

Daniela Filipa Esteves Patrício

Perfil de microrganismos e resistência a antimicrobianos no Hospital Distrital da Figueira da Foz

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco Jorge Batel Marques e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Responsabilidade

Eu, Daniela Filipa Esteves Patrício, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009068, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de julho de 2014.

A aluna

(Daniela Filipa Esteves Patrício)

O Professor Orientador



(Professor Doutor Francisco Jorge Batel Marques)

A aluna

(Daniela Filipa Esteves Patrício)

AGRADECIMENTOS

*“As coisas complicadas não são complicadas,
são apenas coisas simples somadas”*

- Francisco Batel Marques

Não poderia deixar de agradecer ao Professor Doutor Francisco Batel Marques por toda a orientação no decorrer deste trabalho, à Dra. Teresa Pereira, Dra. Margarida Queirós e Dra. Vânia Pereira, dos Serviços Farmacêuticos do HDFF, à Dra. Isabel Brito e ao Dr. Afonso Moreira do Serviço de Patologia Clínica do HDFF,EPE por todo o apoio, pois sem eles a realização deste trabalho não seria possível.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
Abreviaturas _____	7
Resumo / <i>Abstract</i> _____	8
Introdução _____	9
Antibióticos e Antibioterapia	
O aparecimento dos antibióticos _____	10
Famílias de antibióticos _____	11
Resistência Antimicrobiana	
Tipos de Resistência _____	12
Mecanismos de Resistência _____	13
Resultados	
Microrganismos Isolados _____	14
Perfil de Sensibilidade dos Microrganismos Isolados _____	16
Resistências mais frequentes _____	17
Discussão _____	18
Conclusão _____	23
Referências _____	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cronologia do aparecimento de antibióticos e resistências. *Fonte: Michigan State University (18)*

Figura 2. Frequência de microrganismos isolados e identificados no HDFF,EPE em 2013.

Figura 3. Distribuição dos microrganismos isolados no HDFF,EPE, em 2013, por produto.

Figura 4. Resistências bacterianas mais frequentes registadas no HDFF, no ano de 2013.

Figura 5. Taxa de Resistência a antibióticos por espécie de microrganismo.

Figura 6. *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes na Europa em 2010. *Fonte: ECDC (9)*

Figura 7. *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes na Europa em 2011. *Fonte DGS (7)*

Figura 8. *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2010. *Fonte: ECDC (9)*

Figura 9. *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2011. *Fonte: DGS (7)*

Figura 10. *Escherichia coli* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2010. *Fonte: ECDC (9)*

Figura 11. *Escherichia coli* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2011. *Fonte: DGS (7)*

Figura 12. *Escherichia coli* resistente a Fluoroquinolonas na Europa em 2010. *Fonte: ECDC (9)*

Figura 13. *Escherichia coli* resistente a Fluoroquinolonas na Europa em 2011. *Fonte: DGS (7)*

Figura 14. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes na Europa em 2010. *Fonte: ECDC (9)*

Figura 15. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes na Europa em 2011. *Fonte: DGS (7)*

Figura 16. Consumo de antibacterianos na comunidade, em DDD por 1000 habitantes por dia, em Portugal Continental (2009-2012). *Fonte: DGS (7)*

Figura 17. Consumo de antibacterianos na comunidade, em DDD por 1000 habitantes por dia, em Portugal Continental, por ARS (2012). *Fonte: DGS (7)*

Figura 18. Consumo de antibacterianos intravenosos, no HDFF, durante o ano de 2013, em DDD/100camas-dia.

ÍNDICE DE TABELAS

Quadro 1. Perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados aos antibióticos testados.

Quadro 2. Comparação das taxas de resistência do HDFF,EPE em 2010 e 2013 com os dados estimados pela DGS para o país em 2010 e 2011.

Quadro 3. Perfil de sensibilidade dos microrganismos *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus mitis* aos antibióticos de 1ª e 2ª linha.

ABREVIATURAS

Ala: Alanina

ARS: Administração Regional de Saúde

DDD: *Defined daily dose* (Dose diária definida)

DGS: Direção Geral de Saúde

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ECRC3G: *Escherichia coli* resistente a Cefalosporinas de 3^a Geração

ECRF: *Escherichia coli* resistente a Fluoroquinolonas

EPE: Entidade Pública Empresarial

G+: Gram positivo(as)

G-: Gram negativo(as)

HDF: Hospital Distrital da Figueira da Foz

KPRC3G: *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefalosporinas de 3^a Geração

LVT: Lisboa e Vale do Tejo

MRSA: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* metilina-resistentes)

PABA: *para-aminobenzoic acid or 4-Aminobenzoic acid* (Ácido *p*-aminobenzóico ou ácido 4-aminobenzóico)

PARC: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a Carbapenemes

PBP: *Penicillin binding proteins* (proteínas ligadoras da penicilina)

RESUMO

As resistências antimicrobianas são um problema real que se tem tornando cada vez mais preocupante um pouco por todo o mundo e é atualmente considerada uma séria ameaça à saúde pública.

O aparecimento constante e descontrolado de novas espécies resistentes é uma preocupação para a comunidade científica que não consegue encontrar soluções para o problema. A redução do consumo de antibióticos e a restrição da sua prescrição parece ser a medida mais imediata a adotar na tentativa de controlar a situação.

A maior preocupação associada à resistência bacteriana é a saúde do doente, uma vez que infecções inicialmente pouco complicadas podem desencadear situações muito graves, no entanto este problema tem também um forte impacto financeiro, devido ao aumento significativo dos custos associados aos cuidados de saúde prestados.

Estudos recentes sugerem a existência de uma relação entre o consumo de antibióticos e as taxas de resistência antimicrobiana encontradas.

O objetivo deste trabalho é avaliar o perfil de microrganismos identificados no HDFF durante o ano de 2013 e as resistências antimicrobianas mais frequentes, tendo em consideração o contexto nacional e europeu.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a real problem that is becoming increasingly worrying all over the world and is currently considered a serious threat to public health. The constant and uncontrolled new resistant species emergence is a concern for the scientific community that cannot find solutions to the problem. The reduction of antibiotic consumption and restricting their prescription seems the most immediate step to be taken in attempting to control the situation.

The major concern associated with bacterial resistance is the patients health, once initially uncomplicated infections can trigger very serious situations, however this problem also has a strong financial impact due to the significant increase in costs associated with health care provided.

Recent studies suggest the existence of a relation between consumption of antibiotics and found antimicrobial resistance rates.

The purpose of this work is to evaluate the profile of microorganisms identified in HDFF during the year 2013 and the most frequent antimicrobial resistance, taking into account the national and European context.

INTRODUÇÃO

As infecções têm sido uma das principais causas de doença desde os primórdios da Humanidade.

Com a introdução dos antibióticos no arsenal terapêutico o problema das infecções foi substancialmente amenizado. Estes novos fármacos vieram revolucionar, a partir da década de 40, os esquemas terapêuticos vigentes reduzindo significativamente a morbidade e mortalidade associada a doentes com infecções.

Desde cedo surgiram relatos de resistências bacterianas, mas, por um lado face ao desconhecimento dos mecanismos pelos quais os microrganismos poderiam ser/tornar-se resistentes ao medicamento, e, por outro lado, face às inúmeras vantagens destes novos fármacos, subestimou-se a potencialidade do problema.

Num passado recente, fruto do uso maciço e muitas vezes inadequado dos antibióticos, assistiu-se a uma diminuição da eficácia da terapêutica e ao aparecimento de microrganismos que tendem a evoluir com base na seleção de estirpes resistentes e multirresistentes, constituindo fortes obstáculos ao tratamento das infecções.

Resultado de uma aquisição sequencial e cumulativa de mecanismos de

resistência a antibióticos, são cada vez mais os microrganismos multirresistentes por todo o mundo.

Atualmente, o mundo debate-se com a ambiguidade inerente à utilização de antibióticos. Se as pessoas recorrem aos antibióticos como uma forma de assegurar a sua saúde, muitas vezes utilizando-os inadequadamente, é também sabido que o seu consumo exacerbado leva ao aparecimento crescente de estirpes resistentes, e conseqüentemente à falência da terapêutica antimicrobiana em infecções ativas. Este fenómeno pode culminar num grave retrocesso da medicina e traduzir-se num extenso problema de saúde pública, na medida em que infecções atualmente consideradas não-complicadas podem vir a assumir taxas de morbidade e mortalidade preocupantes.

As resistências bacterianas constituem um problema à escala mundial pois surgem cada vez mais espécies resistentes e multirresistentes aos fármacos disponíveis um pouco por todo o globo. Além da preocupação primária com a saúde do doente, face à incapacidade de tratar a infecção, surgem também preocupações relativamente ao aumento substancial dos custos inerentes à prestação de cuidados de saúde.

ANTIBIÓTICOS E ANTIBIOTERAPIA

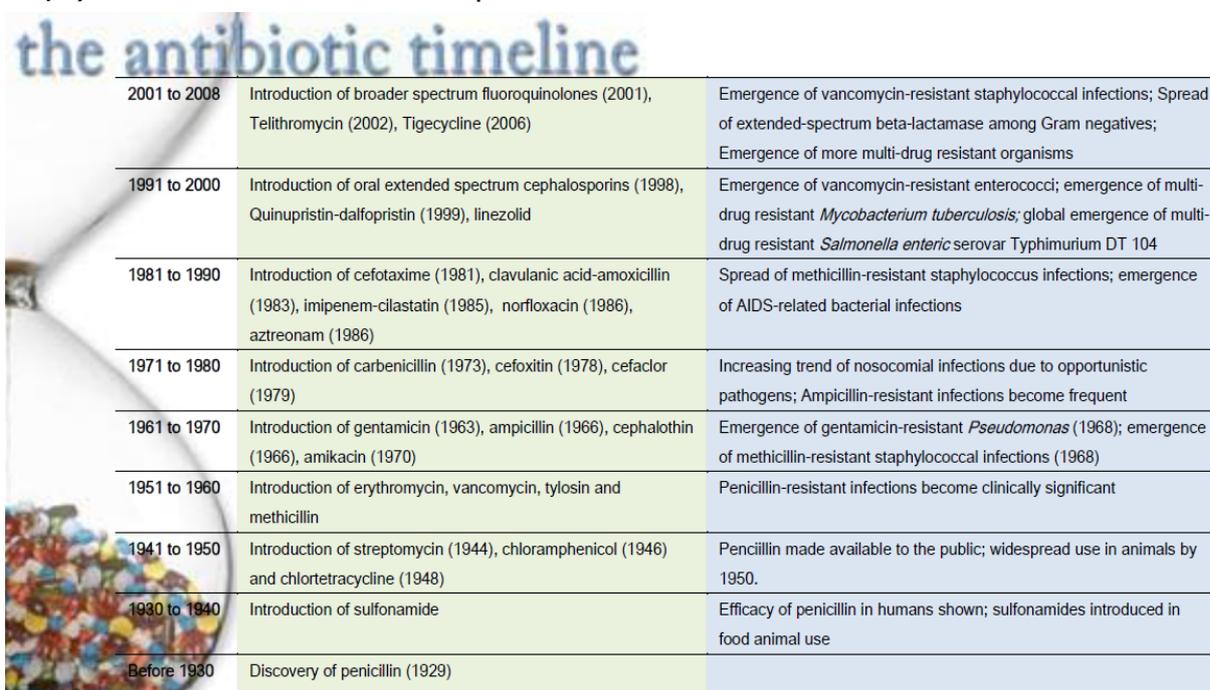
O aparecimento dos antibióticos^(18, 6)

Pasteur, nos seus trabalhos sobre fermentação e pasteurização, é o primeiro a associar microrganismos a doenças, estabelecendo assim um importante marco na compreensão da natureza humana e dos mecanismos causadores de doença.

No entanto, a primeira prova concreta de que as bactérias podem causar doenças chega da parte de Robert Koch, em 1876, associada à descoberta do *Bacillus anthracis*.

O primeiro antibiótico conhecido, a penicilina, foi descoberto por Fleming, em 1928, que estudava culturas de *Staphylococcus aureus* quando,

acidentalmente, uma das suas culturas foi contaminada. Fleming constatou que não havia crescimento bacteriano em redor do fungo contaminante. Posteriormente, descobriu que o fungo em causa pertencia ao género *Penicillium* e era responsável pela produção de uma substância com poder antimicrobiano, a penicilina. O uso terapêutico da penicilina torna-se uma realidade em 1943 e estão, desta forma, estabelecidas as bases para o grande advento dos antibióticos.



Year	Introduction of antibiotic	Emergence of resistance
2001 to 2008	Introduction of broader spectrum fluoroquinolones (2001), Telithromycin (2002), Tigecycline (2006)	Emergence of vancomycin-resistant staphylococcal infections; Spread of extended-spectrum beta-lactamase among Gram negatives; Emergence of more multi-drug resistant organisms
1991 to 2000	Introduction of oral extended spectrum cephalosporins (1998), Quinupristin-dalfopristin (1999), linezolid	Emergence of vancomycin-resistant enterococci; emergence of multi-drug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; global emergence of multi-drug resistant <i>Salmonella enteric</i> serovar Typhimurium DT 104
1981 to 1990	Introduction of cefotaxime (1981), clavulanic acid-amoxicillin (1983), imipenem-cilastatin (1985), norfloxacin (1986), aztreonam (1986)	Spread of methicillin-resistant staphylococcus infections; emergence of AIDS-related bacterial infections
1971 to 1980	Introduction of carbenicillin (1973), ceftioxin (1978), cefaclor (1979)	Increasing trend of nosocomial infections due to opportunistic pathogens; Ampicillin-resistant infections become frequent
1961 to 1970	Introduction of gentamicin (1963), ampicillin (1966), cephalothin (1966), amikacin (1970)	Emergence of gentamicin-resistant <i>Pseudomonas</i> (1968); emergence of methicillin-resistant staphylococcal infections (1968)
1951 to 1960	Introduction of erythromycin, vancomycin, tylosin and methicillin	Penicillin-resistant infections become clinically significant
1941 to 1950	Introduction of streptomycin (1944), chloramphenicol (1946) and chlortetracycline (1948)	Penicillin made available to the public; widespread use in animals by 1950.
1930 to 1940	Introduction of sulfonamide	Efficacy of penicillin in humans shown; sulfonamides introduced in food animal use
Before 1930	Discovery of penicillin (1929)	

Figura 1. Cronologia do aparecimento de antibióticos e resistências. Fonte: Michigan State University⁽¹⁸⁾

À medida que os antibióticos foram colocados no mercado, e, conseqüentemente, utilizados massivamente, foram começando a surgir casos de resistências bacterianas para esses antibióticos em particular. Com o avançar dos anos, fruto da pressão exercida pelo crescente desenvolvimento de novos antibióticos, surgem os primeiros microrganismos multirresistentes. ⁽¹⁸⁾

Famílias de antibióticos ^(14, 12)

Antibióticos que inibem a síntese de parede celular:

- *Beta-lactâmicos* (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactâmicos): inibem a síntese da parede celular pela ligação e inibição de transpeptidases (PBP);

- *Glicopeptídeos* (Teicoplanina, Vancomicina): inibem a síntese de parede de celular através da ligação ao terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano, impedindo o alongamento da molécula e a ligação cruzada.

Antibióticos que atuam na membrana plasmática:

- *Polimixinas*: interagem com a membrana externa, reduzindo a sua estabilidade e consequentemente a sua permeabilidade;

- *Daptomicina*: provoca despolarização e rápida morte celular.

Antibióticos que inibem a síntese proteica:

- *Tetraciclina*: impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 30s do ribossoma;

- *Aminoglicosídeos* (Gentamicina, amicacina, estreptomicina): impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 30s do ribossoma;

- *Macrólidos*: impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 50s do ribossoma;

- *Lincosamida* (clindamicina): impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 50s do ribossoma;

- *Estreptogaminas*: impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 50s do ribossoma;

- *Cloranfenicol*: impedem a síntese proteica por ligação à subunidade 50s do ribossoma;

- *Oxazolidinona* (linezolide): impedem a síntese proteica por ligação ao local 23s da subunidade 50s impedindo a formação do complexo de iniciação da síntese proteica.

Antibióticos que alteram a síntese de ácidos nucleicos:

- *Fluoroquinolonas*: atuam por inibição da DNA girase nas bactérias G- e da topoisomerase IV nas bactérias G+;

- *Rifampicina*: atua por inibição da RNA Polimerase.

Antibióticos que alteram o metabolismo celular:

- *Sulfonamidas*: são inibidores competitivos da di-hidropteroato sintase pois são análogos do PABA impedindo assim a sua utilização como precursor do ácido fólico;

- *Trimetoprim*: é um inibidor seletivo da dihidrofolato redutase bacteriana.

*as células mamíferas não são afetadas (antibiótico seletivo) pois só são afetadas as células que necessitam de sintetizar ácido fólico.

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Tipos de Resistência (18, 1, 19, 14)

Resistência antimicrobiana é a capacidade do microrganismo sobreviver e multiplicar-se na presença de um agente antimicrobiano que normalmente iria inibir ou matar aquele microrganismo em particular.

A resistência a antibióticos pode ser natural/intrínseca quando os microrganismos não fazem à partida parte do espectro de ação do antibiótico pois as suas características estruturais e/ou funcionais impedem a sua ação, ou adquirida, nos casos em que populações bacterianas inicialmente suscetíveis ao antibiótico deixaram de o ser.

A **resistência intrínseca** pode dever-se a:

- Ausência de afinidade do fármaco para o alvo (bactérias G⁺ resistentes a aztreonam por falta de PBP's);
- Ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico (bactérias aeróbias resistentes ao metronidazol);
- Incapacidade de penetração do fármaco na bactéria (bactérias G⁻ resistentes a vancomicina);
- Produção inata de enzimas que inativam o fármaco (*Klebsiella* resistente a ampicilina pela produção de beta-lactamases);
- Extrusão do fármaco por transporte ativo (bombas de efluxo).

Diz-se que há **resistência adquirida** quando um microrganismo em particular

consegue desenvolver a capacidade de resistir a um determinado antibiótico ao qual era inicialmente suscetível. A resistência adquirida pode resultar da mutação de genes envolvidos nos processos fisiológicos da célula e nas estruturas celulares, da transferência (aquisição) de material genético ou da combinação dos mecanismos anteriores.

A transferência horizontal de genes pode ocorrer por transdução, transformação ou combinação. A maioria dos genes que conferem resistência a antibióticos estão alojados em plasmídeos, transposões ou integrões que atuam como vetores na transferência de genes para outras bactérias.

São exemplos de resistência adquirida por mutação a resistência de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina (mutação pontual na zona de ligação da rifampicina) e a resistência de *Escherichia coli* a trimetoprim (mutação cromossomal na região codificadora da di-hidrofolato redutase).

Mecanismos de resistência adquirida por transferência horizontal de genes são observados nas resistências de *Staphylococcus aureus* a meticilina (aquisição de genes *mecA* que codifica PBP's não sensíveis aos beta-lactâmicos) e de *Enterococcus faecalis* a vancomicina (aquisição de clusters VanA e VanB que codificam enzimas que modificam

precursores do peptidoglicano diminuindo a afinidade para a vancomicina).

Os antibióticos exercem pressão seletiva nas populações bacterianas pois, ao matar as bactérias suscetíveis permitem que as bactérias resistentes ao antibiótico cresçam e se multipliquem. Os genes responsáveis pela resistência ao antibiótico são transmitidos verticalmente à descendência permitindo, assim, a disseminação das populações resistentes. Como os genes que conferem resistência não são eliminados do genoma bacteriano, este processo pode repetir-se para outros genes e assim acumular resistências a diferentes antibióticos gerando espécies multirresistentes.

Mecanismos de resistência (14, 18)

Para que sejam capazes de sobreviver na presença dos antibióticos, os microrganismos têm de conseguir impedir a realização de pelo menos um passo essencial do mecanismo de ação do antibiótico. As bactérias possuem diversas vias capazes de contrariar os mecanismos de ação dos antibióticos e estas vias podem conjugar-se para resistir ao antibiótico.

Existem quatro estratégias principais de resistência:

- Alteração da permeabilidade: o alvo da maioria dos antibióticos situa-se no interior da célula bacteriana. Normalmente são as porinas que permitem a passagem dos antibióticos através da membrana

bacteriana, então, alterando a frequência, tamanho e seletividade destes canais transportadores a bactéria reduz o *uptake* de antibiótico.

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella spp* resistentes a imipenem;
- *Vancomicina intermediate-resistant Staphylococcus aureus*;
- Várias espécies G- resistentes a aminoglicosídeos ou quinolonas.

- Efluxo de antibiótico: existem bombas de efluxo que exportam seletivamente um antibiótico específico como macrólidos, lincosamidas, estreptogaminas, e outras capazes de exportar diversos antibióticos estruturalmente e com mecanismos de ação diferentes.

- *Escherichia coli* e *Enterobacteriaceae* resistentes a tetraciclina;
- *Enterobacteriaceae* resistentes a cloranfenicol;
- Estafilococos resistentes a estreptogaminas e macrólidos;
- *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas.

- Alteração do local de ação: camuflagem ou alteração do local de ação para evitar o reconhecimento e consequentemente a ligação do antibiótico.

- *Staphylococcus* resistente a metilina e outros beta-lactâmicos (alteração ou

aquisição de PBP's diferentes com menor afinidade);

- *Enterococcus* resistente a vancomicina (alteração dos precursores da parede celular);
- *Mycobacterium* resistente a estreptomicina (alteração da porção 16s do rRNA).

- Inativação por modificação ou degradação: consiste na destruição da componente ativa do antibiótico.

- *Enterobacteriaceae* resistente a cloranfenicol (acetilação);
- Bactérias resistentes a aminoglicosídeos (fosforilação, adenilação e acetilação).

RESULTADOS

No ano de 2013 foram isolados e identificados, no serviço de Patologia Clínica do HDFS,EPE, um total de 1864 microrganismos.

A bactéria isolada com maior frequência foi a *E.coli*, representando aproximadamente 41,2% do total de microrganismos isolados. Seguidamente os microrganismos mais frequentes foram: *S. aureus*, com 10,7%; *K. pneumoniae*, com 7,6%; e *P. aeruginosa*, com 6,7% dos isolados. [Figura 2]

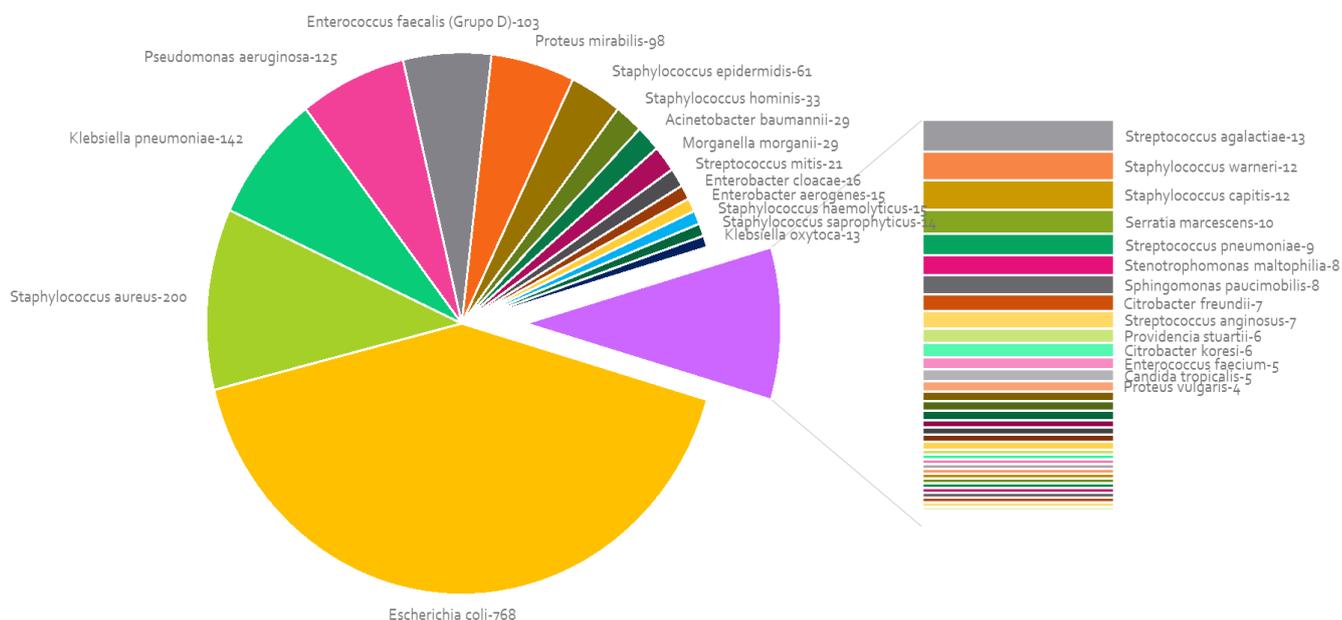


Figura 2. Frequência de microrganismos isolados e identificados no HDFS,EPE em 2013.

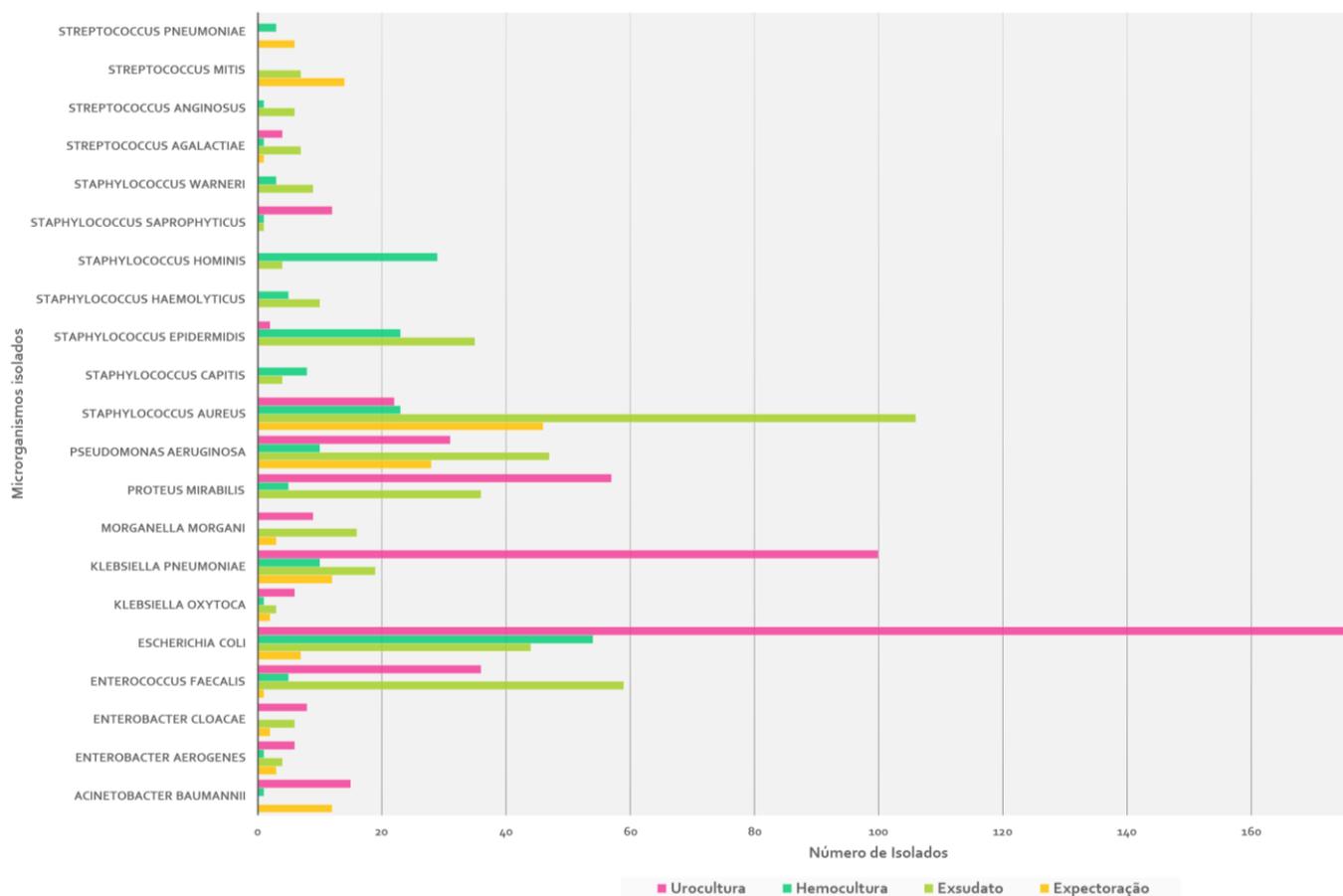


Figura 3. Distribuição dos microrganismos isolados por produto.

A identificação de microrganismos pode fazer-se a partir de amostras de diferentes meios, sendo os mais comuns: urocultura, hemocultura, exsudatos e expectoração.

Nas análises feitas a amostras de urina, a bactéria isolada com maior frequência foi a *Escherichia coli* (660 isolados), sendo, desta forma, o microrganismo maioritariamente responsável pelas infeções do trato urinário. Seguidamente, os microrganismos mais frequentes nas uroculturas foram *Klebsiella pneumoniae* (100 isolados) e *Proteus mirabilis* (57 isolados).

Relativamente à hemocultura, as bactérias identificadas com maior

frequência foram: *Escherichia coli* (54 isolados), *Staphylococcus hominis* (29 isolados), *Staphylococcus aureus* (23 isolados) e *Staphylococcus epidermidis* (23 isolados).

Nos exsudatos analisados, as bactérias mais frequentes foram: *Staphylococcus aureus* (106 isolados), *Enterococcus faecalis* (59 isolados) e *Pseudomonas aeruginosa* (47 isolados).

Por fim, nas amostras de expectoração analisadas as bactérias mais frequentes foram: *Staphylococcus aureus* (46 isolados), *Pseudomonas aeruginosa* (28 isolados) e *Streptococcus mitis* (14 isolados).

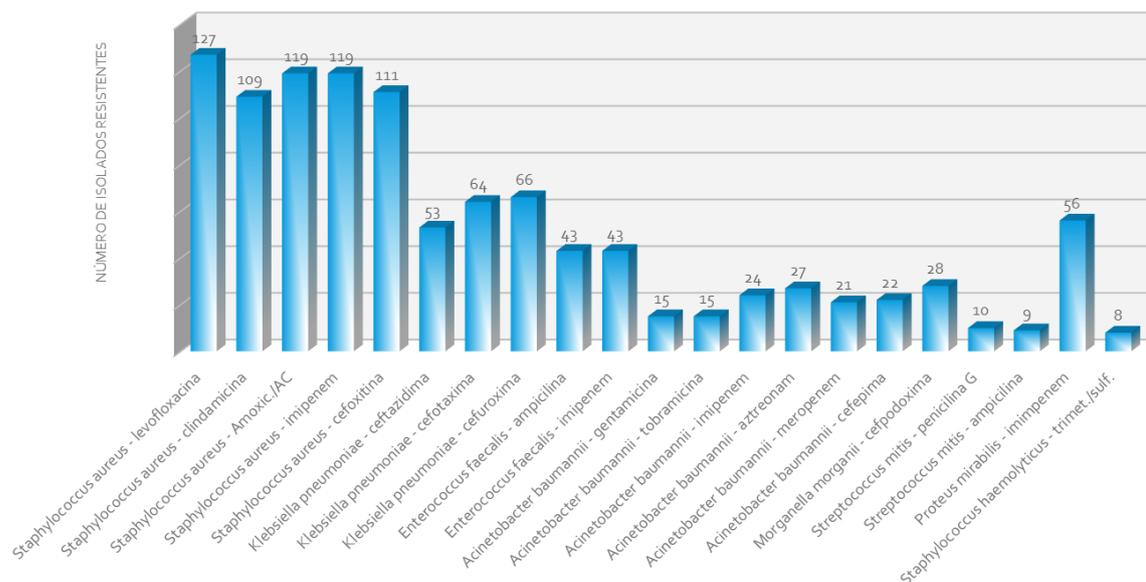


Figura 4. Resistências bacterianas registradas no HDFF,EPE durante o ano de 2013.

As resistências bacterianas mais frequentes registradas no HDFF no ano de 2013 foram as resistências dos isolados de *S. aureus* a levofloxacina, amoxicilina/ácido clavulânico, imipenem, ceftoxitina e clindamicina.

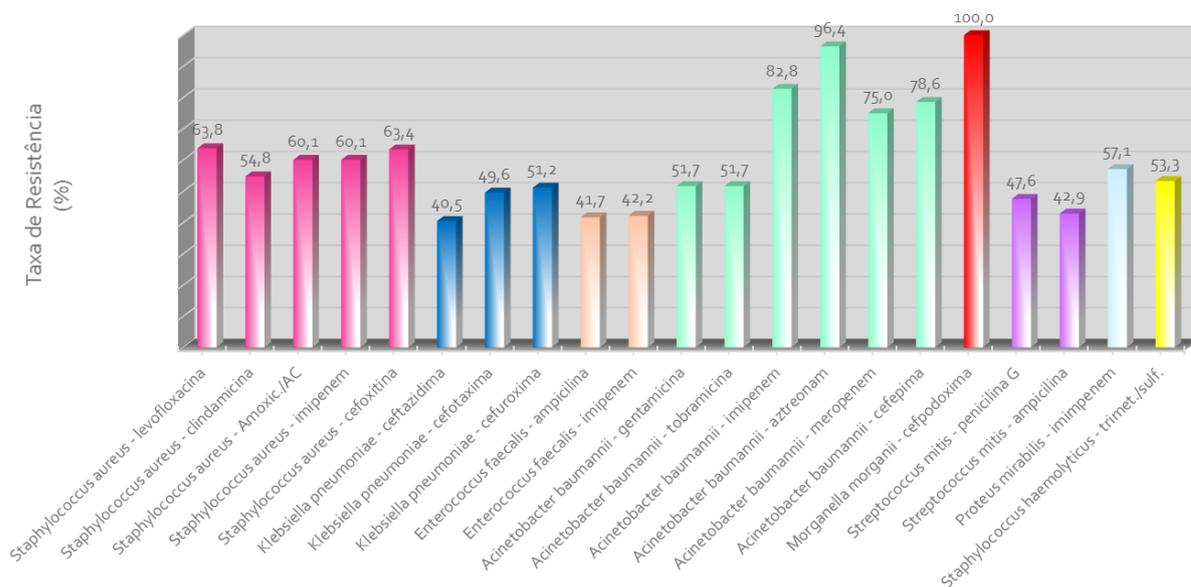


Figura 5. Taxa de resistência a antibióticos por espécie de microrganismo.

As taxas de resistências mais elevadas que se verificaram no HDFF, no ano de 2013, foram a resistência de *M. morganii* a ceftodoxima, seguida das resistências de *A. baumannii* a aztreonam, imipenem, cefepima e meropenem.

DISCUSSÃO

De um modo geral, os resultados obtidos no HDFS relativos ao ano de 2013, estão de acordo com as previsões da DGS⁽⁷⁾, com base nos dados obtidos até ao ano de 2011, dos *Annual Reports* da ECDC relativos a 2010⁽⁹⁾ e a 2011⁽¹⁰⁾.

A comunidade científica identificou um grupo de resistências bacterianas ao qual se deve dar atenção prioritária e definiu-o como *ESKAPE*, sendo que cada letra representa o nome de um microrganismo pertencente ao grupo. Assim sendo, devem ser prioritariamente identificados os seguintes microrganismos: *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Klebsiella* produtora de betalactamases de espectro alargado, *Acinetobacter* resistente ao imipenem, *Pseudomonas* resistente ao imipenem e *Enterobacter* resistente às cefalosporinas de terceira geração. ⁽⁷⁾

Pela relevância que assumem a nível europeu a DGS monitoriza mais detalhadamente:

- *Staphylococcus aureus* resistente a **meticilina**

Portugal era já em 2010 o país europeu com maior taxa de MRSA. A tendência de aumento da população resistente um pouco por toda a Europa despertou a atenção das entidades responsáveis pelo Controlo da Infecção e Prevenção de

Resistências e foram nos últimos anos adotadas medidas no sentido de diminuir estes valores. A maioria dos países europeus conseguiu estabilizar ou mesmo diminuir as taxas de MRSA isolados.

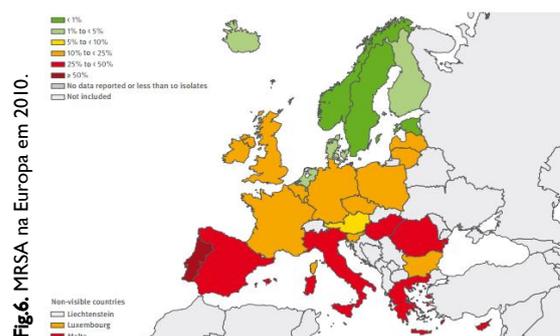


Fig.6. MRSA na Europa em 2010.

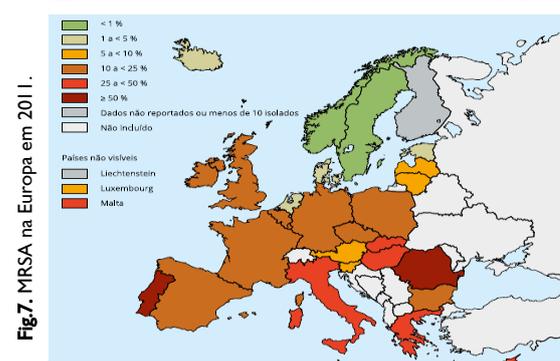


Fig.7. MRSA na Europa em 2011.

MRSA NO HDFS:

Verificou-se uma diminuição significativa da taxa de resistência de *Staphylococcus aureus* a meticilina. Em 2010 a taxa de resistência era de, aproximadamente, 85%, enquanto os dados obtidos relativamente ao ano de 2013 apontam para uma taxa de resistência de 59% [40,9% em isolados invasivos].

• *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração

O aumento da taxa de resistência de *Klebsiella pneumoniae* tem vindo a ganhar importância um pouco por todo o mundo. Até 2010 as taxas de resistência a cefalosporinas de 3ª geração continuavam a aumentar por toda a Europa, sendo que em Portugal era de 15,8% e 35,4% em 2011.

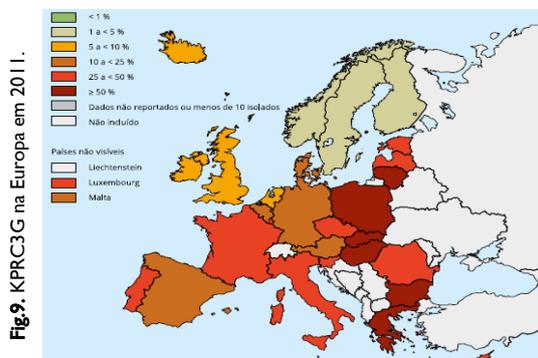
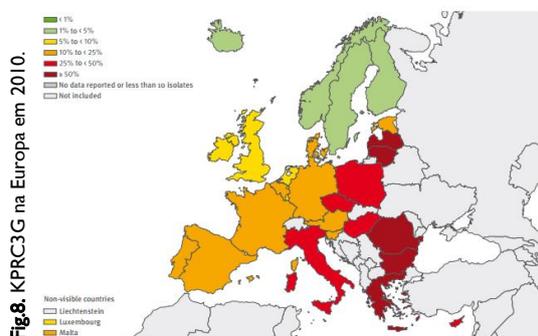


Fig.9. KPRC3G na Europa em 2011.

KLEBSIELLA RESISTENTE A CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO NO HDFS:

A taxa de resistência registada em 2010 foi de 48,5%, valor bastante superior ao proposto pela ECDC. Em 2013 a taxa de resistência registada foi de aproximadamente 46,23% [50% em isolados invasivos].

• *Escherichia coli* resistente a Cefalosporinas de 3ª geração

Por ser a bactéria mais comumente isolada, a *Escherichia coli* requer especial atenção na sua avaliação. Verifica-se uma tendência de aumento da taxa de resistência a cefalosporinas de 3ª geração pois em 2010 o valor da taxa de resistência em Portugal, apurado pela ECDC, foi de 6,6% frente aos 11,3% de 2011.

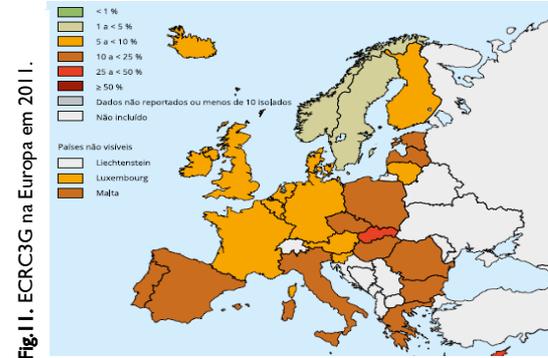


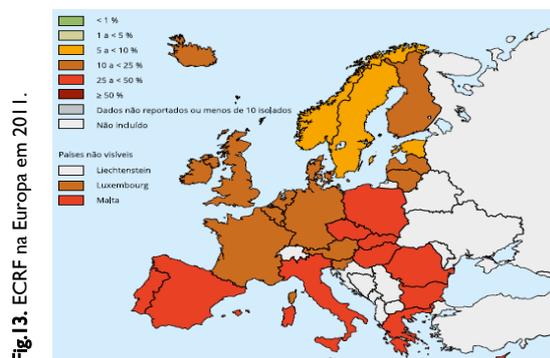
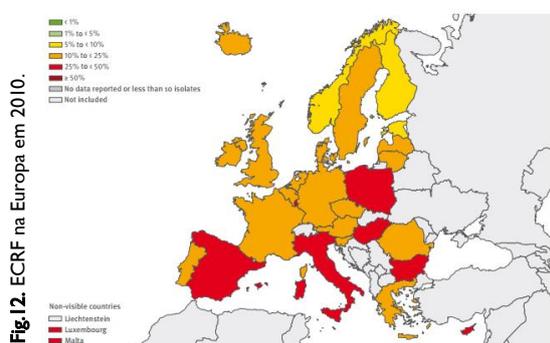
Fig.11. ECR3G na Europa em 2011.

E. Coli RESISTENTE A CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO NO HDFS:

A tendência de evolução da taxa de resistência segue a mesma previsão da ECDC uma vez que, em 2010, se registou uma taxa de resistência na ordem dos 9% e, em 2013, a taxa de resistência foi de 12,83% [30% em isolados invasivos].

• *Escherichia coli* resistente a Fluoroquinolonas

Segundo os resultados apurados pela ECDC, a taxa de resistência as fluoroquinolonas em Portugal aumentou, de 2010 para 2011, de 23,8 para 27,2%.

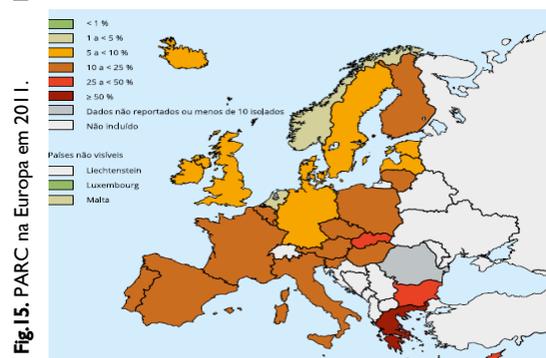
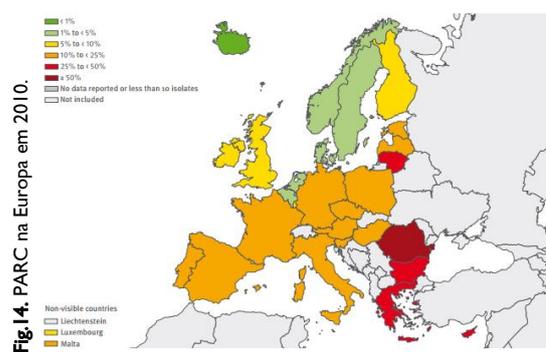


E. Coli RESISTENTE A FLUOROQUINOLONAS NO HDFF:

Registou-se um aumento da taxa de resistência de *E. coli* a fluoroquinolonas de 31,5% (em 2010) para 34% (em 2013) [47,7% em isolados invasivos]. Embora o aumento não tenha sido muito significativo, note-se que já em 2010 se registaram taxas de resistência superiores à média nacional.

• *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes

Segundo dados da ECDC, a taxa de resistência a carbapenemes sofreu um aumento pouco significativo de 2010 para 2011, o que sugere uma situação relativamente estável e controlável.



PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESISTENTE A CARBAPENEMES NO HDFF:

Em 2010 a taxa de resistência a carbapenemes pelos isolados de *P. aeruginosa* era de 16,5%, valor bastante próximo da média nacional definida pela ECDC. Em 2013, verifica-se um aumento significativo desta taxa de resistência para 24% [5% em isolados invasivos].

QUADRO RESUMO	PORTUGAL		HDFE,EPE	
	ECDC 2010	ECDC 2011	2010	2013
MRSA	52,20%	54,60%	78,00%	59%
Klebsiella pneumoniae resistente a cef.3ªG	15,80%	35,40%	48,50%	46,23%
E.coli resistente a cef.3ªG	6,60%	11,30%	9,00%	12,83%
E.coli resistente a FQ	23,80%	27,20%	31,50%	34%
Pseudomonas aeruginosa resistente a carbap.	16,30%	19,80%	16,50%	24%

Quadro 2. Comparação das taxas de resistência do HDFE,EPE em 2010 e 2013 com os dados estimados pela DGS para o país em 2010 e 2011.

Além dos casos supracitados de resistências bacterianas que assumem particular importância, não apenas a nível nacional mas no contexto europeu, verificaram-se ainda, no HDFE, casos de microrganismos que, por apresentarem taxas de resistência significativas aos antibióticos de 1ª e/ou 2ª linha testados [Quadro 3], requerem especial atenção aquando da seleção do antibiótico.

Nos últimos anos assistiu-se a um decréscimo da síntese e desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos, o que,

a par do aumento das taxas de resistência bacterianas, leva a um período crítico para a terapêutica antimicrobiana, outrora tida como milagrosa, que se vê agora impotente face a infeções por microrganismos resistentes. Se, por um lado, a demarcada taxa de resistência a antibióticos incita à prescrição de antibióticos de largo espectro, com vista a minimizar o risco de ineficácia terapêutica, por outro lado esta ‘política’ de prescrição aumenta a pressão antibiótica favorecendo o desenvolvimento de novas resistências. (7)

	1ª Linha	2ª Linha
<i>Acinetobacter baumannii</i>	S < 50% para todos AB	S < 85% para todos AB
<i>Escherichia coli</i>	S < 85% para todos AB	S < 85% para todos AB exceto imipenem e nitrofurantoína
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S < 85% para todos AB	S < 85% para todos AB exceto ceftoxitina
<i>Morganella morganii</i>	S < 85% para todos AB	S < 85% para todos AB exceto meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S < 85% para todos AB	
<i>Streptococcus mitis</i>	S < 85% para todos AB	

Quadro 3. Perfil de sensibilidade dos microrganismos *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. aeruginosa* e *S. mitis* aos antibióticos de 1ª e 2ª linha.

A má utilização de antibióticos continua a ser tida em consideração como a principal causa do aumento das resistências em todo o mundo uma vez que as taxas de resistência mais elevadas parecem surgir nos países que consomem mais antibióticos, reforçando a hipótese de que o consumo promove a resistência⁽⁶⁾.

Confrontando os consumos de antibióticos no HDFF em 2013 [Figura 18] com as taxas de resistência calculadas para os isolados identificados no mesmo ano [Figura 5], podemos constatar que, também no HDFF, os consumos mais elevados (carbapenemes e fluoroquinolonas) estão associados a taxas de resistência mais elevadas.

A OMS estima que aproximadamente metade das prescrições de antibióticos sejam desnecessárias uma vez que são feitas

num regime empírico, logo, pouco fundamentado.

Estudos realizados envolvendo Portugal refletem a tendência para a prescrição empírica de antibióticos culminando na sobreutilização destes, principalmente em infeções respiratórias⁽⁶⁾.

É importante realçar também a necessidade de delimitar e respeitar as recomendações da profilaxia com antimicrobianos nas 24h que antecedem procedimentos invasivos, pois muitas vezes este período de tempo é ultrapassado.

Inúmeras medidas e recomendações tem sido adotadas no sentido da consciencialização para a redução do consumo de antimicrobianos e para o seu uso adequado, apenas quando estritamente necessário.

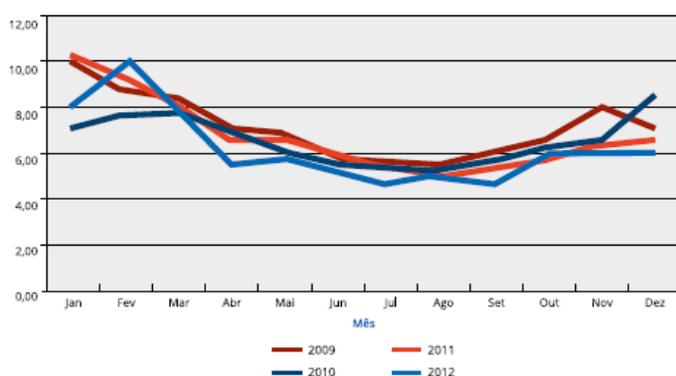


Figura 16. Consumo de antibacterianos na comunidade, em DDD por 1000 habitantes por dia, em Portugal Continental (2009-2012).
Fonte: DGS ⁽⁷⁾

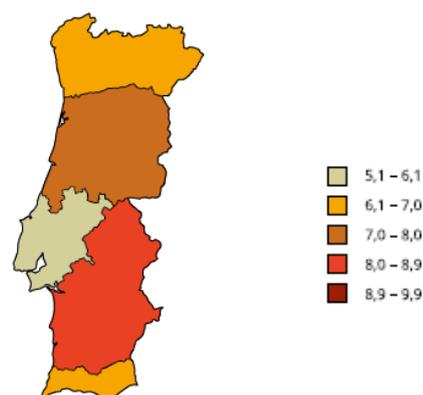


Figura 17. Consumo de antibacterianos na comunidade, em DDD por 1000 habitantes por dia, em Portugal Continental, por ARS (2012). Fonte: DGS ⁽⁷⁾

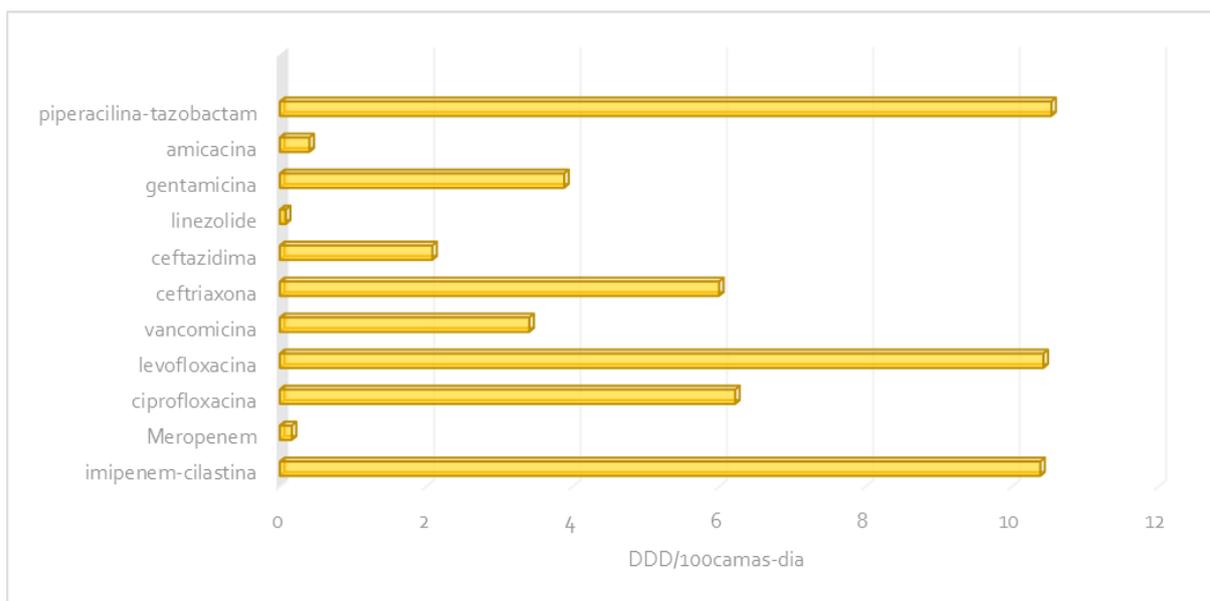


Figura 18. Consumo de antibacterianos intravenosos, no HDFF, durante o ano de 2013, em DDD/100camas-dia.

Em Portugal, verifica-se já uma tendência de decréscimo do consumo de antibióticos, entre os anos de 2009 e 2012, observando-se picos de consumo sazonais com decréscimo do consumo ao longo do ano [Figura 16]. No entanto, encontram-se assimetrias geográficas de consumo significativas: menor na ARS LVT e maior na ARS Alentejo [Figura 17].

CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho conclui-se que o problema das resistências bacterianas não pode ser subvalorizado pois é uma ameaça real e crescente à saúde pública.

No HDFF, no ano de 2013, verificou-se uma diminuição significativa da taxa de resistência do *S. aureus* a meticilina, relativamente a 2010, enquanto as taxas de resistência da *E. coli*, *K. pneumoniae* e

P. aeruginosa têm vindo a aumentar desde 2010. Estes dados estão, de uma forma geral, em consonância com o contexto europeu.

Portugal é um dos países europeus com taxas de resistência bacteriana mais elevadas e com tendências preocupantes de crescimento, conforme os dados de vigilância epidemiológica da EARS-Net.

O uso desmedido e incoerente de antibióticos é um dos principais fatores desencadeantes destas taxas de resistência acima da média europeia, uma vez que Portugal é dos países europeus com consumos de antimicrobianos mais elevados.

Nos últimos anos as entidades competentes têm elaborado e posto em prática normas e recomendações que regulam a prescrição e administração de

antibióticos por forma a controlar o aparecimento de espécies resistentes e multirresistentes.

Em Portugal, as estratégias para combater o problema de emergência e propagação da resistência aos antibióticos estão a cargo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) através do Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobiano (LNR/RA). Neste sentido, elaborou uma proposta de recomendação, “Uso Prudente de Agentes Antimicrobianos na Medicina Humana” com o intuito de sensibilizar tanto os prescritores como a sociedade para a correta utilização de antibióticos.

Desde 2001 que também a União Europeia publica recomendações a adotar pelos estados membro no sentido da criação de sistemas de vigilância epidemiológica, prevenção da infeção, otimização do uso dos antibióticos, investigação e desenvolvimento de novos fármacos, bem como a necessidade da cooperação internacional.

A nível internacional a *World Health Organization* (WHO) desenvolveu esforços no mesmo sentido e delineou

estratégias que visam modelar as atitudes da sociedade, profissionais de saúde, hospitais e veterinários quanto à utilização de antimicrobianos.

A prevenção e controle da multirresistência bacteriana passa essencialmente pela educação, quer da população, quer dos prescritores bem como das entidades governamentais, vigilância apertada dos perfis de suscetibilidade bacteriana e regulamentação rígida e fundamentada do uso de antibióticos.

Espalhadas um pouco por todo o mundo existem redes de vigilância epidemiológica cujo trabalho se baseia na recolha de dados relativos a padrões de suscetibilidade bacteriana de acordo com a respetiva região espacial e temporal por forma a basear e fundamentar recomendações e decisões terapêuticas.

A vigilância epidemiológica assume-se como uma ferramenta essencial no controle das resistências bacterianas por fornecer meios que descrevem adequadamente a realidade do problema, sintetizando os dados e permitindo o planeamento adequado da estratégia de combate ao problema.

REFERÊNCIAS

1. ALEKSHUN, Michael N.; and LEVY, Stuart B. (March 2007). **Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance**. In: Cell 128. Elsevier Inc; 2007.
2. Anvisa (2007). **Resistência Microbiana**. [Acedido em: 10/03/2014] Disponível na Internet: http://www.anvisa.gov.br/servicos/ude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.htm
3. Anvisa (2007). **Resistência Microbiana**. [Acedido em: 10/03/2014] Disponível na Internet: http://www.anvisa.gov.br/servicos/ude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/pop_mecanismo.htm
4. CUNHA, B., MD, MACP (2013). **Antibiotic Essentials**. 12ª Ed. Jones & Barlett Learning. ISBN-13: 978-1-284-02798-3
5. CDDEP (2009). **The Center for disease Dynamics and policy - Resistance map**. [Acedido em: 3/03/2014] Disponível na Internet: <http://www.cddep.org/map>
6. DIAS, M.; and MONTEIRO, M. (2010). **Antibióticos e Resistência Bacteriana: Velhas Questões e Novos Desafios**. In *Cadernos de Otorrinolaringologia*. Circulo Médico – Comunicação e Design.
7. Direcção-Geral da Saúde. **PORTUGAL- Controlo da Infecção e Resistência aos Antimicrobianos em números-2013**. Lisboa: DGS, 2013
8. ECDPC, Europe Centre for Disease Prevention and Control (2011). **Antimicrobial Resistance** [Acedido em: 10/03/2014] Disponível na Internet: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/Pages/index.aspx>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial Resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the EARS-Net**. Stockholm: ECDC; 2011
10. European Centre for Disease Prevention and Control. **Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data**. Stockholm: ECDC; 2013.
11. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): **Outpatient antibiotic use in Europe**. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 58: 401–407. [Acedido em: 3/03/2014] Disponível na Internet: <http://jac.oxfordjournals.org/content/58/2/401.full.pdf+html?sid=58795196-afe1-45a1-ab0e-989a679f293b>
12. Goodman & Gilman's. **Manual of pharmacology and Therapeutics**. 11ª Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. ISBN: 0-07-142280-3
13. INFARMED (2013). **Prontuário Terapêutico II**. Lisboa: Infarmed, Ministério da Saúde. ISBN: 978-989-8369-11-6
14. KATZUNG, B.; MASTERS, S.; and TREVOR, A (2012). **Section VIII: CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS**. In *Basic and Clinical Pharmacology*. 12ª Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. ISBN: 978-0-07-176402-5. 789-838.

15. LIVERMORE, David M. (2003). **Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology and Impact.** In *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36(Suppl 1):S11–23. [Acedido em: 3/03/2014] Disponível na Internet: <http://cid.oxfordjournals.org>
16. MARTINEZ, Josel; and BANQUERO, Fernando (December 2009). **Antibiotics and the evolution of Antibiotic Resistance.** In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
17. Mayer, G. (2010). **Genetic Exchange.** In *Microbiology and Immunology On-line*. [Acedido em: 3/03/2014] Disponível na Internet: <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/genetic%20ex.htm>
18. Michigan State University. (2011). **Molecular mechanisms of resistance.** In *Antimicrobial resistance learning site*. [Acedido em: 5/03/2014] Disponível na Internet: <http://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/molecular-basis-for-antimicrobial-resistance>
19. TENOVER, F. (2006). **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria.** In *The American Journal of Medicine*, Vol 119 (6A) S3-S9.
20. (March 2002) **The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe.** In *Emerging Infectious Diseases* Vol. 8, No. 3: 278-282
21. Todar, K. (s.d.). **Bacterial Resistance to Antibiotics.** In *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. [Acedido em: 5/03/2014] Disponível na Internet: http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial_3.html
22. WHO (2001). **WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.** [Acedido em: 13/03/2014] Disponível na Internet: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_strat.pdf