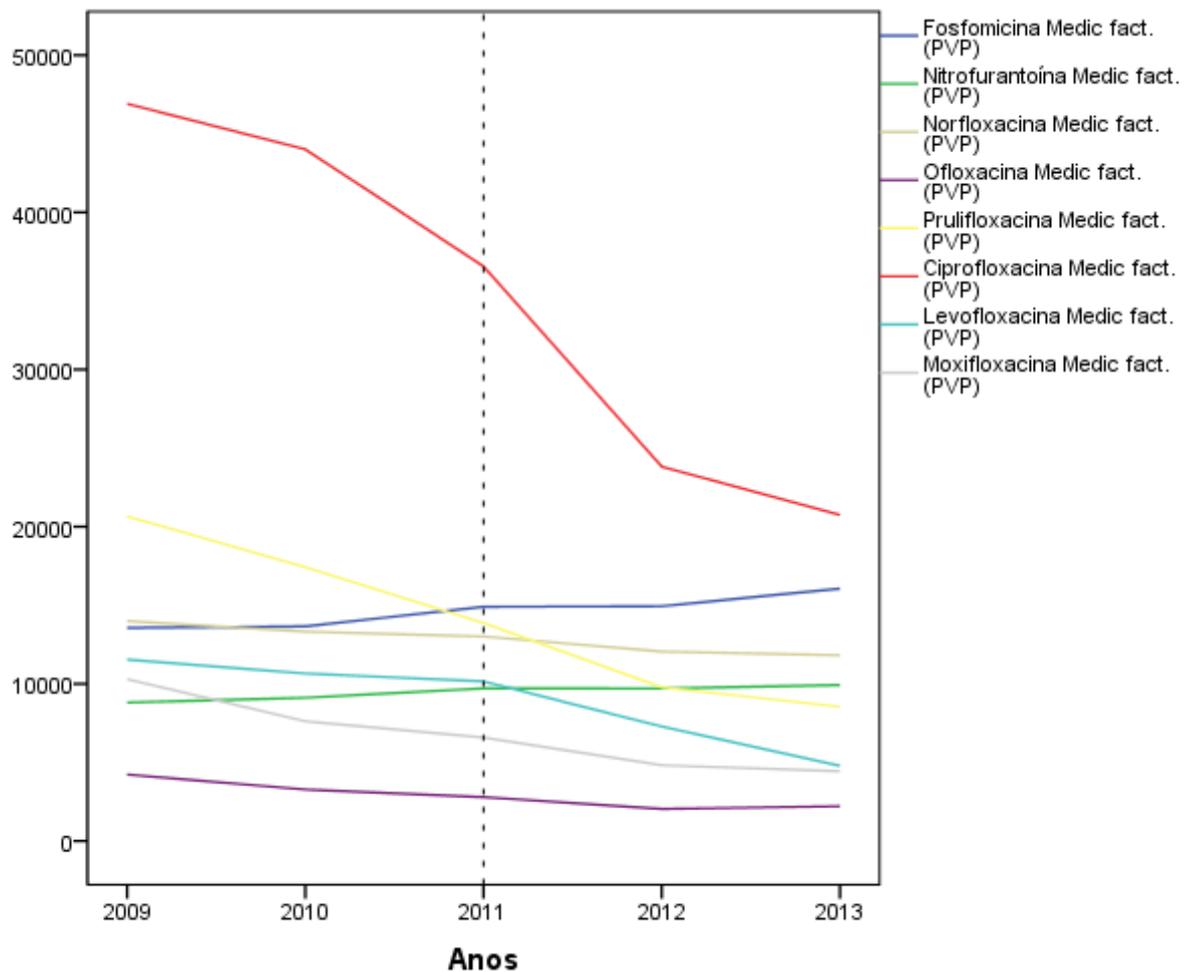
**Figura 14** – Evolução do número de embalagens dispensadas por 100.000 habitantes, expressas em DCI, nos ACES, nos anos entre 2009 e 2013.



Observa-se, que o antibiótico fosfomicina é o único que com a entrada em vigor da NOC da DGS em 2011 tem um crescimento evidente no número de embalagens dispensadas, a nitrofurantoína tem apenas um ligeiro crescimento, ao invés da maioria das quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, prulifloxacina e moxifloxacina) onde existe uma diminuição no número de embalagem dispensadas. A levofloxacina e ofloxacina mantêm um nível relativamente constante no número de embalagens dispensadas.

De forma a compreender a evolução do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, no mesmo período, é apresentado na figura 15.

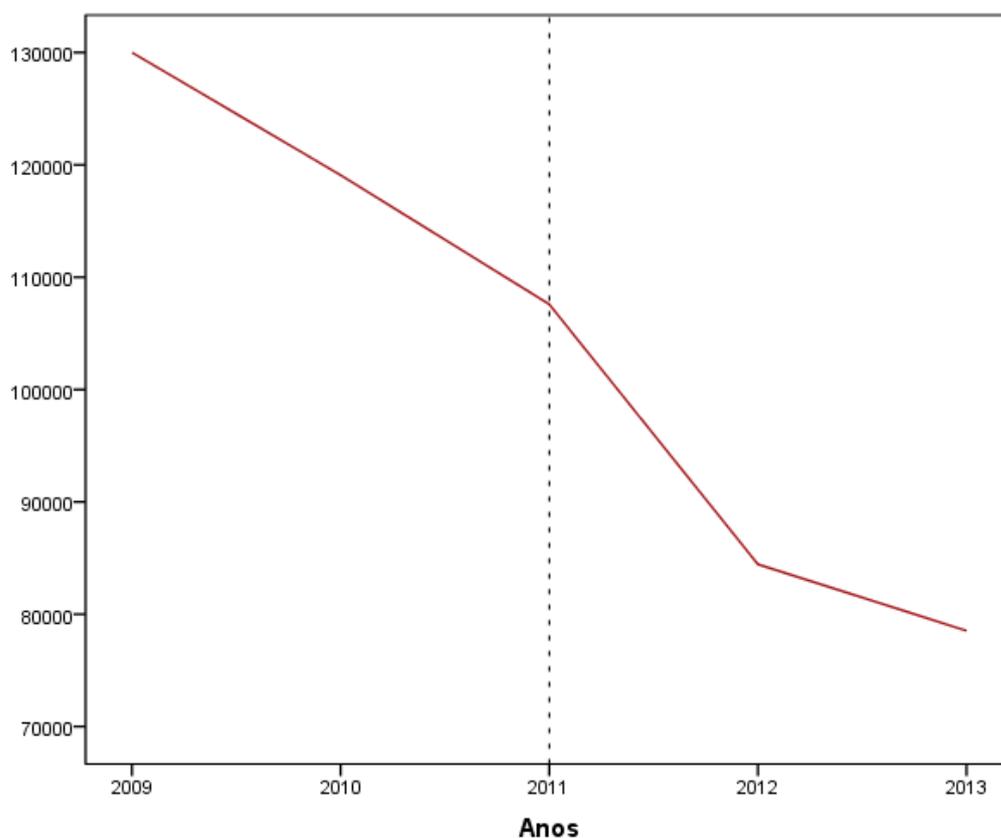
**Figura 15** - Evolução do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, expressas em DCI, nos ACES, nos anos entre 2009 e 2013.



Verifica-se, de acordo com o esperado, que os antibióticos fosfomicina e nitrofurantoína apresentam um aumento no valor de faturação (PVP), após a publicação da NOC da DGS em 2011. Em sentido oposto, verifica-se uma diminuição do valor de faturação (PVP) nas quinolonas (ciprofloxacina, prulifoxacina, norfloxacina, moxiflocina, levofloxacina e ofloxacina).

Contudo, de forma a perceber a variação de todos os medicamentos faturados (PVP) no global, apresenta-se a figura 15.1, com a evolução da soma do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, em todas as DCI.

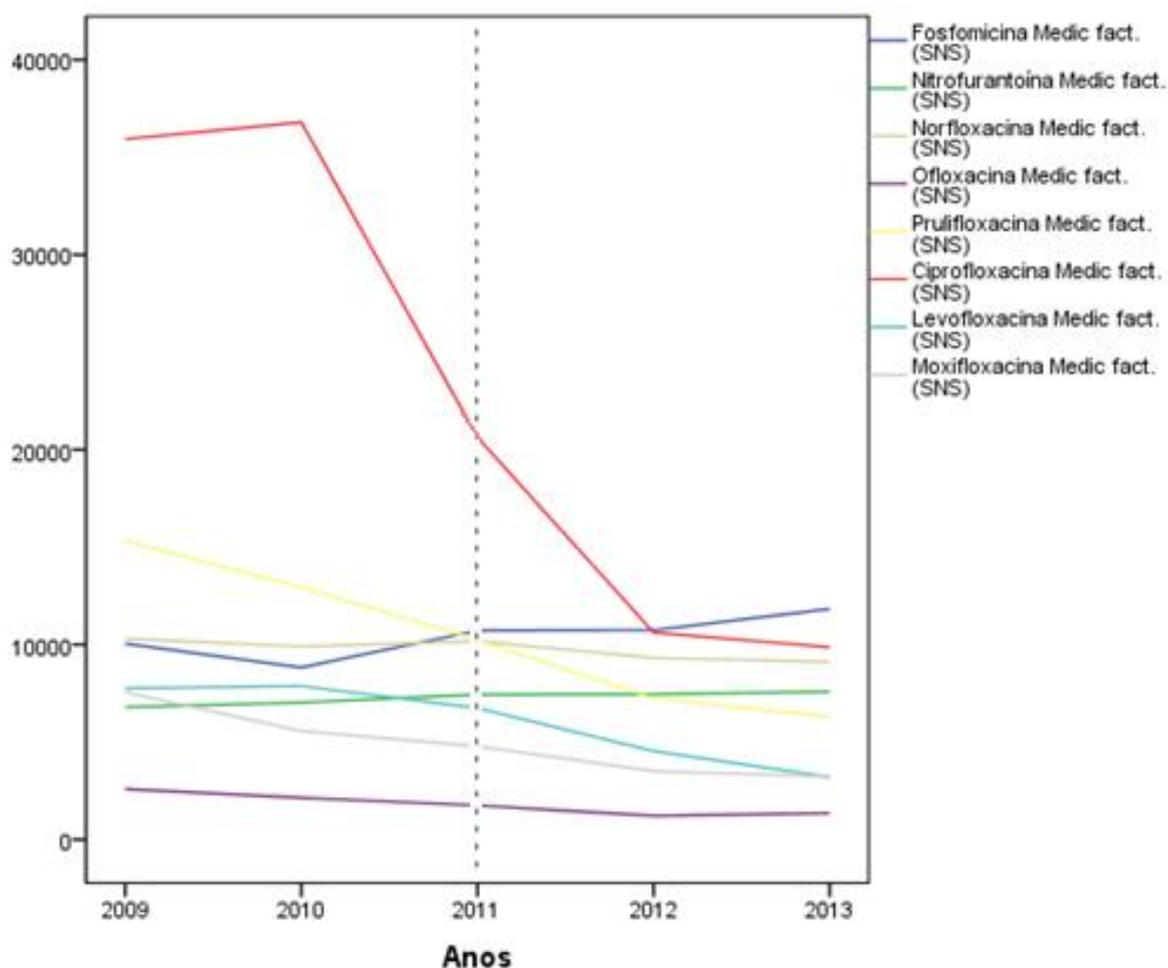
**Figura 15.1** - Evolução do total dos medicamentos faturados (PVP) por 100.000 habitantes, pertencentes aos ACES, nos anos entre 2009 e 2013.



Observa-se um acentuado decréscimo no número de embalagens faturadas (PVP), entre 2009 a 2013 (aproximadamente 39%).

No que concerne ao encargo do SNS na comparticipação de medicamentos, é apresentada a figura 16 com a evolução do valor de comparticipação do SNS por 100.000 habitantes ao longo do período em estudo.

**Figura 16** - Evolução do encargo do SNS na comparticipação de medicamentos por 100.000 habitantes, nos ACES, nos anos entre 2009 e 2013.

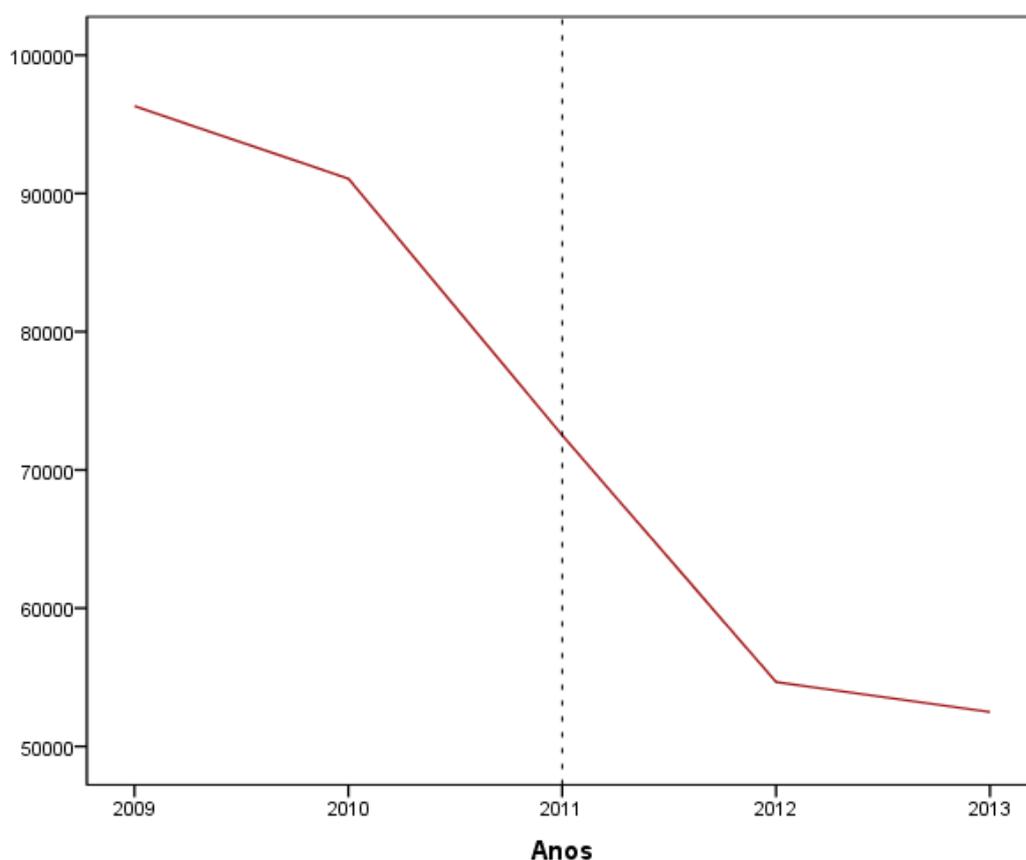


Observa-se, figura 16, que todas as quinolonas (ciprofloxacina, prulifloxacina, norfloxacina, moxiflocina, levofloxacina e ofloxacina) apresentam uma diminuição no encargo do SNS na comparticipação, após a entrada da NOC da DGS em 2011. Em sentido

oposto verifica-se um crescimento nas linhas que representam a variação para os antibióticos fosfomicina e nitrofurantoína.

Do mesmo modo que se avaliou a variação global dos medicamentos faturados em PVP, apresenta-se, na figura 16.1, a evolução do encargo do SNS no valor de comparticipação por 100.000 habitantes, em todas as DCI em estudo.

**Figura 16.1** - Evolução do total do encargo do SNS no valor de comparticipação, por 100.000 habitantes, em todas as DCI em estudo, entre 2009 e 2013.

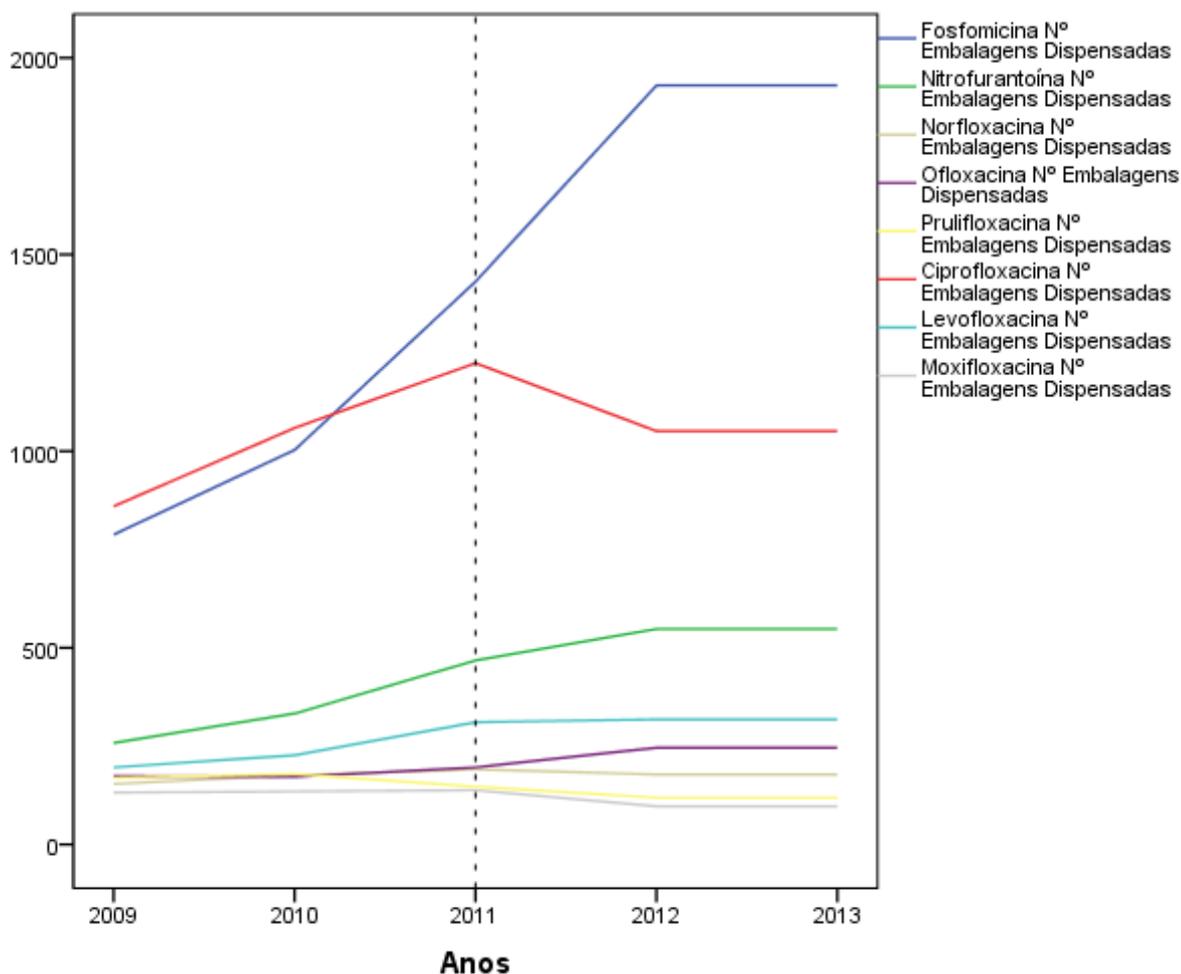


Observa-se um decréscimo no encargo do SNS no valor de comparticipação, quando analisada a soma de todas as DCI, no intervalo de 2009 a 2013. Redução de aproximadamente 46%.

## USF – Unidades de Saúde Familiar

De forma a avaliar o comportamento dos antibióticos expressos em DCI, com a entrada em vigor da NOC da DGS em 2011, apresenta-se a figura 17, relativamente à evolução do número de embalagens dispensadas por 100.000 habitantes, nas USF, entre 2009 e 2013.

**Figura 17** - Evolução do número de embalagens dispensadas por 100.000 habitantes, expressas em DCI, nas USF, nos anos entre 2009 e 2013.

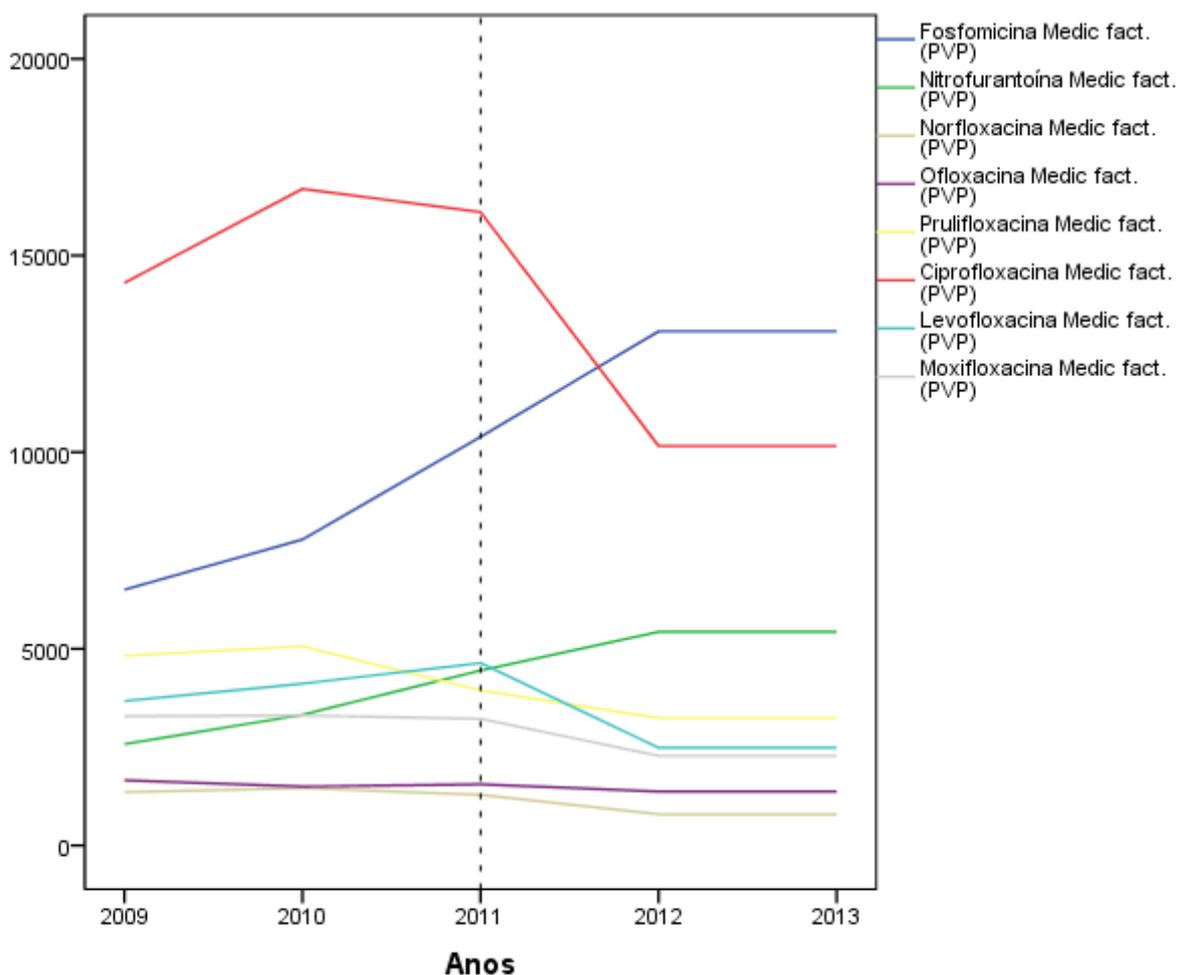


Observa-se, que a fosfomicina, nitrofurantoina e ofloxacina apresentaram um crescimento no número de embalagem dispensadas, com a entrada em vigor da NOC da DGS em 2011, ao invés da ciprofloxacina, prulifloxacina e moxifloxacina que apresentam uma diminuição no número de embalagem dispensadas. Relativamente à levofloxacina e

norfloxacina, mantêm um nível relativamente constante no número de embalagens dispensadas.

A evolução do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, entre 2009 e 2013, é apresentado na figura 18.

**Figura 18** - Evolução do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, expressas em DCI, nas USF, nos anos entre 2009 e 2013.

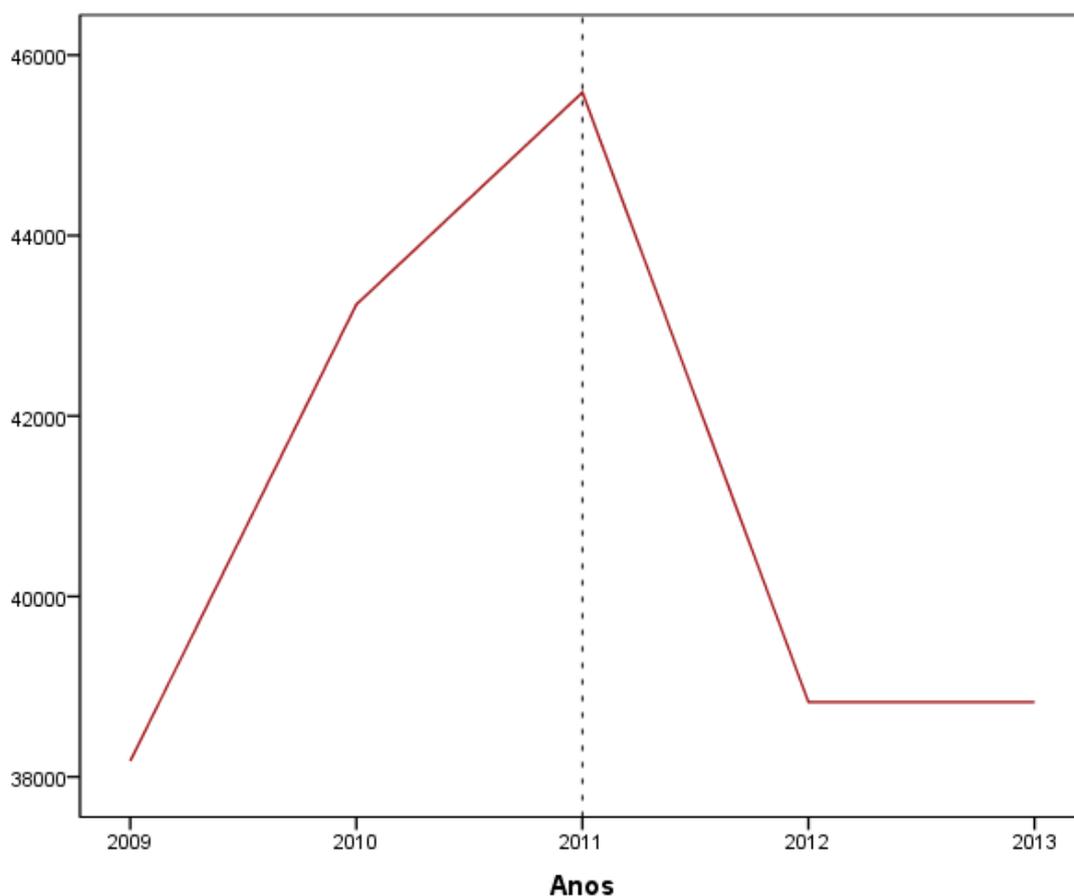


Verifica-se, figura 18, que quase todas as quinolonas (ciprofloxacina, prulifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina e norfloxacina) apresentam uma diminuição na faturação (PVP) com a entrada da norma da DGS em 2011. Em sentido oposto verifica-se um crescimento,

no valor faturado, da fosfomicina e nitrofurantoína. Relativamente a ofloxacina mantém um nível relativamente constante relativamente ao valor faturado (PVP).

Contudo, de forma a perceber a variação de todos os medicamentos faturados (PVP) no global, apresenta-se a figura 18.1, com a evolução da soma do valor faturado (PVP) por 100.000 habitantes, em todas as DCI, nas USF.

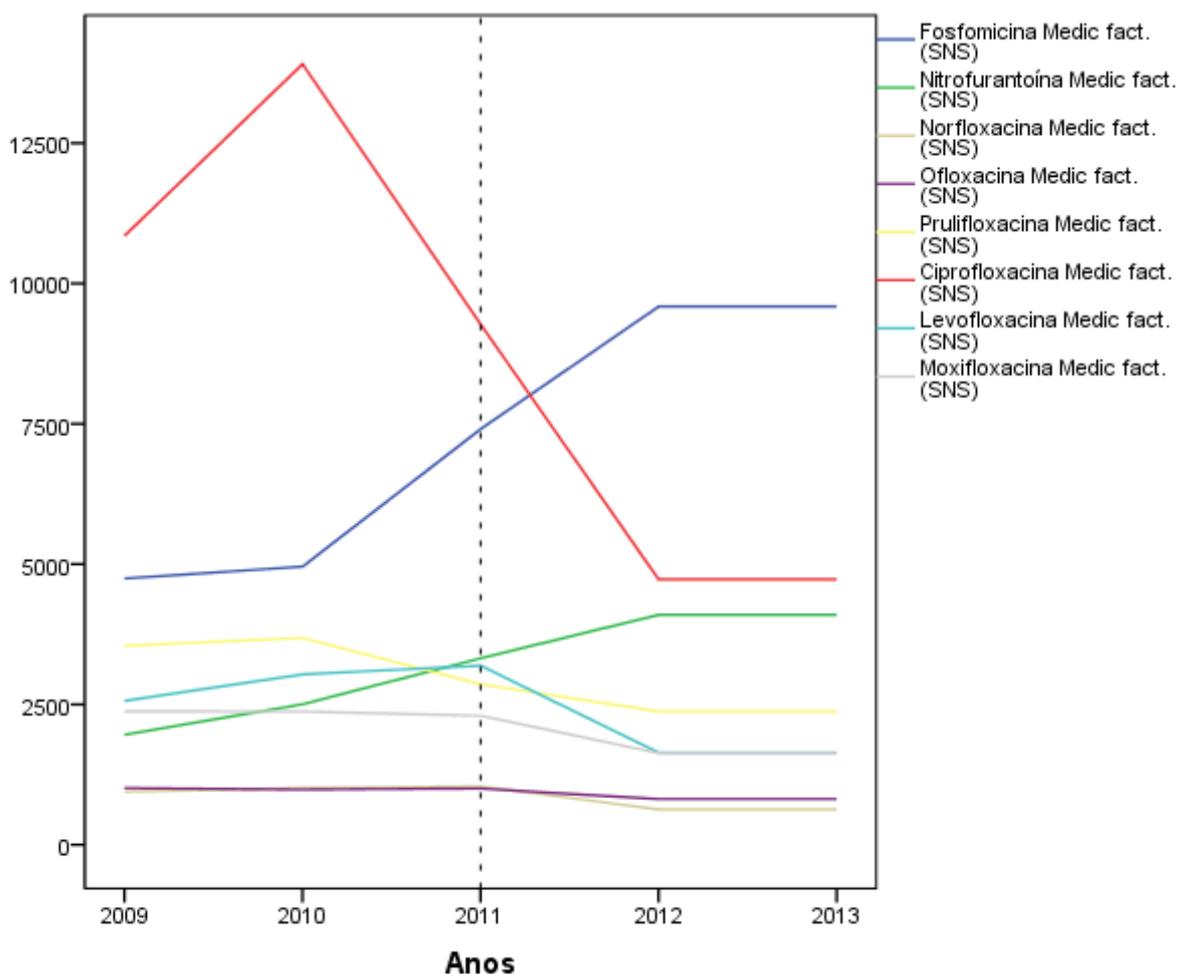
**Figura 18.1** - Evolução do total dos medicamentos faturados (PVP) por 100.000 habitantes, pertencentes às USF, nos anos entre 2009 e 2013.



Da análise da variação de todos os antibióticos em estudo, no que diz respeito ao valor faturado em PVP, observa-se um aumento do valor de faturação entre 2009 e 2011 e uma diminuição após a publicação da NOC da DGS.

Avaliou-se, também, o encargo do SNS na comparticipação de medicamentos, figura 19, com a evolução do valor de comparticipação por 100.000 habitantes ao longo do período em estudo.

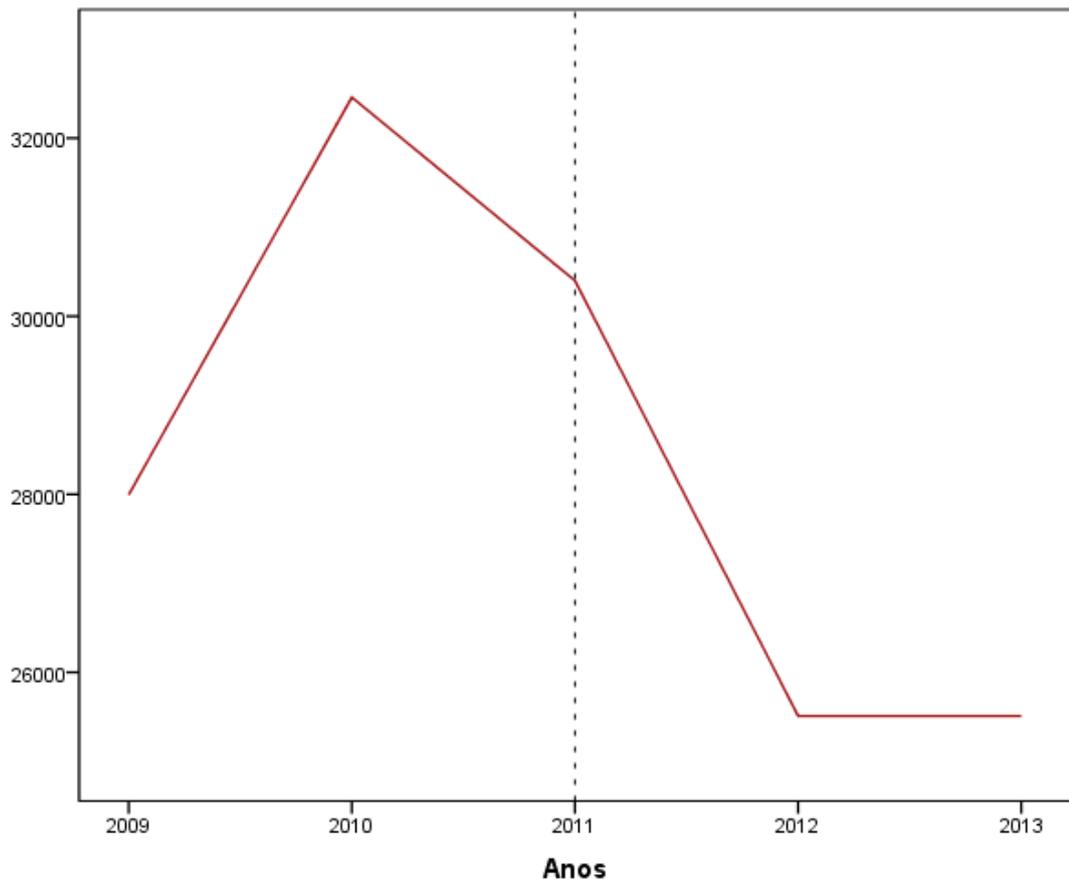
**Figura 19** - Evolução do encargo do SNS na comparticipação de medicamentos por 100.000 habitantes, nas USF, nos anos entre 2009 e 2013.



Observa-se, figura 19, que todas as quinolonas (ciprofloxacina, prulifloxacina, norfloxacina, moxifloxacina, levofloxacina e ofloxacina) apresentam uma diminuição no encargo do SNS na comparticipação de medicamentos. Em sentido oposto verifica-se um crescimento no encargo do SNS na comparticipação da fosfomicina e nitrofurantoína, após entrada da NOC da DGS em 2011.

Do mesmo modo que se avaliou a evolução de todos medicamentos faturados em PVP, apresenta-se, na figura 19.1, a evolução do encargo do SNS no valor de comparticipação por 100.000 habitantes, em todas as DCI em estudo, nas USF.

**Figura 19.1** - Evolução do total do encargo do SNS no valor de comparticipação, por 100.000 habitantes, em todas as DCI em estudo, entre 2009 e 2013, nas USF.

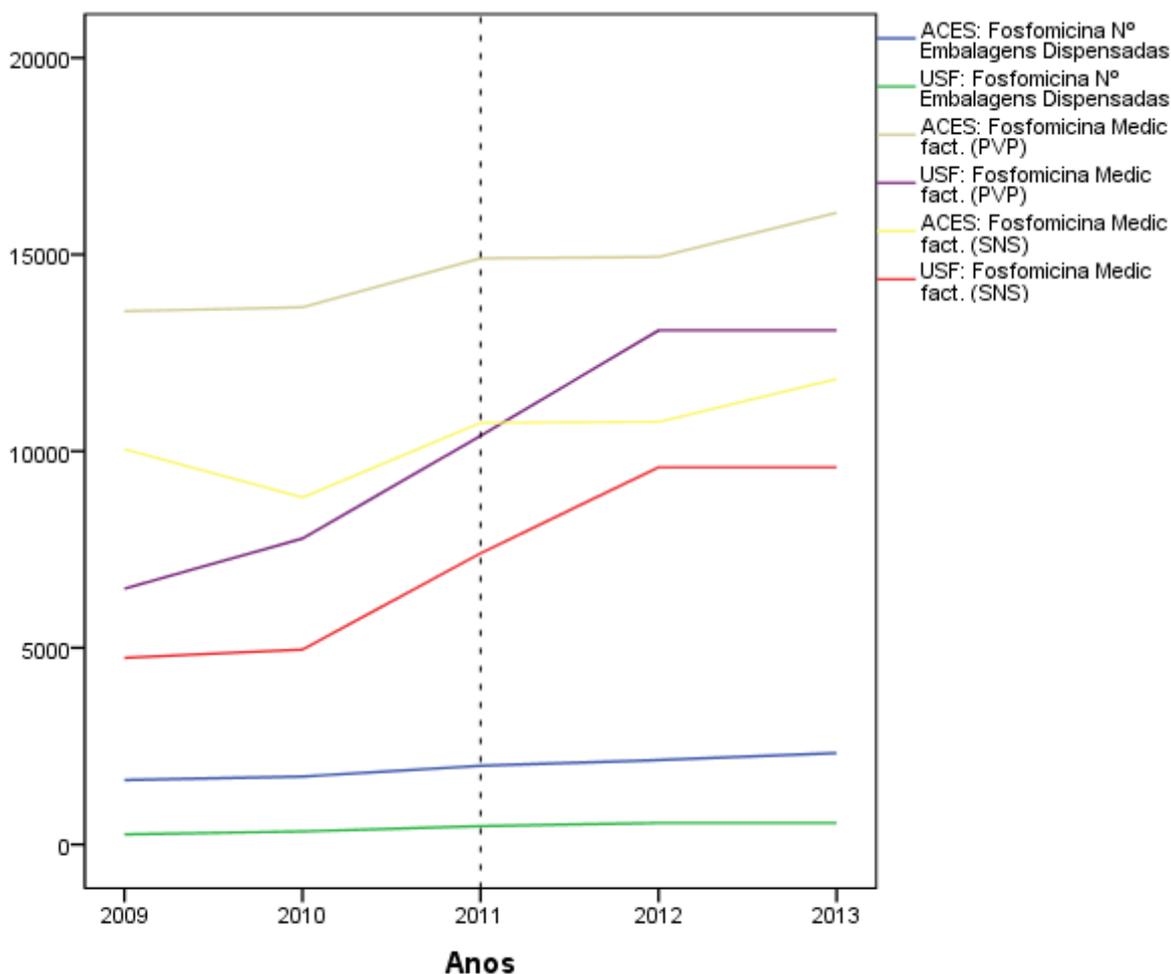


Da análise da variação de todos os antibióticos em estudo, no que diz respeito aos encargos do SNS no valor de comparticipação, observa-se um aumento do valor de faturação entre 2009 e 2010 e uma diminuição no ano de 2011, sendo mais evidente após a publicação da NOC da DGS.

## Comparação ACES e USF

De forma a comparar o comportamento da fosfomicina, nos ACES e USF, apresenta-se a figura 20 onde é representado graficamente a evolução do número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes, o valor faturado em PVP/100.000 habitantes e o encargo do SNS na comparticipação/100.000 habitantes.

**Figura 20** - Evolução da variação da fosfomicina, expressa em indicadores por 100.000 habitantes, nos ACES e USF, entre 2009 e 2013.

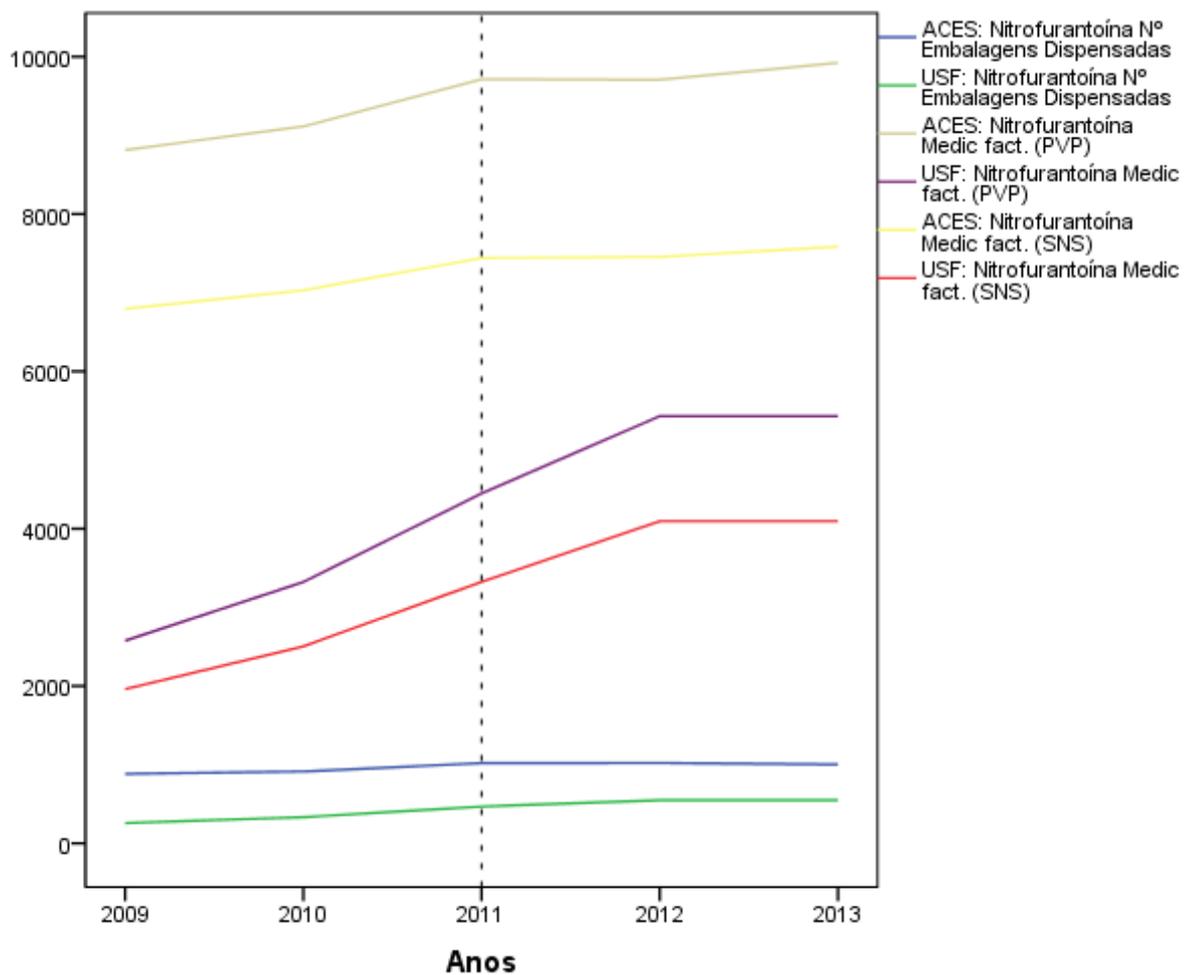


Observa-se, figura 20, que a fosfomicina, tanto nos ACES como nas USF, apresentam um crescimento com a entrada em vigor da NOC da DGS de 2011. De salientar que os valores apresentados para os ACES, em qualquer uma das variáveis (número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes, valor faturado em PVP/100.000 habitantes e

encargo do SNS na comparticipação/100.000 habitantes), são sempre superiores ao valor apresentado pelas USF.

A mesma análise foi realizada para estudar o comportamento da nitrofurantoína, analisando a evolução dos três indicadores (número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes, valor faturado em PVP/100.000 habitantes e encargo do SNS na comparticipação/100.000 habitantes).

**Figura 21** - Evolução da variação da nitrofurantoína, expressa em indicadores por 100.000 habitantes, nos ACES e USF, entre 2009 e 2013.



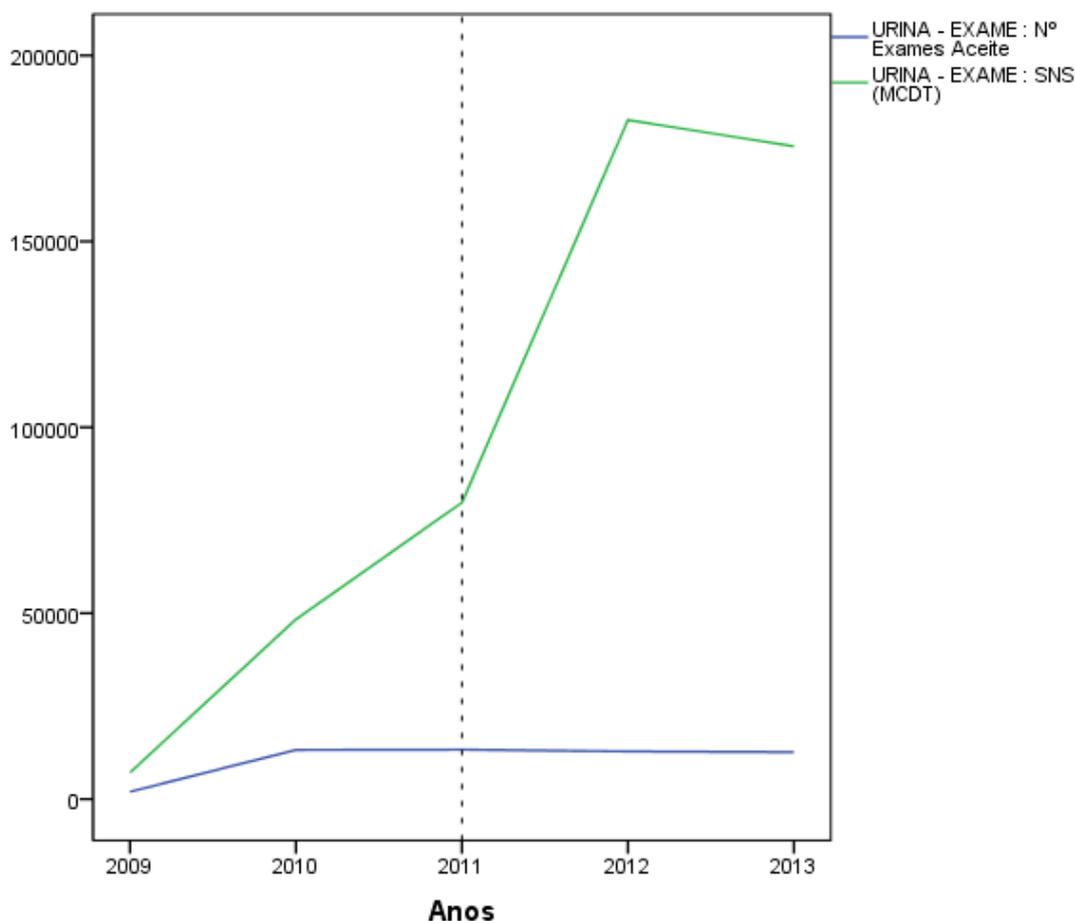
Os resultados observados para a nitrofurantoína, são semelhantes aos observados para o antibiótico fosfomicina. Os diversos indicadores apresentam um crescimento com a

entrada em vigor da NOC da DGS. Salienta-se que os valores apresentados nos ACES são sempre superiores aos apresentados pelas USF, para qualquer indicador.

### **Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT)**

De forma a avaliar o comportamento do número de MCDT (uroculturas) realizadas e o encargo ao SNS, antes e após a entrada em vigor da NOC da DGS em 2011, apresenta-se a figura 22, relativamente aos ACES e figura 23, relativamente às USF.

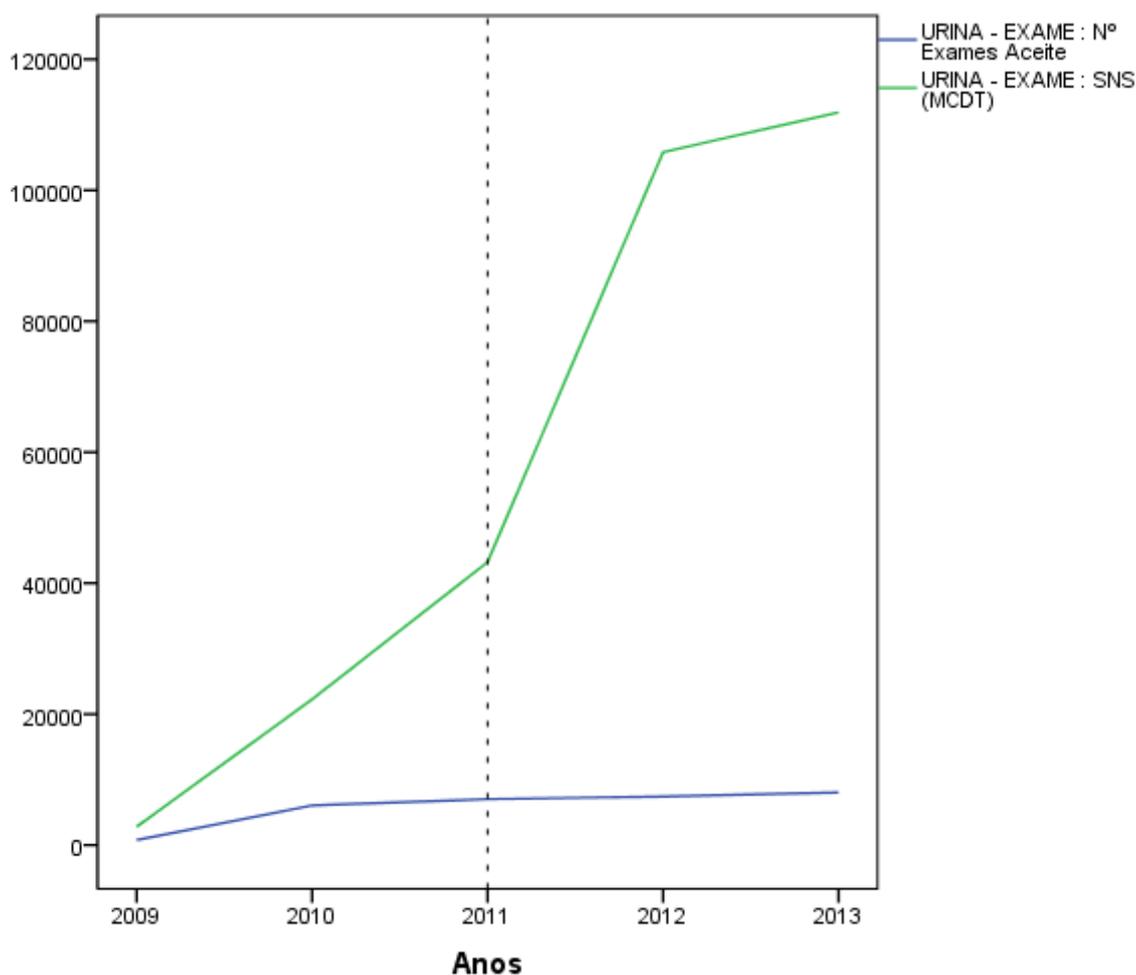
**Figura 22** - Evolução do número de uroculturas realizadas/100.000 habitantes e encargo do SNS/100.000 habitantes, nos ACES, entre 2009 e 2013.



Relativamente aos ACES, observa-se na figura 22, que o número de uroculturas efetuadas teve um ligeiro decréscimo após publicação da NOC da DGS em 2011. Apesar

disso, existe um crescimento significativo nos encargos ao SNS até 2012, seguindo-se de uma ligeira diminuição em 2013.

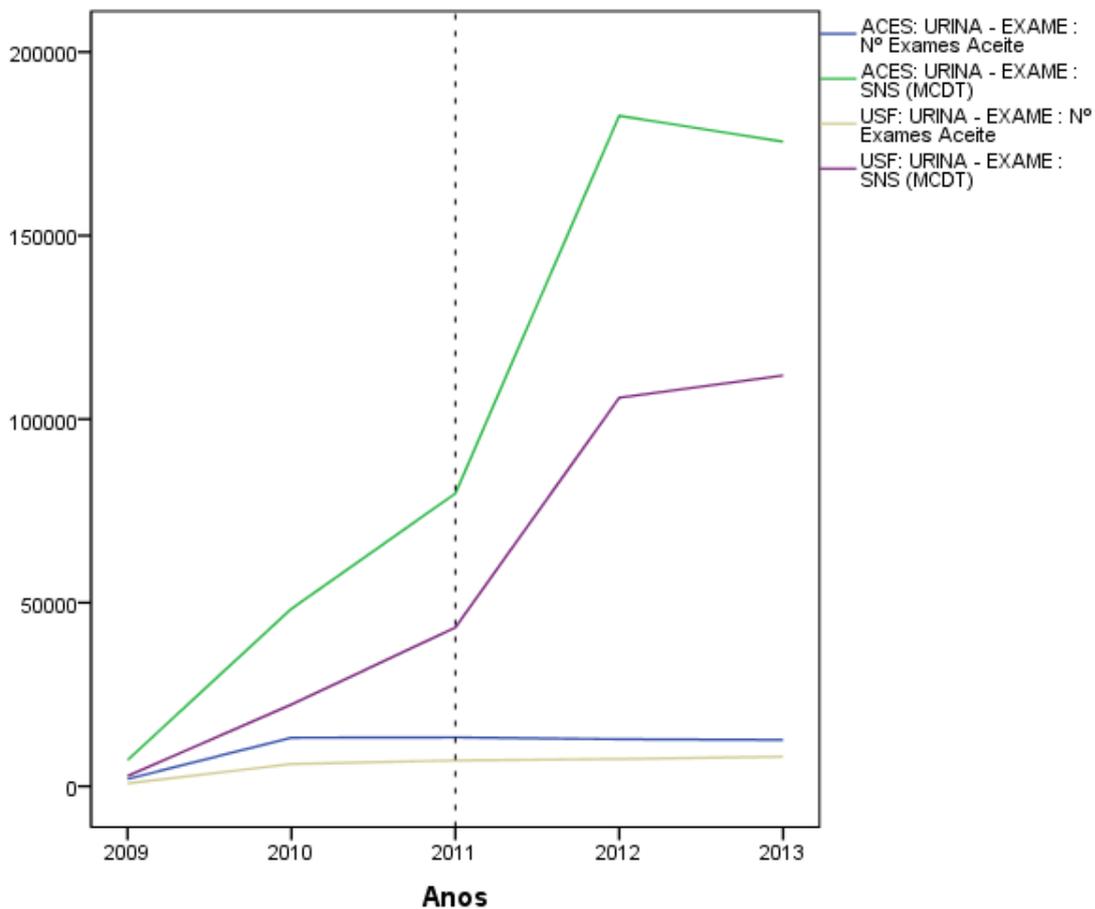
**Figura 23** - Evolução do número de uroculturas realizadas/100.000 habitantes e encargo do SNS/100.000 habitantes, nas USF, entre 2009 e 2013.



No que diz respeito às USF, verifica-se, figura 23, um aumento do número de uroculturas efetuadas/100.000 habitantes e do encargo ao SNS/100.000 habitantes, após entrada da NOC da DGS de 2011.

De forma a comparar o comportamento dos ACES e USF no que diz respeito ao número de uroculturas prescritas/100.000 habitantes e o encargo do SNS/100.000 habitantes, apresenta-se a seguinte figura 24.

**Figura 24** – Evolução do número de uroculturas realizadas/100.000 habitantes e encargo do SNS/100.000 habitantes, nos ACES e USF, entre 2009 e 2013.



Da comparação entre os ACES e as USF, verifica-se, figura 24, que o número de uroculturas e os encargos do SNS/100.000 habitantes foram superiores nos ACES.

## ACES e USF – Gênero

Efetuiu-se uma análise descritiva dos parâmetros idade e gênero, referente aos diagnósticos registados nas unidades de cuidados de saúde primários. Os dados apresentam-se codificados de acordo com a Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários (ICPC) (Wonca, 2011). Pesquisaram-se os dados referentes aos diagnósticos codificados como Pielonefrite/Pielite (código U-70) e Cistite/outra infeção urinária (código U-71).

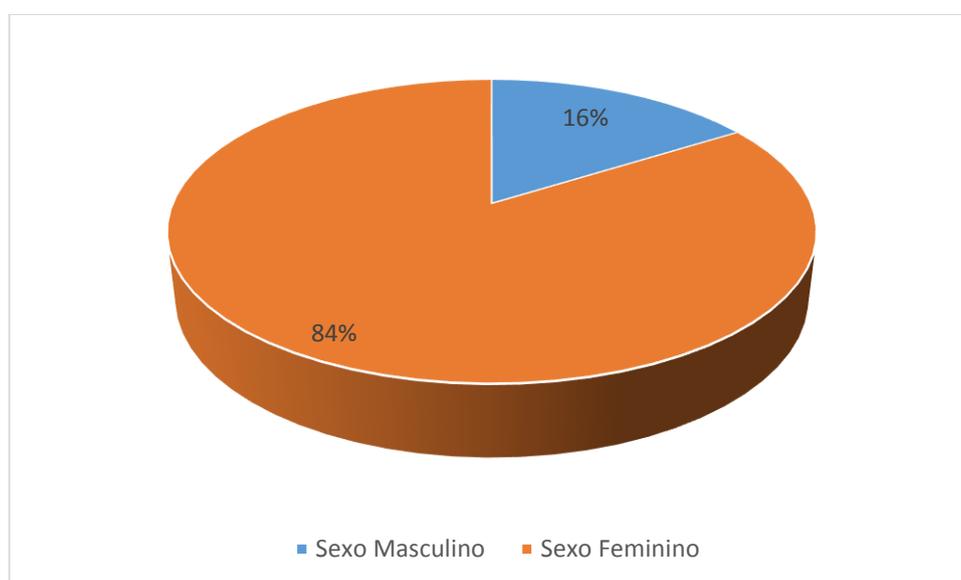
**Tabela 1** – Análise descritiva da variável gênero, nos ACES E USF.

		PIELONEFRITE / PIELITE	CISTITE / OUTRA INFEÇÃO URINÁRIA	
ACES	2009	Masc	506	9554
		Fem.	1620	50653
	2010	Masc	548	9284
		Fem.	1374	49139
	2011	Masc	489	9084
		Fem.	1356	49263
	2012	Masc	482	8274
		Fem.	1265	44796
	2013	Masc	436	7422
		Fem.	1208	39649
USF	2009	Masc	148	2605
		Fem.	523	14485
	2010	Masc	135	2134
		Fem.	389	12588
	2011	Masc	122	1987
		Fem.	342	12232
	2012	Masc	115	1669
		Fem.	326	10328
	2013	Masc	77	1498
		Fem.	294	9158

Podemos observar, tabela 1, que em qualquer um dos diagnósticos analisados, é sempre o sexo feminino que tem maior prevalência, tanto nos ACES como nas USF. Podemos, também, inferir que o diagnóstico cistite/outra infeção urinária é registado um maior número de vezes.

De forma a encontrar uma percentagem para cada um dos géneros, analisou-se a prevalência para cada uma das variáveis, independentemente do diagnóstico pielonefrite/pielite ou cistite/outra infeção urinária. Para este cálculo, utilizaram-se os dados referentes aos ACES por contemplarem as USF.

**Figura 25** – Distribuição por género das infeções do trato urinário, nos ACES.



Da análise da figura 25, observa-se que 84% das infeções do trato urinário, registadas nas unidades de saúde primárias, foram identificadas em mulheres.

## **ACES e USF - IDADE**

A tabela 2 mostra a análise descritiva da variável idade, efetuada nos utentes cujos diagnósticos estavam registados nas unidades de cuidados de saúde primários. Os dados foram agrupados por faixas etárias para facilitar a análise.

**Tabela 2** – Análise descritiva da variável idade, nos ACES E USF.

		2009	2010	2011	2012	2013	
ACES	0-19	PIELONEFRITE / PIELITE	181	183	209	204	201
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	3911	4025	4044	3689	3808
	20-39	PIELONEFRITE / PIELITE	465	499	487	465	533
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	12140	13160	13521	12835	12887
	40-59	PIELONEFRITE / PIELITE	490	456	483	524	612
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	11395	12768	14194	14103	14634
	60-79	PIELONEFRITE / PIELITE	395	444	471	519	536
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	14100	16488	18550	19204	19659
	>80	PIELONEFRITE / PIELITE	113	165	195	210	244
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	5525	6629	8038	8592	9219
USF	0-19	PIELONEFRITE / PIELITE	46	54	68	75	83
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	843	896	997	940	1075
	20-39	PIELONEFRITE / PIELITE	108	137	135	135	180
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	2960	3282	3696	3599	4026
	40-59	PIELONEFRITE / PIELITE	145	128	117	166	211
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	2894	3145	3821	3976	4723
	60-79	PIELONEFRITE / PIELITE	168	168	168	168	168
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	168	168	168	168	168
	>80	PIELONEFRITE / PIELITE	60	60	60	60	60
		CISTITE / OUTRA INFECCÃO URINÁRIA	60	60	60	60	60

Da análise da tabela 2, verifica-se uma maior concentração nas faixas etárias 20-39, 40-59 e 60-79.

### Estudo das relações das variáveis através do coeficiente de correlação de Spearman

O coeficiente de correlação de Spearman é uma medida de correlação não-paramétrica que permite avaliar a relação entre duas variáveis.

Efetuuou-se o estudo das relações, através do coeficiente de correlação de Spearman, de duas variáveis: número de embalagens dispensadas de fosfomicina ou nitrofurantoína *versus* número de uroculturas efetuadas. Efetuou-se essa análise para os ACES e para as USF.

De forma a testar a relação entre as variáveis procedeu-se ao teste de cada uma das hipóteses:

**H1** – Existe relação entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de fosfomicina nos ACES.

**H2** - Existe relação entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de nitrofurantoína nos ACES.

**Tabela 3** – Teste da Correlação de Spearman entre o número de uroculturas efetuadas *versus* o número de embalagens dispensadas de fosfomicina e nitrofurantoína, nos ACES.

		<b>Uroculturas</b>
<b>Fosfomicina</b> Nº Embalagens Dispensadas	r	,100
	p	,873
<b>Nitrofurantoína</b> Nº Embalagens Dispensadas	r	,500
	p	,391

Analisando a tabela 3 verifica-se que o valor de p é maior que 0,01, pelo que não existe relação entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de fosfomicina e nitrofurantoína:

- Número de uroculturas realizadas *versus* número de embalagens de fosfomicina dispensadas ( $r=0,100$ ,  $p=0.873 < \alpha=0.005$ );
- Número de uroculturas realizadas *versus* número de embalagens de nitrofurantoína dispensadas ( $r=-0,500$ ,  $p=0.391 < \alpha=0.005$ ).

Procedeu-se a aplicação do mesmo teste para testar a relação entre as variáveis das USF:

**H3** – Existe relação entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de fosfomicina nas USF.

**H4** - Existe relação entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de nitrofurantoína nas USF.

**Tabela 4** – Teste da Correlação de *Spearman* entre o número de embalagens dispensadas de fosfomicina e nitrofurantoína *versus* o número de uroculturas efetuadas, nas USF.

		Uroculturas
<b>Fosfomicina</b> Nº Embalagens Dispensadas	r	<b>,975**</b>
	p	,005
<b>Nitrofurantoína</b> Nº Embalagens Dispensadas	r	<b>,975**</b>
	p	,005

\*\*  $p < .01$

Analisando a tabela 4, verifica-se que o valor de p é menor que 0,01, pelo que podemos aceitar a hipótese experimental a este nível de significância e assumir que existe relação/influência positiva entre o número de uroculturas realizadas e o número de embalagens dispensadas de fosfomicina e nitrofurantoína:

- Número de uroculturas realizadas *versus* número de embalagens de fosfomicina dispensadas ( $r=0,975$ ,  $p=0.005 < \alpha=0.005$ );
- Número de uroculturas realizadas *versus* número de embalagens de nitrofurantoína dispensadas ( $r=0,975$ ,  $p=0.005 < \alpha=0.005$ ).



## 5 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS E CONCLUSÃO

As infecções do trato urinário são das patologias infecciosas mais comuns na prática clínica, com maior incidência no sexo feminino, pelas características anatómicas (menor tamanho da uretra e localização mais próxima do ânus). Da análise dos resultados, verifica-se uma maior incidência no sexo feminino (84% no sexo feminino *versus* 16% no sexo masculino), demonstrando que estão em consonância com a epidemiologia da doença e com os estudos realizados sobre esta temática (Mendo, et al., 2008) (Miragliotta, et al., 2008) (Soares, et al., 2013). Um estudo, publicado em 2011, na Revista Portuguesa de Saúde Pública, sobre a etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário, revela-nos a mesma percentagem de uroculturas positivas identificadas no sexo feminino (84%) (Rodrigues & Barroso, 2011).

Na análise efetuada à variável idade, verificou-se uma maior incidência nas faixas etárias 29-39, 40-59 e 60-79, dados estes que se encaixam na epidemiologia da doença. A infecção do trato urinário pode ocorrer em qualquer idade, existindo picos superiores nas mulheres jovens e em idade adulta (Koch & Zuccolotto, 2003).

No que concerne à investigação principal, sobre se a publicação da norma da Direção-Geral da Saúde teve impacto na prescrição médica da região de saúde do centro, podemos concluir que, após a publicação em 2011, foi evidente o aumento do número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes dos fármacos recomendados com grau de evidência A-I (fosfomicina e nitrofurantoína), sendo que esse aumento é mais evidente para a fosfomicina. Relativamente às quinolonas, de uma maneira geral apresentam diminuição do número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes, sugerindo estar em consonância com as recomendações para uso apenas em casos de contra-indicação ou intolerância reconhecida aos outros antibióticos, não sendo também aconselhado a sua utilização em terapêutica empírica, uma vez que promovem a seleção de bactérias cor-resistentes (DGS, 2011).

Observando o valor faturado em PVP/100.000 habitantes, constata-se que a publicação da NOC conduziu a um aumento da faturação da fosfomicina e a

nitrofurantoína, enquanto as quinolonas registaram uma diminuição do valor faturado. A mudança aparente no perfil de prescrição médica traduziu-se em resultados de poupança global do valor faturado dos medicamentos em estudo. Este cenário é fruto da implementação da NOC com conseqüente redução da prescrição de quinolonas, mas poderá também ser explicado pela alteração de políticas de atribuição dos preços dos medicamentos. Em outubro de 2010 e face ao descontrolo da despesa com medicamentos no ambulatório, foi introduzido um pacote agressivo de medidas legislativas que contemplavam, entre outras medidas, uma dedução de 6% do PVP máximo autorizado no preço dos medicamentos comparticipados e alteração do cálculo do preço de referência (sobre o qual assenta o valor de comparticipação), que passou a corresponder à média dos cinco preços mais baratos existentes que integram cada grupo de medicamentos com a mesma substância ativa (Barros & Nunes, 2011) (Infarmed, 2010).

No que concerne ao encargo do SNS na comparticipação de medicamentos/100.000 habitantes, também é visível o aumento do encargo com os fármacos fosfomicina e nitrofurantoína e a diminuição do encargo com as quinolonas, após publicação da NOC. Analisando o encargo global do SNS na comparticipação de todas as DCI em estudo/100.000 habitantes, constata-se uma diminuição acentuada na ordem dos 46%, evidenciando resultados custo-efetivos. Contudo, mais uma vez, se destaca que os resultados de poupança relativamente ao encargo do SNS na comparticipação dos medicamentos estarão também relacionados com as políticas implementadas na área do medicamento, nomeadamente as medidas legislativas de 2010, que para além de reduzirem os preços dos medicamentos, alteraram o valor de comparticipação, reduzindo na maioria das situações o valor pago pelo estado (Infarmed, 2010). Os dados deste estudo não podem ser analisados de forma desligada das medidas adotadas e do contexto económico atual.

A administração regional de saúde do centro está organizada em seis ACES e duas ULS. A reforma de 2005 efetuada aos cuidados de saúde primários introduziu a possibilidade de criar unidades operativas dos centros de saúde, integradas nos ACES, mas com autonomia funcional e técnica, podendo contratualizar os seus próprios objetivos. A

estas unidades deu-se o nome de Unidades de Saúde Familiar (USF). Foi objetivo deste estudo analisar de forma mais detalhada o comportamento das USF e perceber se existem diferenças significativas, na sua *performance*, face aos ACES. Da análise dos resultados, constata-se que a publicação da NOC conduziu ao aumento do número de embalagens de fosfomicina e nitrofurantoína dispensadas/100.000 habitantes e à diminuição do número de embalagens fornecidas de quinolonas.

Da mesma forma, quando analisada a evolução de faturação em PVP e o valor do encargo do SNS com a comparticipação dos medicamentos, observa-se o aumento dos valores respeitantes à fosfomicina e nitrofurantoína e a diminuição do valor das quinolonas, evidenciando uma vez mais o cumprimento da NOC.

Da análise dos resultados, pode-se inferir que a publicação da NOC levou a alterações no perfil de prescrição médica, tanto nos ACES como nas USF. Contudo, de forma a perceber melhor as diferenças de comportamento entre as duas unidades, comparou-se para as DCI fosfomicina e nitrofurantoína a variação dos três indicadores em estudo (número de embalagens dispensadas/100.000 habitantes, o valor faturado em PVP/100.000 habitantes e o encargo do SNS na comparticipação/100.000 habitantes). Tanto nos ACES como nas USF, existe um crescimento após publicação da NOC, contudo salienta-se que para os ACES estes valores são sempre superiores, evidenciando que as USF serão mais custo-efetivas que os ACES, conseguindo maiores ganhos em saúde.

Analisou-se, também, o comportamento dos ACES e das USF face ao número de uroculturas realizadas/100.000 habitantes e ao encargo do SNS/100.000 habitantes. Tanto nos ACES como nas USF, há um aumento significativo, a partir de 2011, do encargo do SNS/100.000 habitantes com estes exames, apesar de o número de exames se manter de certa forma estável. O aumento no encargo do SNS com as uroculturas está relacionado com a atualização das tabelas de comparticipação dos atos complementares prescritos (ACSS, 2013).

A última análise da investigação incidiu no estudo das relações de duas variáveis (número de uroculturas efetuadas *versus* número de embalagens dispensadas de fosfomicina ou nitrofurantoína). Testaram-se as hipóteses através do coeficiente de

correlação de *Spearman*. A análise dos resultados não demonstrou relação entre os parâmetros em estudo nos ACES, mas demonstrou relação/influência positiva nas USF. De acordo com a NOC a urocultura prévia ao tratamento está recomendada na grávida, em idade pediátrica, no homem, nas infeções complicadas ou recidivantes da mulher adulta e na pielonefrite. A análise dos resultados sugere-nos o cumprimento da norma por parte das USF.

Da investigação, conclui-se que a publicação da NOC da Direção-Geral da Saúde n.º 015/2011 sobre a Terapêutica de infeções do aparelho urinário alterou o padrão de prescrição médica, evidenciando-se custo-efetiva para o utente e para o SNS. Denota-se uma preocupação crescente na redução do consumo de quinolonas e um aumento de prescrição de fosfomicina e nitrofurantoína, indo ao encontro com o preconizado na norma. Quando analisados os dados dos ACES e USF, evidencia-se um melhor cumprimento da norma e uma melhor gestão de recursos por parte das USF. Realça-se a importância da implementação de normas de orientação clínica, baseadas em *guidelines* nacionais e internacionais, que forneçam pontos-chave e recomendações sobre os cuidados de saúde apropriados, reduzindo a variação, e mantendo ou melhorando a qualidade da assistência médica. Contudo, devem ser vistas como linhas orientadores de atuação, havendo espaço à opção do clínico por outras alternativas.

## BIBLIOGRAFIA

AAUCIPHSA, 2012. *Manual Prático de Utilização de Anti-Infeciosos - Associação de Apoio à Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital de Santo António*. 1ª ed. Porto: Next Color - Soluções Digitais, Lda..

ACSS, 2013. *Administração Central do Sistema de Saúde - Circular normativa n.º 31/2013*. [Online] Available at: <http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Circular%20Normativa%20nº%2031-2013-DPS.pdf>

[Acedido em 2015 janeiro 25].

Alos, J., 2005. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 23(4), pp. 3-8.

Andreu, A., 2005. Pathogenesis of urinary tract infections. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 23(4), pp. 15-21.

Andreu, A., Cacho, J., Coira, A. & Lepe, J. A., 2011. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 29(1), pp. 52-57.

ARSC, A. R. d. S. d. C. -, 2014. *Plano de Atividades 2014*, Coimbra: s.n.

Barros, P., 2009. *Economia da Saúde - Conceitos e Comportamentos*. 2ª ed. Coimbra: Edições Almedina.

Barros, P., 2012. *Infecção Urinária Recorrente na Mulher*. [Online]

Available at: [www.apurologia.pt](http://www.apurologia.pt)

[Acedido em 10 Dezembro 2014].

Barros, P. & Nunes, L., 2011. *10 Anos de Política do Medicamento em Portugal*. Lisboa: Publicações Pfizer. ISBN:978-1-4477-3038-5.

Biscaia, A. & Amorim, A., 2013. *5º Encontro Nacional das USF - Saúde Capital do Futuro*. [Online]

Available at: [http://www.apdh.pt/sites/apdh.pt/files/USF-Doc-enquadramento-Reforma\\_2013\\_05\\_04.pdf](http://www.apdh.pt/sites/apdh.pt/files/USF-Doc-enquadramento-Reforma_2013_05_04.pdf)

[Acedido em 27 dezembro 2014].

Cadieux, P. A. B. J. P. D. E. R. G., 2009. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *Journal of Physiology and Pharmacology*, Volume 60(6), pp. 13-18.

Cars, O., Molstad, S. & Melander, A., 2001. Variation in antibiotic use in European Union. *Lancet*, Volume 357 (9271), pp. 1852-1853.

CDC, 2011. *CDC - Centers for Disease Control and Prevention - U.S. Department of Health and Human Services*. [Online]

Available at: [www.cdc.gov/media/releases/2011/p0407\\_antim](http://www.cdc.gov/media/releases/2011/p0407_antim)

[Acedido em 13 Janeiro 2015].

CDC, 2014. *Centers for Disease Control and Preventions - Get Smart About Antibiotics Week.*

[Online]

Available at: [www.cdc.gov/getsmart/week/downloads/gsw-factsheet-cost.pdf](http://www.cdc.gov/getsmart/week/downloads/gsw-factsheet-cost.pdf)

[Acedido em 15 Janeiro 2015].

Chung, A., Arianayagam, M. & Rashid, P., 2010. Bacterial cystitis in women. *Australian Family Physician*, Volume 39(5), pp. 295-8.

Clatworthy, A., Pierson, E. & Hung, D., 2007. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology*, Volume 3(9), pp. 541-548.

Commontales, s.d. *Commontales*. [Online]

Available at: [http://www.commontales.com/story/206/skiing\\_in\\_brooklyn](http://www.commontales.com/story/206/skiing_in_brooklyn)

[Acedido em 28 junho 2013].

Correia, C. et al., 2007. Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. *Acta Med Port 2007*, Volume 20, pp. 543-549.

DGS, 2011. *Norma da Direção-Geral da Saúde - Terapêutica de Infecções do Aparelho Urinário (comunidade) - N.º 015/2011 de 30/08/2011*. Lisboa: Ministério da Saúde.

EARS-Net, 2012. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011 - Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. [Online]

Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>

[Acedido em 28 Agosto 2013].

EARS-Net, 2014. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 - Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. [Online]

Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>

[Acedido em 7 Janeiro 2015].

ECDC, 2005. *European Centre for Disease Prevention and Control*. [Online]

Available at: [www.edcd.europa.eu/en/aboutus/Pages/aboutus.aspx](http://www.edcd.europa.eu/en/aboutus/Pages/aboutus.aspx)

[Acedido em 15 Janeiro 2015].

ECDC, 2009. *The bacterial challenge: time to react. Joint Technical Report from ECDC and EMA, Stockholm*. [Online]

Available at:

[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=444](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444)

[Acedido em 15 Janeiro 2015].

ECDC, 2010. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance os antimicrobial consumption in Europe. Stockholm..* [Online]

Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-esac-report-2010-data.pdf>

[Acedido em 2 novembro 2013].

ECDC, 2012. *European Centre for Disease Prevention and Control - Director's Presentation.* [Online]

Available at:

[www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/1201\\_Director\\_Speech\\_EU\\_health\\_prize\\_journalists.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/1201_Director_Speech_EU_health_prize_journalists.pdf)

[Acedido em 2015 Janeiro 15].

ECDC, 2014. *European Centre for Disease Prevention and Control - Factsheet for experts.* [Online]

Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>

[Acedido em 15 agosto 2013].

Ejrnaes, K., 2011. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Danish Medical Bulletin*, Volume 58(4), p. B4187.

Farmacêuticos, O. d., 2011. *Normas de Orientação Terapêutica*. 1ª edição ed. Lisboa: Cadaval Gráfica.

Foxman, B., 2002. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *The American Journal of Medicine*, Volume 113 Suppl. 1A, pp. 5S-13S.

Google, s.d. *Google*. [Online]

Available at: <https://sites.google.com/site/athenasworldwariiproject/penicillin>

[Acedido em 28 junho 2013].

Grabe CM, B. J. T. B. H. W. B. Ç. M. N. K. e. a., 2013. *Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology*. [Online]

Available at: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urological%20infections\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf)

[Acedido em 10 Dezembro 2014].

Guide, M. C., 2009. [Online]

Available at:

[http://mychildguide.net/articles/index.php?article\\_id=13072173272816554948&range\\_id=4](http://mychildguide.net/articles/index.php?article_id=13072173272816554948&range_id=4)

[Acedido em 11 Janeiro 2015].

Hsueh, P. et al., 2011. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *The Journal of Infection*, Volume 63(2) , pp. 114-23.

Infarmed, 2010. *Saiba Mais Sobre - Novo pacote medicamento. Medidas suplementares..* [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS)

[\\_SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO/28 Novo Pacote Medicamento.pdf](#)

[Acedido em 15 janeiro 2015].

Infarmed, A. N. d. M. e. P. d. S. -, 2006. *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos*. 9ª ed. Lisboa: Ministério da Saúde.

Infomed, 2008. *Infomed - Resumo de Características do Medicamento Fosfomicina*. [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=46202&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46202&tipo_doc=rcm)

[Acedido em 4 fevereiro 2014].

INSDRJ, 2014. *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge*. [Online]

Available at:

<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>

[Acedido em 2 Setembro 2014].

Jong, J., Groenewegen, P., Spreeuwenberg, P. & Schellevis, F., 2010. Do guidelines create uniformity in medical practice?. *Social Science & Medicine*, Volume 70, pp. 209-216.

Koch, V. & Zuccolotto, S., 2003. Infecções do trato urinário: em busca de evidências. *Jornal de Pediatria*, Volume 79 (1), pp. 97- 106.

Litza, J. & J.R., B., 2010. Urinary tract infections. *Primary Care*, Volume 37(3), pp. 491-507.

Marques, N., Araújo, F. & Ducla-Soares, J., 2005. Infecções e Antibioterapia num Serviço de Medicina. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, Volume 12(4), pp. 203-208.

Martinez, L. & Hernández, M., 2009. ¿Epidemiología clínica, medicina basada en la evidencia y guías de prácticas clínicas vs. método. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*, Volume 7(5), pp. 17-19.

Mendo, A. et al., 2008. Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, Volume 5(2), pp. 216-223.

Min.Saúde.PPCIRA, 2013. Despacho n.º 15423/2013. *Diário da República, 2ª Série - N.º 229*, 26 novembro, pp. 34563-34565.

Min.Saúde, 2013. Despacho n.º 2902/2013. *Diário da República, 2ª Série - N.º 38*, 22 fevereiro, p. 7179.

Miragliotta, G., Di Pierro, M., Miragliotta, L. & Mosca, A., 2008. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in an Italian community. *J Chemother*, Volume 20, pp. 721-7.

Moleski, R. & Andriole, V., 1986. Role of the Infectious disease specialist in containing costs of antibiotics in the hospital. *Reviews of infectious diseases*, Volume 8(3), pp. 488-93.

- Montréal, U. d., 2004. [Online]  
Available at: <http://www.ecl-lab.ca/en/ecoli/>  
[Acedido em 11 Janeiro 2015].
- Murphy, M., Bradley, C. & Byrne, S., 2012. Antibiotic prescribing in primary care, adherence to guidelines and unnecessary prescribing - an Irish perspective. *BMC Family Practice*, Volume 13:43, pp. 1-8.
- Nicolle, L., 2003. Empirical treatment of acute cystitis in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 22(1), pp. 1-6.
- Prentiss K.A., N. P. V. R., 2011. Adolescent female with urinary symptoms: a diagnostic challenge for the pediatrician. *Pediatric Emergency Care*, Volume 27(9), pp. 789-94.
- Projan, S., 2007. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery?. *Current Opinion in Microbiology*, Volume 6(5), pp. 427-430.
- Quinn, R., 2013. Rethinking Antibiotic. Research and Development. World War II and the Penicillin Collaborative. *American Journal of Public Health*, Volume 103(3), pp. 426-434.
- Rabiais, S. et al., 2010. Infecção urinária recidivante: ocorrência, factores de risco e custos de diagnóstico e tratamento. *Acta Urológica*, Volume 3, p. 19–25.
- Ramalhinho, I., Ribeirinho, M., Vieira, I. & Cabrita, J., 2012. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000-2009. *Acta Médica Portuguesa - Revista da Ordem dos Médicos*, Volume 25(1), pp. 20-28.
- Raposo, H., 2010. *A medicina baseada na prova na reconfiguração científica da medicina contemporânea: primeiras aproximações exploratórias. Profissão e vocação. Ensaios sobre grupos profissionais.* 71-93 ed. Lisboa: Imprensa de Ciências Sociais.
- Rice, L. B., 2008. Federal Funding for the study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 197, pp. 1079-1081.
- Rice, L. B., 2010. Progress and Challenges in Implementing the Research on ESKAPE Pathogens. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 31, p. supplement 1.
- Rodrigues, F. & Barroso, A., 2011. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, Volume 29(2), pp. 123-131.
- Rolo, F. & Moreira, P., 2008. *Cistite não complicada na mulher. Guia de prática clínica.* s.l.:Associação Portuguesa de Urologia.
- Salvatore, S. et al., 2011. Urinary tract infections in women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 156, pp. 131-136.
- Santiago, L. & Cobrado, N., 2002. Custos directos da terapêutica farmacológica no ambulatório de clínica geral. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, Volume 18, pp. 351-359.

- Schaeffer, A., 2001. What do we know about the urinary tract infection-prone individual?. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 183 Suppl. 1, pp. S66-9.
- Shales, D., 2003. The abandonment of antibacterials: Why and wherefore?. *Current Opinion in Pharmacology*, Volume 3(5), pp. 470-473.
- Soares, A., Moutinho, A. & Fernandes, J., 2013. Orientações em antibioterapia nas infeções do trato urinário: Estudo ANTURIO. *Acta Urológica*, Volume 30(2), pp. 17-23.
- Sousa, J., 2006. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. 2ª ed. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Sousa, J. & Ferreira, W., 2000. *Microbiologia - Volume 2*. Lisboa: Lidel.
- Stamm, W. H. T., 1993. Management of urinary tract infections in adults. *The New England Journal of Medicine*, Volume 329, pp. 1328-34.
- Tabibian, J. et al., 2008. Uropathogens and host characteristics. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 46(12), pp. 3980-6.
- USF-AN, 2014. *Unidades de Saúde Familiar - Associação Nacional*. [Online]  
Available at: <http://www.usf-an.pt/index.php/unidades>  
[Acedido em 3 outubro 2014].
- vestibular, M., s.d. [Online]  
Available at: <http://www.mundovestibular.com.br/articles/9225/1/Aparelho-Urinario/Paacutegina1.html>  
[Acedido em 3 Outubro 2014].
- Weckx, L., 2012. Antibiotics: From use to abuse. *Braz J Otorhinolaryngol*, Volume 78(2), p. 2.
- WHO, s.d. *World Health Organizations - WHO. Definitions and General Considerations*. [Online]  
Available at: [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)  
[Acedido em 20 outubro 2013].
- Wiles, T. J. K. R. R. M. M. A., 2008. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology Journal*, Volume 85, pp. 11-19.
- Wonca, 2011. *Administração Central do Sistema de Saúde - ACSS. Classificação Internacional de Cuidados Primários - 2ª Edição*. [Online]  
Available at: [http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/apmcg\\_ICPC%20v%201.7.pdf](http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/apmcg_ICPC%20v%201.7.pdf)  
[Acedido em 14 outubro 2014].
- Zwar, N. et al., 1999. Influencing antibiotic prescribing in general practice: a trial of prescriber feedback and management guidelines. *Family Practice*, Volume 16(5), pp. 495-500.