



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Manaia Morgado

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Causas e consequências da resistência aos antibióticos”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Isabel Maria Duarte Coelho da Cunha Martins e da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Manaia Morgado

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Causas e consequências da resistência aos antibióticos”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Isabel Maria Duarte Coelho da Cunha Martins e da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2020

Eu, Ana Margarida Manaia Morgado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015234868, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Causas e consequências da resistência aos antibióticos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 24 de junho de 2020.

Ana Margarida Manaia Morgado  
(Ana Margarida Manaia Morgado)

## **Agradecimentos**

O presente documento representa o culminar de um percurso académico de muito estudo, trabalho e dedicação. Foram cinco anos que muito contribuíram para a minha realização a nível pessoal e profissional e nos quais adquiri conhecimentos e experiências que certamente levarei para a vida. Quero deixar o meu profundo e sincero agradecimento:

À minha orientadora, Professora Doutora Sara Domingues, por toda a disponibilidade, ajuda e sugestões para a realização desta monografia.

À Doutora Isabel Martins, Diretora Técnica, e a toda a equipa da Farmácia Moderna de Arganil (Doutora Isabel Almeida, Fernanda Mota, João Duarte, Salomé Santos, Sandra Pereira e Cristina Fernandes) pela oportunidade de realização do estágio curricular, simpatia, disponibilidade para esclarecer as minhas dúvidas e por todos os conhecimentos transmitidos. Agradeço ainda à equipa da Farmácia Tilcor (Doutora Cristina Fonseca, Anabela Gouveia e Fernando Santos), pertencente ao mesmo grupo da Farmácia Moderna.

À minha família, especialmente aos meus pais, Paula e José Morgado, por me terem ajudado a alcançar este objetivo, por todo o apoio que sempre me deram e por acreditarem em mim... sem eles nada disto teria sido possível.

Ao Rodrigo, pela motivação que me transmite e por sempre me encorajar a dar o meu melhor e a alcançar os meus sonhos.

À minha “família de praxe”, pela forma como me integrou na cidade de Coimbra e na vida académica.

Às minhas colegas de casa e amigos, pela boa disposição e momentos inesquecíveis vividos ao longo destes cinco anos.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que me acompanharam neste percurso.

Muito obrigada a todos!

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia Moderna

Abreviaturas.....	2
Resumo .....	3
Abstract .....	3
Introdução.....	4
1. O papel do farmacêutico e da farmácia comunitária.....	5
2. A Farmácia Moderna .....	5
3. Análise SWOT do estágio.....	7
3.1. Forças .....	7
3.1.1. Equipa técnica da farmácia.....	7
3.1.2. Heterogeneidade de utentes e atendimentos.....	8
3.1.3. Sistema Informático .....	8
3.1.4. Grande variedade de tarefas realizadas.....	9
3.1.5. Interesse demonstrado em aprender e melhorar.....	13
3.1.6. O facto de ser a única estagiária na farmácia.....	13
3.1.7. Formação adquirida no MICF .....	14
3.2. Fraquezas .....	14
3.2.1. Alguma insegurança na realização de atendimentos.....	14
3.2.2. Receio de falhar .....	15
3.2.3. Aconselhamento em puericultura .....	15
3.3. Oportunidades .....	16
3.3.1. Dinamização da farmácia .....	16
3.3.2. Aperfeiçoamento da língua inglesa .....	16
3.3.3. Participação em formações .....	17
3.3.4. O facto de ter realizado estágios extracurriculares em farmácia comunitária previamente .....	17
3.4. Ameaças.....	18
3.4.1. Horários de grande afluência e pressão por parte dos utentes .....	18
3.4.2. Medicamentos rateados/ esgotados .....	18
3.4.3. Existência de diferentes regimes de comparticipação.....	19
3.4.4. Pandemia pelo novo Coronavírus .....	20
4. Casos Práticos.....	20

Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas.....	24
ANEXOS .....	26

## **Parte II – Monografia**

### **Causas e consequências da resistência aos antibióticos**

Abreviaturas.....	31
Resumo .....	32
Abstract .....	33
Introdução.....	34
I. Antibióticos .....	35
I.1. Noções gerais.....	35
I.2. Mecanismos de ação dos antibióticos .....	35
I.2.1. Antibióticos que atuam na síntese da parede celular.....	35
I.2.2. Antibióticos que atuam sobre a estrutura e função da membrana celular .....	36
I.2.3. Antibióticos que atuam na síntese proteica .....	36
I.2.4. Antibióticos que atuam na síntese de ácidos nucleicos.....	37
I.2.5. Antibióticos que interferem no metabolismo do ácido fólico .....	37
I.3. Mecanismos de resistência bacteriana .....	38
I.3.1. Diminuição da entrada ou aumento do efluxo do antibiótico .....	38
I.3.2. Inativação dos antibióticos por hidrólise ou modificação enzimática.....	39
I.3.3. Alteração dos alvos dos antibióticos .....	40
2. Causas do aumento da resistência aos antibióticos .....	40
2.1. Atividade antropogénica.....	41
2.1.1. Automedicação com antibióticos .....	41
2.1.2. Prescrição inadequada de antibióticos.....	42
2.1.3. Viagens internacionais .....	42
2.1.4. Deficiente higiene das mãos.....	43
2.1.5. Promoção do crescimento na produção animal.....	44
2.1.6. Contaminação ambiental .....	44
2.2. Genética bacteriana.....	45
2.2.1. Mutações .....	45
2.2.2. Transferência de genes.....	46
3. Consequências da resistência aos antibióticos .....	48

3.1. Crescente prevalência e incidência de infeções por bactérias multirresistentes .....	48
3.2. Impedimento à realização de alguns procedimentos médicos.....	49
3.3. Impactos no microbioma .....	49
3.4. Consequências na saúde animal e produção de alimentos.....	50
3.5. Impacto económico.....	50
4. Estratégias para reverter a resistência aos antibióticos .....	51
4.1. Médico.....	52
4.1.1. Otimizar o processo de prescrição .....	53
4.1.2. Otimizar a dose de antibiótico.....	53
4.1.3. Estratégias de comunicação com o doente .....	53
4.1.4. Sistemas de apoio à decisão clínica .....	53
4.2. Farmacêutico.....	54
4.2.1. Ajudar a melhorar a prescrição de antibióticos .....	54
4.2.2. Monitorização do uso de antibióticos .....	55
4.2.3. Contribuir para a prevenção de infeções .....	55
4.2.4. Apoio e aconselhamento ao utente .....	55
4.2.5. Desenvolvimento de programas educacionais.....	55
4.3. Comunidade em geral.....	56
4.3.1. Melhorar o uso de antibióticos e prevenir infeções.....	56
4.3.2. Cuidados na criação de animais .....	56
5. Descoberta de novos antibióticos.....	57
Conclusão.....	58
Referências Bibliográficas .....	59
ANEXOS .....	66

## Índice de Figuras

### Parte I – Relatório de Estágio

Figura 1 – Resumo da análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária.....	7
Figura 2 – Modelo de receita manual .....	27
Figura 3 – Modelo de receita eletrónica.....	28
Figura 4 – Campanhas de produtos cosméticos (Fotografias: Ana Morgado) .....	29
Figura 5 – Campanha “Nasomar” na Farmácia Moderna (Fotografia: Ana Morgado).....	29
Figura 6 – Campanhas de produtos à base de óleos essenciais (Fotografia: Ana Morgado) ...	29

### Parte II – Monografia

Figura 1 – Alvos dos antibióticos nas bactérias .....	35
Figura 2 – Mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos .....	38
Figura 3 – Representação esquemática do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos .....	41
Figura 4 – Taxa de colonização de bactérias resistentes a antibióticos detetadas por 1000 viajantes saudáveis .....	43
Figura 5 – Ativação da Isoniazida pela catalase-peroxidase (katG).....	46
Figura 6 – Mecanismos de transferência horizontal de genes. ....	47
Figura 7 – Exemplos de intervenientes e ações em Antimicrobial Stewardship .....	52
Figura 8 – Estrutura de peptidoglicano nas bactérias Gram-negativas .....	68
Figura 9 – Estrutura de peptidoglicano nas bactérias Gram-positivas .....	68

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Alguns antibióticos e espectros de ação .....	67
Tabela 2 – Investigação e desenvolvimento de novos antibióticos, atualmente, em algumas empresas farmacêuticas mundiais .....	69



# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

### FARMÁCIA MODERNA



*Fotografia do exterior da Farmácia Moderna*

*Ana Morgado*

## Abreviaturas

<b>APA</b>	Agência Portuguesa do Ambiente
<b>COVID-19</b>	Doença por Coronavírus 2019
<b>DGS</b>	Direção-Geral de Saúde
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>HDL</b>	Do inglês, <i>High Density Lipoprotein</i>
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
<b>LDL</b>	Do inglês, <i>Low Density Lipoprotein</i>
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>SARS-CoV-2</b>	Do inglês, <i>Severe Respiratory Acute Syndrome</i>
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	Do inglês, <i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>VALORMED</b>	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

## **Resumo**

Este relatório de estágio descreve as atividades realizadas durante o estágio curricular em farmácia comunitária (Farmácia Moderna – Arganil) sob a forma de uma análise SWOT (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças). No final, são ainda descritos alguns casos práticos de aconselhamento na farmácia. O meu estágio curricular decorreu entre 6 de janeiro de 2020 e 19 de junho de 2020.

**Palavras-chave:** Farmácia Moderna; Análise SWOT

## **Abstract**

This internship report describes activities carried out during the internship in community pharmacy (Farmácia Moderna – Arganil) in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats). In the end of this report, there are still some practical cases of counseling in the pharmacy. My curricular internship took place between January 6, 2020 and June 19, 2020.

**Keywords:** Farmácia Moderna; SWOT analysis

## Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) envolve uma componente curricular, com a frequência obrigatória de unidades curriculares durante 4 anos letivos (e, ainda, o primeiro semestre do 5.º ano) e, posteriormente, a realização de um estágio, no qual o estudante contacta com a realidade profissional, através de supervisão tutorial.<sup>1</sup>

Para a realização deste estágio, escolhi a Farmácia Moderna, localizada na vila de Arganil, uma vez que tive uma experiência muito positiva na realização de um estágio extracurricular nesta farmácia. A sua localização, a simpatia e acolhimento por parte da equipa de trabalho e a confiança por parte dos utentes nesta farmácia foram os principais fatores que me levaram a escolher este local para estágio. O meu estágio na Farmácia Moderna decorreu entre 6 de janeiro de 2020 e 19 de junho de 2020, sob a orientação da Doutora Isabel Martins.

Com a realização do estágio curricular em farmácia comunitária, é dada a possibilidade ao estudante de, entre outros aspetos, conhecer a gestão e a organização de uma farmácia comunitária, contactar com os diferentes tipos de utentes, realizando indicação farmacêutica e dispensa de medicação<sup>1</sup> e, assim, formar profissionais mais preparados e competentes, aptos a resolver diferentes tipos de problemas em contexto profissional e a poder ajudar a melhorar a qualidade de vida dos utentes, visto que a farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro local a que estes recorrem para os esclarecimentos relativos aos seus problemas de saúde. Os utentes reconhecem na farmácia comunitária confiança, proximidade e competência profissional.<sup>2</sup>

Este relatório de estágio apresenta uma reflexão e descrição críticas do estágio realizado na Farmácia Moderna, através de uma análise de Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) (SWOT), que engloba a análise do ambiente interno (Forças e Fraquezas) do estágio e do ambiente externo (Oportunidades e Ameaças) ao estágio.<sup>3</sup> No final deste relatório, apresento ainda alguns casos práticos com os quais pude contactar durante o estágio.

## **I. O papel do farmacêutico e da farmácia comunitária**

A profissão farmacêutica existe em Portugal desde o ano de 1449, mas nessa época os farmacêuticos designavam-se “boticários” e realizavam sobretudo a preparação de medicamentos e substâncias medicamentosas. No entanto, com o passar dos anos, o farmacêutico começou progressivamente a ter uma postura mais ativa e próxima dos cidadãos e o seu papel na saúde pública tem-se tornado muito importante nas últimas décadas. O farmacêutico recebe uma formação que lhe permite exercer múltiplas tarefas na sociedade.<sup>2</sup> Além da dispensa de medicamentos, os farmacêuticos devem assegurar que os utentes retirem o máximo benefício da sua terapêutica, promovendo um tratamento com segurança, efetividade e qualidade, e devem ainda aconselhar os utentes a usar os medicamentos de forma racional e responsável. Além disso devem, ao longo da sua carreira profissional, desenvolver continuamente os seus conhecimentos e manter-se informados.<sup>4</sup>

A farmácia comunitária é um espaço no qual se realizam atividades direcionadas não só para o medicamento, tais como a preparação, o armazenamento, a conservação e distribuição (tendo com objetivo garantir condições de segurança e qualidade dos medicamentos dispensados), mas também atividades centradas no utente, como a dispensa, o aconselhamento e a farmacovigilância (tendo como finalidade promover a saúde pública).<sup>5</sup> É importante notar que em alguns locais do território nacional, a farmácia é o local de prestação de cuidados de saúde de maior proximidade dos utentes, e pode evitar eventuais deslocações destes a serviços de saúde, através de aconselhamento farmacêutico.<sup>2</sup>

## **2. A Farmácia Moderna**

A Farmácia Moderna localiza-se na Rua Oliveira Matos, no centro da vila de Arganil. Nas suas proximidades, situa-se uma zona habitacional, a Câmara Municipal de Arganil, um centro de saúde com serviço de urgência e vários espaços de interesse por parte de quem visita esta vila sendo, portanto, uma localização privilegiada e com grande afluência populacional. A farmácia presta serviço não só a utentes da vila de Arganil, mas também a lares de idosos e a utentes das aldeias e freguesias limítrofes.

Uma das vantagens da Farmácia Moderna é o seu horário de funcionamento alargado. A farmácia tem o seu horário de abertura das 8:30 às 19:30 e realiza periodicamente serviço de atendimento noturno e abertura ao fim de semana, servindo com grande disponibilidade e dedicação os seus utentes.

A Farmácia Moderna tem como Diretora Técnica a Doutora Isabel Martins e é composta por uma equipa de trabalho competente, harmoniosa, cooperante, com vários anos de experiência, e zelando sempre pelos interesses e bem-estar da população.

As farmácias devem possuir espaços e instalações adequados, de forma que os produtos sejam armazenados, conservados e preparados em condições seguras e de modo a garantir a comodidade e acessibilidade dos utentes.<sup>5</sup> Exteriormente, a farmácia está sinalizada com uma “cruz verde”, o nome da Diretora Técnica e informação acerca o horário de funcionamento da farmácia. No interior, a Farmácia Moderna é composta por uma sala de atendimento e dispensa de medicamentos ao público, um local de armazenamento de medicamentos, uma área de receção e conferência de encomendas, um local de armazenamento de produtos de frio, um pequeno laboratório, um escritório, instalações sanitárias, um postigo e uma zona de realização de testes bioquímicos.

Relativamente aos produtos dispensados na Farmácia Moderna, estes incluem Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos veterinários, suplementos alimentares, produtos de higiene e cosmética,<sup>6</sup> produtos de ortopedia e puericultura.

A Farmácia Moderna tem ainda ao dispor dos utentes um conjunto de serviços, nomeadamente a medição da pressão arterial, de parâmetros bioquímicos como o colesterol total e glicémia, e ainda serviços como rastreios capilares e consultas de nutrição (nestes casos, de marcação prévia).

É importante salientar que a Farmácia Moderna colabora com a Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), uma sociedade sem fins lucrativos tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA) que permite a recolha de embalagens de medicamentos vazias e de medicamentos não utilizados, contribuindo assim para a proteção do ambiente e da saúde pública.<sup>7</sup>

### 3. Análise SWOT do estágio

A análise SWOT que irei apresentar neste relatório permite analisar o estágio curricular realizado na Farmácia Moderna. A Figura I resume essa avaliação, que passarei a descrever de forma mais detalhada de seguida:



Figura I – Resumo da análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária.

#### 3.1. Forças

##### 3.1.1. Equipa técnica da farmácia

A equipa técnica da farmácia foi um fator de grande importância para a realização do meu estágio e para o sucesso do mesmo. É uma equipa muito diversificada, constituída não só por farmacêuticos, mas também por técnicos de farmácia, a maioria deles com vários anos de experiência profissional.

A equipa de trabalho da Farmácia Moderna demonstrou sempre grande disponibilidade em acompanhar o meu progresso ao longo do estágio, procurando esclarecer as minhas dúvidas e responder a todas as questões que colocava, não só em termos de organização e arrumação dos medicamentos na farmácia, como também relativamente ao aconselhamento farmacêutico, ao uso do programa informático Sifarma2000<sup>®</sup>, receção e realização de encomendas, controlo de psicotrópicos e estupefacientes e de toda a dinâmica que se desenvolve naquele espaço.

É importante referir ainda que a equipa técnica, além de toda a ajuda e orientação que me deu, fez-me entender o quão importante é a comunicação e o trabalho de grupo no contexto da farmácia comunitária. Cada membro da equipa partilha com os outros as suas ideias e sugestões, debate, apresenta soluções, e cada um tem uma contribuição importante, com conhecimentos que complementam os dos outros elementos, trabalhando juntos em função de um objetivo comum. Este é um aspeto que, ao longo do estágio, considerei muito importante uma vez que, ao longo da minha vida profissional enquanto farmacêutica, o trabalho cooperativo irá fazer parte do meu dia-a-dia.

### **3.1.2. Heterogeneidade de utentes e atendimentos**

A Farmácia Moderna recebe utentes de todas as faixas etárias, podendo já ser fidelizados com a farmácia ou ser utentes de passagem e, ao longo do meu estágio, pude realizar atendimentos aos vários tipos de utentes.

Os idosos constituem a maioria dos utentes que se deslocam à farmácia, muitos deles mais debilitados, com doenças crónicas, polimedicados e, por vezes, com baixa literacia em saúde, o que se pode refletir numa falta de adesão à terapêutica (nomeadamente o esquecimento da toma dos medicamentos), dificuldade em ler receitas e rótulos de medicamentos e em entender as instruções que lhes são fornecidas pelos profissionais de saúde, pelo que se deve ter um cuidado especial na abordagem a este tipo de utentes. Por outro lado, a população mais jovem é geralmente mais informada, com recurso a meios de informação e mais consciente dos fatores de risco para a saúde.

Este contacto com os vários tipos de utentes e situações de aconselhamento foi fulcral para o meu estágio, uma vez que tive de adaptar e personalizar o meu atendimento e discurso a cada pessoa, às suas preferências, personalidade (utentes extrovertidos, introvertidos, alguns mais desconfiados e exigentes), limitações e situação económica (preferência ou não pelos genéricos), o que contribuiu muito para o meu enriquecimento enquanto futura profissional de saúde, já que o farmacêutico deve trabalhar em prol da saúde de todos os utentes, independentemente da situação.

### **3.1.3. Sistema Informático**

O Sistema Informático utilizado na Farmácia Moderna é o Sifarma2000®.

Este sistema permite realizar muitas tarefas de gestão da farmácia, como a realização e receção de encomendas, o controlo de prazos de validade, níveis de *stock*, entre outros. É também este sistema que auxilia na realização de atendimentos, já que disponibiliza muitas



informações sobre os medicamentos, nomeadamente posologia, interações, contraindicações, composição e preço, e permite ainda proceder à interpretação das receitas médicas eletrónicas, indicando a quem dispensa a medicação as várias opções de medicamentos (originais/ genéricos) que podem ser dispensados, de acordo com o que foi prescrito pelo médico.

O contacto com este sistema informático fez parte do trabalho diário ao longo do meu estágio e foi muito vantajoso, permitindo-me realizar um aconselhamento focado em cada utente e com maior segurança, reduzindo muito a probabilidade de erros.

### **3.1.4. Grande variedade de tarefas realizadas**

#### **3.1.4.1. Receção e conferência de encomendas**

Neste processo, a encomenda que chega à farmácia faz-se acompanhar de uma fatura, na qual vêm descritos o fornecedor da encomenda, a farmácia à qual se destina, o número da fatura (que permite a sua identificação no sistema informático), informação sobre os produtos que foram fornecidos à farmácia, nomeadamente o código nacional do produto, a sua designação, quantidade pedida e enviada pelo fornecedor e ainda informações sobre os preços, tais como o preço de venda à farmácia e o preço de venda ao público (PVP). Para efetuar a receção das encomendas, deve-se selecionar no programa a encomenda que se pretende, colocar o número identificativo da fatura, fazer a leitura através de código de barras dos produtos, atualizar os respetivos prazos de validade, verificar o estado em que se encontram os mesmos e ainda proceder à etiquetagem dos MNSRM.

Para mim, enquanto futura farmacêutica, foi fundamental conhecer este processo porque permite fazer um controlo rigoroso de todos os produtos recebidos pela farmácia, evitando possíveis erros no momento da dispensa dos mesmos ao público.

#### **3.1.4.2. Gestão de devoluções de medicamentos**

Um determinado produto pode ser devolvido ao fornecedor por várias razões, nomeadamente o facto de a embalagem se encontrar danificada, o prazo de validade ser demasiado reduzido, o produto ter sido pedido ao fornecedor por engano ou se não corresponder ao que foi solicitado pela farmácia.

Para proceder à devolução de medicamentos e outros produtos de saúde, cria-se uma Nota de Devolução, na qual se indica a farmácia, a designação, código e quantidade de produto a devolver e o motivo da devolução. Se o fornecedor não aceitar a devolução solicitada, o produto é reenviado para a farmácia. Caso aceite a devolução, é enviada uma nota de crédito

para a farmácia ou efetua-se uma troca do produto devolvido por um produto igual ou com o mesmo preço.

O acompanhamento deste procedimento sensibilizou-me para a importância de se garantirem as boas condições dos produtos dispensados na farmácia.

#### **3.1.4.3. Medição de tensão arterial e parâmetros bioquímicos**

A Farmácia Moderna tem um espaço reservado à realização de testes fisiológicos rápidos, como a medição da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos, como:

- Glicémia
- Colesterol total
- Perfil lipídico (*Low density lipoprotein* (Colesterol LDL), *high density lipoprotein* (Colesterol HDL) e Triglicéridos).

Estes testes permitem monitorizar os doentes que já foram diagnosticados com determinadas patologias (nomeadamente hipertensão, hipercolesterolemia ou diabetes), bem como a efetividade da medicação usada para o tratamento das mesmas, ou então identificar algumas alterações relevantes nos parâmetros fisiológicos, o que pode permitir detetar precocemente determinadas doenças.

A oportunidade de poder realizar estas medições e de as interpretar fez-me entender a grande proximidade que o farmacêutico tem dos utentes e a intervenção que tem no acompanhamento da saúde dos mesmos.

#### **3.1.4.4. Conferência de receituário**

As receitas manuais utilizam-se em situações excecionais e o prescriptor deverá assinalar no canto superior direito da receita o motivo da sua prescrição (nomeadamente falência do sistema informático ou prescrição no domicílio).

Para a receita manual ser considerada válida e a farmácia receber o valor da comparticipação, deve haver um número mínimo de elementos a constar na receita manual: deve referir-se o medicamento a ser dispensado, o número de embalagens dispensadas (deve estar escrito em número cardinal e por extenso), a identificação do local da prescrição, a identificação do médico prescriptor, confirmar se está assinalada a exceção para a prescrição da receita manual, nome do utente e respetivo número do Serviço Nacional de Saúde (SNS), regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável), data da prescrição e assinatura do médico prescriptor. É importante ainda ter em conta a validade da receita manual, sendo que esta é de 30 dias seguidos, a partir da data da sua prescrição.<sup>8</sup>

Ao longo do estágio, pude conferir o receituário após a dispensa dos medicamentos ao público. Nesta fase, verifica-se se todos os elementos acima referidos constam na receita e, através do documento de faturação que se imprime no verso da receita, verifica-se se o medicamento dispensado corresponde ao prescrito pelo médico. Esta tarefa permitiu-me ter maior contacto com este tipo de receita, que requer muita concentração na sua análise.

#### **3.1.4.5. Gestão de psicotrópicos e estupefacientes**

Os psicotrópicos e estupefacientes (também designados de substâncias controladas) são substâncias que podem ter diversas aplicações terapêuticas, nomeadamente em doenças do foro psiquiátrico, oncologia, como analgésicos ou anti-tússicos. Apesar destes benefícios e vantagens, também podem apresentar riscos e induzir dependência e habituação, bem como levar a riscos de sobredosagem. Por estes motivos, é fundamental que sejam utilizados com vigilância médica. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) é a entidade que, em Portugal, estabelece um controlo rigoroso das atividades de cultivo, fabrico, importação e exportação e transporte de preparações que tenham na sua composição substâncias controladas.<sup>9</sup>

No momento em que se procede à dispensa deste tipo de medicamentos na farmácia comunitária, deve identificar-se os dados pessoais (nome, morada, código-postal, nº do cartão de cidadão e validade, idade, data de nascimento, entre outras informações) do utente aviado e ainda os dados do utente dispensado. No final da venda, é emitido um documento relativo a estas informações que deverá ser arquivado na farmácia.

O Diretor técnico ou o farmacêutico substituto deverão enviar os registos de entradas, saídas e o mapa de balanço periodicamente ao INFARMED. Ao longo do estágio também tive a oportunidade de acompanhar todo este processo e de compreender a importância do farmacêutico no controlo deste tipo de substâncias.

#### **3.1.4.6. Preparação de medicamentos manipulados**

Apesar da maioria dos medicamentos dispensados na farmácia não necessitarem de manipulação, a Farmácia Moderna tem a vantagem de possuir um espaço reservado à preparação de medicamentos manipulados, tarefa essa que também pude realizar neste estágio curricular e que se tornou um ponto forte, já que existem muitas farmácias que não têm este serviço disponível.

Os medicamentos manipulados podem ser Preparados Oficiais (se a sua preparação é feita de acordo com as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário) ou Fórmulas Magistrais (se são elaborados de acordo com uma receita médica que indica especificamente

o doente ao qual o medicamento se destina).<sup>10</sup> Durante a preparação destes medicamentos, é importante não haver contaminações durante todo o processo, o local de preparação deve ser adequadamente ventilado e iluminado, as superfícies devem ser de fácil limpeza e os aparelhos utilizados devem ser calibrados e controlados regularmente. Após a execução do medicamento, preenche-se a ficha de preparação do medicamento manipulado, na qual devem constar: (a) Denominação; (b) Nome e morada do utente; (c) Identificação do prescriptor; (d) Número de lote; (e) Matérias primas e quantidades utilizadas; (f) Descrição da forma como o medicamento foi preparado; (g) Registo de controlos; (h) Acondicionamento; (i) Data e rúbrica de quem supervisionou e de quem preparou o medicamento. Por fim, elabora-se um rótulo para o medicamento com a identificação do médico prescriptor, do utente ao qual se destina, da farmácia e respetivo diretor técnico, a fórmula utilizada na preparação, prazo de utilização, condições de conservação, posologia, via de administração e outras instruções.<sup>11</sup>

A preparação de manipulados permitiu-me recordar alguns conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, nomeadamente das unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, e fez-me reconhecer o elevado rigor e qualidade com que o farmacêutico deve executar esta tarefa, para que o produto final chegue ao utilizador nas melhores condições.

#### **3.1.4.7. Tratamento de resíduos**

A Farmácia Moderna apresenta pontos de recolha VALORMED, assegurando assim a receção dos resíduos das embalagens e de medicamentos fora de uso ou do prazo de validade. Além disso, efetua ainda a recolha de radiografias das quais os utentes já não necessitam.

Como futura farmacêutica, é importante ter em atenção que a saúde de todos passa não só por realizar aconselhamento sobre os produtos dispensados na farmácia, mas existe também uma componente ambiental e ecológica que deve ser tida em conta. Deste modo, o farmacêutico tem também como missão sensibilizar e educar os utentes para as boas práticas ambientais e, no momento da dispensa, é importante lembrar o utente que deve devolver as embalagens vazias ou medicamentos fora de prazo de validade. É também recomendável confirmar se os utentes depositam nos pontos de recolha apenas resíduos de embalagens e medicamentos e não outro tipo de resíduos que não constem da licença atribuída à VALORMED pela APA.

Ao longo do estágio, acompanhei também todo o processo de entrega dos contentores aos distribuidores por grosso, de modo a ser-lhes dado o devido destino e tratamento. Todos os contentores cheios entregues aos distribuidores são devidamente identificados e assinados pelo farmacêutico.

### **3.1.5. Interesse demonstrado em aprender e melhorar**

Ao longo do estágio curricular, manifestei grande dedicação às tarefas realizadas e curiosidade em saber mais informações sobre os produtos, o melhor aconselhamento a prestar aos vários utentes e a dinâmica do trabalho na farmácia, procurando sempre esclarecer todas as minhas dúvidas, de modo a saber como agir perante situações semelhantes no futuro.

A título de exemplo, posso referir que na receção de encomendas, na arrumação ou até mesmo quando me era solicitado um medicamento por um utente com uma substância ativa ou para uma indicação terapêutica que eu desconhecia até então, procurava sempre informar-me junto dos elementos da equipa ou realizava pesquisas de forma autónoma, de modo a ficar mais conhecedora do produto em questão e a saber como aconselhá-lo aos utentes.

Todo este trabalho autónomo e também contando com a ajuda e colaboração dos elementos da equipa contribuiu para que eu ganhasse mais confiança no meu trabalho e a evolução na realização das tarefas tornou-se, naturalmente, evidente.

### **3.1.6. O facto de ser a única estagiária na farmácia**

Uma das grandes vantagens do meu estágio curricular foi o facto de eu ser a única estagiária na farmácia naquele período, o que permitiu que toda a orientação da equipa fosse adaptada às minhas necessidades e, apesar da afluência de utentes e de todas as tarefas de gestão que tinham de ser realizadas na farmácia, houve sempre disponibilidade por parte dos elementos da equipa para diálogo, esclarecimento das minhas dúvidas e acompanhamento da minha evolução ao longo do estágio. Esse tempo dedicado pela equipa às minhas necessidades enquanto estagiária permitiu-me assimilar os novos conhecimentos de forma mais célere e eficaz.

### **3.1.7. Formação adquirida no MICF**

A formação teórica adquirida ao longo dos cinco anos do MICF permitiu a aquisição de conhecimentos em diversas áreas: farmacologia, microbiologia, tecnologia farmacêutica, veterinária, dermocosmética, fitoterapia, entre muitas outras. Esta formação forneceu, sem dúvida, bases sólidas para a realização do estágio curricular, visto que foi possível aplicar em contexto prático os vários conhecimentos teóricos adquiridos e interligá-los.

Estes conhecimentos que adquiri no MICF permitiram-me responder às questões dos utentes de forma mais eficaz e assertiva e, quando me sentia mais insegura num determinado aconselhamento, procurei sempre solicitar ajuda e confirmar com os farmacêuticos que me acompanhavam. Além disso, este estágio permitiu-me rever muitos conceitos abordados ao longo da minha formação, nomeadamente de doenças como a hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, afeções do sistema digestivo e respiratório, que constituem situações de aconselhamento muito frequentes na farmácia comunitária.

Devo referir ainda que, apesar de no início do estágio me ter deparado com muitos nomes de marcas comerciais que desconhecia até então, tal facto não foi impeditivo à minha aprendizagem, já que a maioria dos nomes dos princípios ativos que constituíam os medicamentos e o seu mecanismo de atuação já tinham sido abordados previamente ao longo da formação teórica e, com o passar do tempo e com a aquisição de mais experiência, tornou-se mais fácil associar o nome do princípio ativo à sua designação comercial.

## **3.2. Fraquezas**

### **3.2.1. Alguma insegurança na realização de atendimentos**

Na fase inicial do estágio curricular, em alguns atendimentos realizados, era notório algum nervosismo e insegurança da minha parte, pelo facto de ainda não estar familiarizada com alguns nomes comerciais de medicamentos (apenas os conhecia pelo princípio ativo que os constituía), algumas campanhas e promoções especiais realizadas em alguns produtos, regimes/ grupos especiais de participação e dificuldades na interpretação de receitas manuais. Este facto levou a que os meus atendimentos fossem um pouco mais demorados relativamente aos restantes elementos da equipa, algumas vezes foi necessário anular algumas vendas e refazê-las e várias vezes tive de solicitar auxílio na realização dos primeiros atendimentos.

No entanto, esta insegurança inicial foi sendo ultrapassada e superada ao longo do estágio, graças ao apoio da equipa e à simpatia e confiança transmitidas. À medida que fui

realizando os atendimentos ao público, pude verificar uma grande melhoria e evolução em todos os fatores que mencionei anteriormente e tornei-me muito mais autónoma na resolução de todas as questões que foram surgindo.

### **3.2.2. Receio de falhar**

Durante a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, o estudante universitário depara-se com uma realidade diferente, o “mundo do trabalho”. Esta nova experiência e a adaptação ao novo ritmo de trabalho pode levar a que, inicialmente, exista algum medo de errar, pois o estagiário ainda se sente um pouco inseguro e inexperiente em relação a algumas tarefas realizadas, tem a ambição de realizar um bom aconselhamento aos utentes, não querendo que nenhum deles “desconfie” da sua palavra e, ao mesmo tempo, não querendo prejudicar a farmácia, instituição que o acolhe.

Apesar de inicialmente me ter deparado com esta situação, fui gradualmente conseguindo ultrapassá-la ao longo do estágio, graças à grande motivação dada pela equipa de trabalho e ao maior contacto e relacionamento com o público, o que me permitiu ir superando os receios iniciais próprios de um estagiário.

### **3.2.3. Aconselhamento em puericultura**

A puericultura é uma área que se dedica à promoção da saúde em crianças e ao seu bem-estar, bem como da sua família. Alguns produtos que fazem parte desta área estão presentes nas farmácias comunitárias e incluem as papas, os leites, chupetas, fraldas, brinquedos, produtos de higiene e acessórios.

Tendo em conta que a maioria da população que se dirige à Farmácia Moderna é mais envelhecida, o aconselhamento farmacêutico está sobretudo centrado nos idosos, não existindo aconselhamento tão frequente a famílias de crianças.

Apesar de em algumas unidades curriculares do MICF terem sido abordados alguns assuntos nesta área (o que foi muito vantajoso pois forneceu bases muito interessantes para iniciar a atividade prática em farmácia comunitária), não tive tanta oportunidade de prestar aconselhamento sobre puericultura, devido à menor quantidade de crianças na região. Além disso, as famílias, na maioria dos casos, já tinham uma ideia prévia relativamente aos produtos a adquirir, devido a aconselhamento médico ou a uma experiência anterior positiva com um determinado produto de saúde.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Dinamização da farmácia**

Ao longo do estágio, foi-me dada a oportunidade de participar na divulgação de campanhas e de promoções sazonais da farmácia. Nesse âmbito, fiquei responsável por publicar algumas campanhas e divulgar alguns produtos da farmácia nas redes sociais, nomeadamente produtos cosméticos das marcas Galenic®, Aveeno®, Avène®, entre muitos outros. Divulguei ainda algumas recomendações da Direção Geral de Saúde (DGS) para promoção da saúde (por exemplo, recomendações relativas a gripes, constipações e prevenção da doença por coronavírus 2019 (COVID-19)). Nos anexos do presente relatório encontram-se alguns desses materiais que elaborei e divulguei ao longo do estágio.

Além disso, colaborei ainda na organização dos vários lineares da farmácia. É importante ter em consideração que a disposição dos produtos nos lineares é fundamental para captar a atenção dos utentes, de modo a aumentar a sua divulgação e a torná-los mais atrativos.

Considero que este contacto com o *marketing* farmacêutico foi muito importante para mim enquanto futura farmacêutica visto que existe um aumento da concorrência neste setor e o público é cada vez mais exigente e informado, com recurso a diferentes fontes de informação (como a internet) e tecnologias, e a implementação de estratégias de *marketing* revela-se diferenciadora e eficaz para uma empresa (seja farmácia de oficina, indústria ou empresa de distribuição) de modo a aumentar o número de clientes, a fidelizá-los, manter relações de confiança e a, conseqüentemente, maximizar o volume de vendas.

#### **3.3.2. Aperfeiçoamento da língua inglesa**

Em vários momentos durante o estágio, tive a oportunidade de prestar aconselhamento a alguns turistas estrangeiros ou a habitantes de nacionalidade inglesa que residiam nas proximidades. Estes cidadãos apresentavam por vezes algumas lacunas na língua portuguesa e nem sempre foi fácil para eles solicitar os produtos ou explicar a sua sintomatologia, pelo que eu procurava sempre comunicar em inglês, o que me permitiu aprofundar e desenvolver melhor as minhas competências neste idioma.

É importante notar que este idioma é falado em todo o mundo e, sendo a profissão farmacêutica muito marcada por constante diálogo e interação com o utente, é de extrema importância no mercado de trabalho atualmente desenvolver conhecimentos a este nível, pelo que foi muito positiva a comunicação em inglês durante o meu estágio.



### **3.3.3. Participação em formações**

Ao longo do estágio, foi-me dada a oportunidade de assistir a algumas formações internas (na farmácia), fornecidas pelos delegados de informação médica de alguns laboratórios. Por exemplo, tive oportunidade de assistir a uma formação muito interessante sobre produtos com constituintes de origem natural e à base de óleos essenciais (marca Puresentiel<sup>®</sup>), outra relativa à marca Nasomar<sup>®</sup> (laboratórios Vitória), que é uma marca de água do mar e descongestionante nasal, outra dada pelos laboratórios Omega Pharma (marcas Viterra<sup>®</sup>, Vitacê<sup>®</sup>, Paranix<sup>®</sup>, entre outras) e ainda uma formação relativa aos produtos cosméticos da marca Avène<sup>®</sup>.

Considero que estas formações dadas periodicamente às equipas técnicas das farmácias comunitárias são muito importantes, pois permitem dar a conhecer os vários produtos aprovados no mercado, as suas propriedades e permitem manter os farmacêuticos constantemente atualizados, permitindo fazer melhores escolhas no ato do aconselhamento ao público. No caso do meu estágio, tornou-se também uma mais valia, permitindo-me conhecer muitas marcas comerciais existentes no mercado, relembrando simultaneamente alguns conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, e contactar com outros profissionais ligados à saúde.

Além destas formações, consultei alguns fluxogramas de aconselhamento farmacêutico relativos a várias situações de aconselhamento em farmácia comunitária, para melhor me auxiliar nos atendimentos ao público.

### **3.3.4. O facto de ter realizado estágios extracurriculares em farmácia comunitária previamente**

Quando iniciei o estágio curricular na Farmácia Moderna, a realidade com a qual me deparei não foi totalmente nova para mim, uma vez que já tinha realizado alguns estágios de verão anteriormente em farmácias comunitárias. Nesses estágios, foi-me dada uma percepção inicial da organização das farmácias, da arrumação dos medicamentos, da receção de encomendas e atendimentos ao público. Além disso, foi possível ter um primeiro contacto com o programa Sifarma2000<sup>®</sup>, o *software* informático que também é utilizado na Farmácia Moderna.

Estes estágios que realizei previamente foram muito vantajosos para o sucesso deste estágio curricular, uma vez que eu já estava apta a realizar várias tarefas de forma autónoma e, dessa forma, consegui aprofundar e aperfeiçoar no estágio curricular o que já tinha aprendido previamente, contactar com mais situações novas e diversificadas, adquirir novas

competências e ir superando algumas inseguranças e fraquezas que demonstrei inicialmente nos estágios extracurriculares.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Horários de grande afluência e pressão por parte dos utentes**

Em vários períodos durante um dia de trabalho na Farmácia Moderna, deparei-me com uma elevada afluência de utentes. Apesar de os períodos de maior afluência serem positivos para a farmácia na medida em que proporcionam maior volume de vendas, na perspetiva do meu estágio tornou-se por vezes um aspeto negativo, uma vez que inicialmente era notória alguma inexperiência da minha parte, o atendimento não podia ser realizado de forma tão personalizada e o diálogo com o utente era sempre mais curto e célere, tendo em conta as filas de utentes que se formavam e, por vezes, a existência de alguma impaciência por parte dos mesmos, pelo facto de aguardarem muito tempo pelo seu atendimento.

No entanto, é importante referir que apesar de ter sentido algumas dificuldades nestes períodos, a equipa de trabalho sempre procurou dar-me o maior apoio e auxiliar-me sempre que era necessário. Além disso, esta maior agitação durante o dia de trabalho também me permitiu adquirir novas competências e conseguir responder de forma rápida a vários problemas que iam surgindo.

#### **3.4.2. Medicamentos rateados/ esgotados**

Uma realidade com a qual me deparei ao longo do estágio foi a existência de muitos medicamentos rateados (com pouca quantidade disponível no armazém) ou esgotados. Alguns desses medicamentos foram Lasix<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>, Movicol<sup>®</sup>, Tamiflu<sup>®</sup>, entre outros. A Farmácia Moderna sempre reuniu esforços para a aquisição destes medicamentos, tendo o cuidado de contactar diariamente os seus fornecedores e também outras farmácias (já que pertence a um grupo de farmácias), no entanto, os medicamentos por vezes chegavam em quantidades muito reduzidas ou, então, muito tempo após a sua encomenda, pelo que não foi possível satisfazer algumas prescrições que os utentes apresentavam, tendo de tentar dirigir-se a outras farmácias para a aquisição dos medicamentos em falta.

Por vezes, era possível substituir o medicamento por outro (por exemplo, por um medicamento genérico) caso a receita médica o possibilitasse, no entanto, muitas vezes não havia qualquer alternativa e era necessário solicitar ao utente que contactasse o seu médico, de modo a não parar de tomar a sua medicação. Além disso, mesmo havendo alternativa, o

utente muitas vezes rejeitava a possibilidade de troca do medicamento pois já estava habituado a tomá-lo e não queria correr o risco de o trocar por outro ou não o reconhecer.

Portanto, os medicamentos rateados e esgotados são uma realidade cada vez mais frequente e trazem muitas desvantagens para os utentes e para as farmácias, uma vez que os utentes correm o risco de parar de tomar a sua medicação e as farmácias podem perder alguma credibilidade por parte dos seus utentes. Na perspetiva do meu estágio, foi desvantajoso devido a alguma demora no contacto aos fornecedores, e o facto de não existir stock de um determinado medicamento na farmácia levava a que, por vezes, o utente preferisse procurá-lo noutra farmácia, não havendo oportunidade de prestar aconselhamento nesses casos. No entanto, o facto de ter contactado com esta realidade, também me fez perceber enquanto futura farmacêutica o quão importante é a capacidade de comunicação e de resolução de problemas de forma célere entre a equipa técnica, os fornecedores, utentes e outros profissionais de saúde, de modo a reunir esforços para reduzir ou atenuar este tipo de situações.

### **3.4.3. Existência de diferentes regimes de comparticipação**

A comparticipação dos medicamentos é feita através de um sistema de escalões, em que o Estado paga uma fração do preço dos medicamentos. Os escalões de comparticipação dependem da classificação farmacoterapêutica de cada medicamento e aqueles que se destinam a patologias crónicas ou incapacitantes têm comparticipações mais altas. Os utentes, no momento da aquisição na farmácia, apenas pagam o restante valor do medicamento.<sup>12</sup> Os escalões de comparticipação são:

- Escalão A – 90% do PVP dos medicamentos
- Escalão B – 69% do PVP dos medicamentos
- Escalão C – 37% do PVP dos medicamentos
- Escalão D – 15% do PVP dos medicamentos<sup>13</sup>

Além destes, existem ainda regimes excecionais de comparticipação, que podem ser classificados segundo a patologia que o utente apresenta ou grupos especiais de utentes. Neste regime, incluem-se doenças como a psoríase, lúpus ou doença inflamatória intestinal.<sup>13</sup>

Apesar de na maioria das situações o sistema informático já estabelecer automaticamente a comparticipação e o valor final que o utente tem a pagar pelo medicamento, por vezes, no caso dos regimes excecionais de comparticipação tal não acontecia. Algumas vezes tive de anular vendas porque alguns utentes esqueciam-se de referir que tinham um regime especial de comparticipação e de apresentar o cartão comprovativo

(por exemplo, cartão da Rede Solidária do Medicamento ou Sindicato dos Bancários). Apesar de estes regimes serem vantajosos para determinados utentes, por outro lado também tornaram os atendimentos mais demorados e os utentes por vezes mais impacientes, pelas razões mencionadas.

#### **3.4.4. Pandemia pelo novo Coronavírus**

A pandemia por *Coronavirus Disease* ou COVID-19, uma doença contagiosa que se tem disseminado por todo o mundo, causada por um novo vírus nunca antes identificado em humanos, SARS-CoV-2 (*Severe Respiratory Acute Syndrome*),<sup>14</sup> teve também um impacto muito negativo no meu estágio curricular. Devido à implementação do Estado de Emergência Nacional em Portugal, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) decidiu proceder ao cancelamento temporário dos estágios curriculares, garantindo assim a segurança dos estagiários.

O surgimento desta pandemia foi muito inesperado, as atividades nas farmácias comunitárias sofreram algumas restrições, e o facto de ter deixado de frequentar o estágio curricular, apesar de ser positivo na perspetiva em que permitiu assegurar maior proteção da minha saúde, fez-me “perder” algum contacto com a realidade profissional, durante o tempo de cancelamento do estágio.

No entanto, é importante referir que, ao retomar o estágio, foi possível contactar com uma realidade completamente diferente da habitual nas farmácias comunitárias, através do uso de equipamento de proteção individual, desinfeção mais frequente dos espaços, e um cuidado redobrado para prevenção da doença, o que também se tornou vantajoso e permitiu-me estar preparada para uma nova realidade: a pandemia, na qual os farmacêuticos também se encontram na “linha da frente”. Além disso, esta dura fase fez-me compreender, mais uma vez, o papel fundamental do farmacêutico em situações como esta, sempre contribuindo para a saúde pública e para a educação da população sobre a temática, de modo a reduzir a probabilidade de contágio da doença.

## **4. Casos Práticos**

Neste capítulo, irei apresentar algumas situações de aconselhamento que foram surgindo durante o estágio curricular na Farmácia Moderna e que refletem o quanto a intervenção do farmacêutico é fundamental e pode marcar a diferença na qualidade de vida dos utentes, já que (tal como já foi mencionado) a farmácia comunitária é na maioria das vezes o primeiro local a que estes se deslocam para procurar aconselhamento.

## **Caso Prático 1 – Infecção urinária**

Uma senhora apresentou-se na farmácia, referindo que sentia vontade constante de urinar e ardor e perguntou-me se lhe podia dispensar um antibiótico para o alívio desses sintomas. Pelos sintomas relatados pela utente e após algum diálogo, considerei que se poderia tratar de uma infecção urinária. Eu referi que não podia dispensar o antibiótico, apenas com prescrição médica e, dialogando com a utente, sensibilizei-a para a importância da não automedicação com antibióticos, do risco do surgimento de resistências e que só o médico poderia avaliar qual o antibiótico e a dosagem mais adequada para cada pessoa.

Questionei ainda a utente da duração dos sintomas, ao que esta me referiu que a sintomatologia ainda se encontrava numa fase inicial. Então, aconselhei à utente a toma de Roter cysti 500mg<sup>®</sup>, um medicamento tradicional à base de plantas, com extrato seco da folha de uva-ursina, para o tratamento de sintomas de infeções urinárias ligeiras do trato urinário inferior em mulheres.

Por último, alertei a utente para aumentar a ingestão de água durante o tratamento e referi que o tratamento deveria ser realizado no máximo até cinco dias consecutivos. Se após esse período os sintomas persistissem, deveria consultar um médico.<sup>15</sup>

## **Caso Prático 2 – Dermocosmética**

Um jovem de 25 anos apresentou-se na farmácia, referindo que sentia muita comichão na sua cabeça e oleosidade e, ao observá-lo, reparei que apresentava alguma vermelhidão e crostas no seu couro cabeludo, situação essa que lhe causava grande desconforto e também alguma vergonha e diminuição da sua autoestima, procurando então uma solução para aliviar o seu problema. Referiu ainda que ultimamente sentia mais stress, já que tinha tido alguns problemas pessoais.

Após confirmação com uma das farmacêuticas, informei o utente de que essa situação poderá ser provocada por fatores diversos, e agravada por episódios de stress emocional (tal como ele tinha relatado) e aconselhei ao utente o uso de Tarmed 40mg/g champô<sup>®</sup>, que é indicado em situações de couro cabeludo com prurido, escamas e vermelhidão, nomeadamente dermatite seborreica e eczema. Indiquei ao utente que aplicasse o champô duas vezes por semana, durante quatro semanas e deixasse atuar entre 3 e 5 minutos após a aplicação. Alertei ainda o utente para evitar a exposição solar durante o tratamento já que este champô poderia causar alguma fotossensibilidade.<sup>16</sup> Aconselhei também um champô de uso frequente adequado para coadjuvar o tratamento.

### **Caso Prático 3 – Doença hemorroidária**

Uma senhora com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia, procurando uma pomada para as suas hemorróidas, dizendo que sentia desconforto, dor e esforço ao evacuar e prurido anal, e referindo que era uma situação recorrente. Após algumas questões que coloquei, a senhora referiu que não tinha alterado a sua medicação habitual, mas que tinha alguma “prisão de ventre”.

Para o tratamento desta situação, recomendei primeiro à utente algumas medidas não farmacológicas, importantes para diminuir o desconforto causado pelas lesões e também para melhorar a “prisão de ventre” que poderia estar na origem do problema, nomeadamente evitar o esforço ao defecar e promover a manutenção das fezes moles, já que as fezes mais duras podem traumatizar as hemorróidas. Para tal, a ingestão de água e alimentos ricos em fibra é fundamental, bem como a prática de algum exercício físico. Deve manter-se também uma rotina relativamente aos hábitos defecatórios (a necessidade em defecar não deve ser adiada). A higiene da região também é importante: deve lavar-se com água e sabão após cada defecação e, em situações de crise, pode fazer-se lavagem com água fria.

Relativamente à terapia farmacológica, recomendei a pomada retal Faktu<sup>®</sup>, indicada para o tratamento das hemorróidas não complicadas, e ainda no alívio do prurido, dor e inflamação.<sup>17</sup> Recomendei ainda Daflon 500mg<sup>®</sup>, pois não só está indicada para tratamento dos sintomas de insuficiência venosa (como pernas cansadas), mas também ajuda a melhorar a circulação sanguínea na região retal.<sup>18</sup>

### **Caso Prático 4 – Olho seco**

Um senhor com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia, referindo que tinha uma sensação de “areia nos olhos”, como se alguns “corpos estranhos” estivessem nos seus olhos, por vezes acompanhado de alguma vermelhidão e irritação. Referiu ainda que, por vezes, ao pestanejar esses sintomas melhoravam mas que ultimamente a situação tinha agravado.

Perguntei ao senhor se trabalhava muito tempo com computadores ou com ar condicionado ligado, e este respondeu de forma afirmativa, acrescentando que sentia desconforto após algum tempo a olhar para um ecrã e até mesmo a ver televisão. Ao analisar a ficha do utente, verifiquei que também tomava medicamentos antidepressivos, que poderiam agravar essa condição.

Após a avaliação da situação, e devido a todos os fatores a que estava exposto, considerei que o utente apresentava sintomas de olho seco. Para o alívio desses sintomas,

recomendei que colocasse as lágrimas artificiais Hyal-Drop<sup>®</sup>, com ácido hialurónico que ajuda a manter o olho lubrificado e a proteger a sua superfície.

## Conclusão

Após a realização deste estágio curricular em farmácia comunitária, concluo que foi uma etapa do meu percurso académico de grande relevância para a minha preparação enquanto futura farmacêutica e profissional de saúde.

Com este estágio curricular, os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF foram consolidados e os vários conceitos abordados foram relacionados e aplicados em contexto prático, através do contacto com múltiplas situações de aconselhamento. No entanto, é importante notar que a formação do estudante de Ciências Farmacêuticas não termina após este estágio curricular, porque sendo o farmacêutico um profissional de saúde, deve manter-se ao longo da sua carreira profissional constantemente atualizado e procurar aprofundar sempre os seus conhecimentos, de modo a poder proporcionar melhor aconselhamento face às diferentes situações que lhe vão surgindo em contexto profissional.

Relativamente ao trabalho que é realizado numa farmácia comunitária, foi possível compreender a multiplicidade de tarefas que o farmacêutico pode realizar, além da dispensa de medicamentos ao público. Percebi o quão importante é todo o trabalho de *back office*, relativo à conferência e receção das encomendas, à gestão dos *stocks* da farmácia, ao controlo dos prazos de validade dos medicamentos e sua correta disposição e arrumação na farmácia. Sem haver organização no *back office*, o processo de atendimento ao público torna-se muito mais complexo e moroso.

O que sem dúvida mais me sensibilizou com esta experiência foi perceber a grande responsabilidade que é ser farmacêutico e todo o auxílio e dedicação que presta à população. Ser farmacêutico vai muito além da dispensa de uma simples medicação ou da prescrição médica, é olhar pelo bem-estar de toda a comunidade, promovendo o uso racional dos medicamentos e garantindo a manutenção da segurança e efetividade da terapêutica administrada.

Quero, por fim, deixar um sincero agradecimento à equipa da Farmácia Moderna pelo acolhimento que me deu ao longo destes meses de estágio e por todo o apoio e ensinamentos transmitidos, que certamente farão de mim melhor farmacêutica.

## Referências Bibliográficas



- (1) UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Unidade Curricular – Estágio Curricular**. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172)
- (2) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 16 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- (3) ECONOMIAS – **Análise SWOT: O que é e para que serve?**. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>
- (4) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio**. 2015 [Acedido a 17 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_o\\_farmacutico\\_e\\_o\\_pessoal\\_de\\_apoio\\_5695580485ab147f4836e5.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmacutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf)
- (5) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos**. 2015. [Acedido a 17 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_as\\_infraestruturas\\_e Equipamentos\\_20240917255ab147e12498f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e Equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf)
- (6) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde**. 2015. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_o\\_medicamento\\_e\\_produtos\\_de\\_saude\\_165355005ab148048a252.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_medicamento_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf)
- (7) VALORMED – **Quem somos**. [Acedido a 20 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- (8) INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 15 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872)
- (9) INFARMED – **Psicotrópicos e estupefacientes**. 2010. [Acedido a 16 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)




- (10) INFARMED – **Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 11 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- (11) INFARMED – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho**. [Acedido a 11 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
- (12) INFARMED – **Comparticipação de medicamentos**. 2009. [Acedido a 17 de março de 2020]. Disponível na internet: [http://www2.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/1423C344-3AFE-4D37-A4C3-2D41347D7543/0/16\\_Comparticipacao\\_Medicamentos\\_2.pdf](http://www2.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/1423C344-3AFE-4D37-A4C3-2D41347D7543/0/16_Comparticipacao_Medicamentos_2.pdf)
- (13) SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **Medicamentos**. [Acedido a 15 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>
- (14) DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Perguntas Básicas sobre a COVID-19** [Acedido a 19 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://covid19.min-saude.pt/perguntas-frequentes/>
- (15) INFARMED – **Resumo das Características do medicamento – RoterCysti 500mg**. 2016. [Acedido a 6 de março de 2020]. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=614422&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=614422&tipo_doc=rcm)
- (16) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Tarmed 40 mg/g champô**. 2017. [Acedido a 20 de março de 2020]. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31118&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31118&tipo_doc=fi)
- (17) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Faktu pomada retal**. 2017. [Acedido a 19 de março de 2020]. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3241&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3241&tipo_doc=fi)
- (18) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Daflon 500mg**. 2019. [Acedido a 19 de março de 2020]. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2302&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2302&tipo_doc=rcm)
- (19) DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO – **Despacho n.º 8809/2018**. [Acedido a 19 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://dre.pt/application/conteudo/116405862>

# **ANEXOS**

# Anexo I – Modelo de receita manual atualmente em vigor<sup>19</sup>

Receita Médica N°



Utente: N.º de Utente: 8888888888      Telefone: 8888888888 Entidade Responsável: _____      R.O.: RO N.º de Beneficiário: 8888888888888888		<b>RECEITA MANUAL</b> Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês																				
Vinheta do Médico Prescrito	Especialidade:  Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 70%;">R<sub>x</sub> DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem</th> <th style="width: 10%;">N.º</th> <th style="width: 15%;">Extenso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="height: 100px; vertical-align: bottom;">Posologia</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="height: 100px; vertical-align: bottom;">Posologia</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="height: 100px; vertical-align: bottom;">Posologia</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="height: 100px; vertical-align: bottom;">Posologia</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				R <sub>x</sub> DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso	1	Posologia	8		2	Posologia	8		3	Posologia	8		4	Posologia	8	
	R <sub>x</sub> DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso																			
1	Posologia	8																				
2	Posologia	8																				
3	Posologia	8																				
4	Posologia	8																				
Validade: 30 dias Data: 888-888-2088		(Assinatura do Médico Prescriptor)																				

Mod. n.º 1808 (Exclusivo da INCM, S.A.)

Figura 2 – Modelo de receita manual (retirado de referência 19).

## Anexo 2 – Modelo de receita eletrónica atualmente em vigor<sup>19</sup>

REPÚBLICA PORTUGUESA **40** ANOS SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE **SAÚDE** Guia de tratamento da prescrição n.º: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**Guia de Tratamento para o Utente**  
Não deixe este documento na farmácia

Utente: \_\_\_\_\_

Código de Acesso e Dispensa: \_\_\_\_\_ Código Direito de Opção: \_\_\_\_\_ Local de Prescrição: \_\_\_\_\_  
Prescritor: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_

DC / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1			

Processado por computador - software versão - empresa

\*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:  
• Consulte «Pesquisa Medicamento» em [www.informed.pt](http://www.informed.pt) ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel  
• Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)  
• Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1

Figura 3 – Modelo de receita eletrónica (retirado de referência 19).

### Anexo 3 – Algumas campanhas divulgadas nas redes sociais



Figura 4 – Campanhas de produtos cosméticos (Fotografias: Ana Morgado).



Figura 5 – Campanha “Nasomar” na Farmácia Moderna (Fotografia: Ana Morgado).



Figura 6 – Campanhas de produtos à base de óleos essenciais (Fotografia: Ana Morgado).

# PARTE II

## MONOGRAFIA

### CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS



*Imagem da capa: Ana Morgado*

## Abreviaturas

<b>APC</b>	Antibióticos promotores de crescimento
<b>CDC</b>	Centro de Controlo e Prevenção de Doenças
<b>CPOE</b>	Do inglês, <i>Direct computer physician order entry</i>
<b>CRE</b>	<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a carbapenemos
<b>D-Ala</b>	D-Alanina
<b>DAP</b>	Ácido meso-diaminopimélico
<b>D-Glu</b>	Ácido-D-Glutâmico
<b>DHPPP</b>	6-hidroximetil-7,8-di-hidropterina pirofosfato
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ESBL</b>	$\beta$ -lactamases de largo espectro
<b>L-Ala</b>	L-Alanina
<b>L-Lys</b>	L-Lisina
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>mRNA</b>	RNA mensageiro
<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina-resistentes
<b>NAG</b>	N-acetilglucosamina
<b>NAMA</b>	Ácido N-acetilmurâmico
<b>NDM-I</b>	Do inglês, <i>New Delhi metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PBP</b>	Proteínas de ligação à penicilina
<b>PG</b>	Peptidoglicano
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>tRNA</b>	RNA de transferência
<b>UE</b>	União Europeia

## Resumo

Os antibióticos têm como função matar bactérias ou impedir o seu crescimento e representam avanços muito importantes em saúde pública, podendo ser utilizados para tratamento ou profilaxia de doenças causadas por bactérias. No entanto, estes podem tornar-se ineficazes devido à resistência bacteriana. A resistência aos antibióticos é considerada uma ameaça à saúde pública pela Organização Mundial de Saúde.

Os antibióticos podem atuar em diferentes alvos nas bactérias, nomeadamente a parede celular, membrana celular, síntese proteica, síntese de ácidos nucleicos e metabolismo do ácido fólico. As bactérias desenvolveram alguns mecanismos de resistência, como a diminuição da entrada do antibiótico ou o seu efluxo, inativação dos antibióticos por hidrólise ou modificação enzimática e a alteração dos alvos dos antibióticos.

O aumento da resistência aos antibióticos é causado por atividades de origem humana (antropogénicas), incluindo a prescrição inadequada de antibióticos, automedicação com antibióticos, viagens internacionais, higiene das mãos inadequada, o uso de antibióticos promotores do crescimento em animais e contaminação ambiental, e ainda por mecanismos de genética bacteriana (mutações e transferência vertical e horizontal de genes), que contribuem para a disseminação dos genes de resistência.

As consequências da resistência aos antibióticos incluem o aumento de infeções por bactérias resistentes (MRSA, por exemplo), dificuldades na realização de procedimentos cirúrgicos, perdas económicas, impactos no microbioma e produção de alimentos.

É urgente tomar medidas para combater a resistência aos antibióticos e deve haver cooperação entre vários elementos (incluindo farmacêuticos, médicos e comunidade em geral) nos programas de *Antimicrobial Stewardship*.

**Palavras-chave:** Resistência aos Antibióticos, Atividade antropogénica, Bactéria, Saúde pública, Disseminação.



## **Abstract**

Antibiotics kill bacteria or prevent their growth, and they represent very important advances in public health. Antibiotics can be used for the treatment or prophylaxis of diseases caused by bacteria. However, they can become ineffective due to bacterial resistance. World Health Organization considers Antibiotic Resistance a threat to public health.

Antibiotics can act on different targets in bacteria, such as the cell wall, cell membrane, protein synthesis, nucleic acid synthesis and folic acid metabolism. Bacteria have developed some resistance mechanisms, such as decreasing the entry of the antibiotic, efflux pumps, inactivation of antibiotics by hydrolysis or enzymatic modification and alteration of antibiotic targets.

The increase in resistance to antibiotics is caused by activities of human origin (anthropogenic activities), including inappropriate prescription, self-medication with antibiotics, international travel, inadequate hand hygiene, the use of antibiotics that promote growth in animals and environmental contamination, and also by mechanisms of bacterial genetics (mutations and vertical and horizontal gene transfer), which contribute to the spread of resistance genes.

The consequences of antibiotic resistance include increased infections by resistant bacteria (MRSA, for example), difficult in performing surgical procedures, economic losses, impacts on the microbiome and food production.

There is an urgent need to take measures to combat antibiotic resistance and there must be cooperation between various elements (including pharmacists, doctors and community) in Antimicrobial Stewardship programs.

**Keywords:** Antibiotic Resistance, Anthropogenic activity, Bacteria, Public health, Dissemination.

## Introdução

Os antibióticos são substâncias químicas que têm como função matar bactérias ou inibir o seu crescimento.<sup>1</sup> Os antibióticos que provocam a morte das bactérias designam-se bactericidas, enquanto aqueles que inibem o seu crescimento se designam bacteriostáticos. O primeiro antibiótico que se descobriu foi a penicilina, no ano de 1928, pelo bacteriologista Alexander Fleming.<sup>2</sup>

Ao longo de vários anos, a descoberta de bactérias como agentes causadores de infeções e de antibióticos eficazes para o seu tratamento e controlo da sua disseminação tem resultado em ganhos importantes em saúde pública.<sup>1</sup> Os antibióticos são agentes terapêuticos que têm contribuído para o sucesso de várias práticas clínicas, como cirurgias e transplantes. Em locais com menos recursos e falta de saneamento, permitem ainda reduzir os níveis de morbimortalidade relacionados com infeções alimentares e pobreza.<sup>3</sup>

No entanto, ao contrário do que acontece com a maioria dos outros medicamentos, os antibióticos têm uma grande probabilidade de ir perdendo a sua eficácia ao longo do tempo, devido ao aparecimento do fenómeno de resistência. Embora o tempo que decorre entre a introdução do antibiótico no mercado e o surgimento da resistência seja variável, até ao presente não se conhecem classes de antibióticos que tenham escapado a este fenómeno.<sup>3</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a resistência a antibióticos uma das maiores ameaças à saúde global, podendo afetar qualquer indivíduo, independentemente da sua idade e país.<sup>4</sup>

A resistência ocorre quando a capacidade de ação que determinados antibióticos possuem sobre as bactérias é reduzida ou eliminada. É importante ainda referir que, além de ocorrer com antibióticos, este fenómeno pode dar-se em fármacos usados para destruir vírus, parasitas ou fungos, o que pode genericamente designar-se por resistência antimicrobiana.<sup>1</sup>

Para melhor se compreender o fenómeno de resistência aos antibióticos, esta monografia apresenta uma revisão bibliográfica sobre o tema “Causas e consequências da resistência aos antibióticos”. Numa primeira parte, são apresentadas algumas noções gerais sobre antibióticos, o seu mecanismo de ação nas bactérias e os diferentes mecanismos de resistência que estas desenvolveram. Posteriormente, são enumeradas algumas causas que têm contribuído para a evolução deste fenómeno e as consequências principais na saúde pública. Por fim, indicam-se algumas estratégias para reverter este problema que devem ser implementadas, dando maior ênfase ao papel do médico, do farmacêutico, e da comunidade em geral.

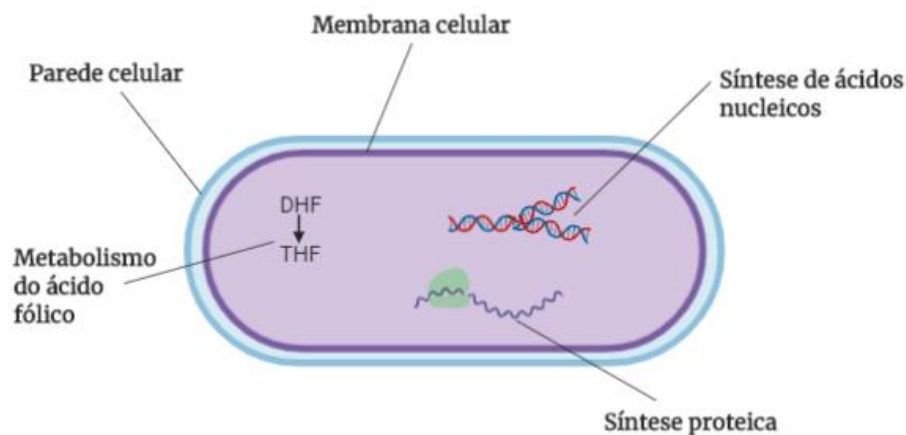
# I. Antibióticos

## I.1. Noções gerais

Os antibióticos podem ser de origem natural, se forem provenientes do metabolismo secundário de alguns microrganismos como bactérias (bacitracina) e fungos (penicilina).<sup>5</sup> No entanto, alguns compostos naturais também sofreram modificações (antibióticos semissintéticos), dando origem a alguns  $\beta$ -lactâmicos e macrólidos, por exemplo. Existem ainda outros antibióticos, como as quinolonas, que foram totalmente sintetizados por via química.<sup>6</sup> Os antibióticos podem ser de largo espectro se atuarem sobre uma gama alargada de bactérias ou podem ser de espectro restrito se apenas atuarem num pequeno grupo bacteriano.<sup>5</sup> Alguns exemplos de antibióticos e respetivos espectros de ação são apresentados na Tabela do Anexo I.

## I.2. Mecanismos de ação dos antibióticos

Os antibióticos podem atuar na síntese da parede celular, sobre a estrutura e função da membrana celular, na síntese de ácidos nucleicos, na síntese proteica e no metabolismo do ácido fólico, tal como está representado na Figura I.<sup>2,6</sup>



**Figura I** – Alvos dos antibióticos nas bactérias (Adaptado de <sup>2, 6</sup>).

### I.2.1. Antibióticos que atuam na síntese da parede celular

A maioria das células bacterianas está envolvida por uma parede celular. O constituinte principal da parede celular é uma camada rígida de Peptidoglicano (PG), uma malha tridimensional complexa que envolve toda a célula.<sup>7</sup> O PG é composto por cadeias lineares de ácido N-acetilmurâmico (NAMA) e N-acetilglucosamina (NAG), que se ligam através de

ligações  $\beta$ 1-4 e se dispõem de forma alternada.<sup>5</sup> Nas bactérias de Gram-negativo, O NAMA estabelece ligação com uma cadeia peptídica constituída por L-Alanina (L-Ala), ácido D-Glutâmico (D-Glu), ácido meso-diaminopimélico (DAP) e D-Alanina (D-Ala). Nas bactérias de Gram-positivo existe L-Lisina (L-Lys), em vez de DAP.<sup>8</sup> Entre o terceiro e o quarto aminoácido de duas cadeias peptídicas adjacentes, formam-se as pontes interpeptídicas. As Proteínas de ligação à penicilina (PBP) incluem transpeptidases e carboxipeptidases e são assim designadas devido à sua elevada afinidade para as penicilinas, sendo as responsáveis por catalisar as ligações interpeptídicas.<sup>5</sup> No Anexo 2, encontra-se uma representação esquemática da estrutura de PG nas bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo.

Os antibióticos que têm como alvo a síntese da parede celular das bactérias incluem os  $\beta$ -lactâmicos (estes incluem penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos). Os  $\beta$ -lactâmicos têm na sua constituição um anel  $\beta$ -lactâmico, que possui analogia estrutural com a D-Ala terminal da cadeia peptídica e esta é substrato das PBP. Deste modo, se os  $\beta$ -lactâmicos se ligarem às PBP, estas não vão conseguir formar as ligações interpeptídicas e não se forma novo PG, o que conduz à morte da bactéria.<sup>5,9</sup>

### **1.2.2. Antibióticos que atuam sobre a estrutura e função da membrana celular**

Para a sobrevivência da bactéria, é fundamental que a sua membrana citoplasmática se mantenha íntegra.<sup>5</sup> A membrana externa das bactérias de Gram-negativo é constituída por lipopolissacarídeo (LPS) e este, por sua vez, tem ancorado o lípido A. O lípido A geralmente tem carga negativa devido à presença de grupos fosfato, mas a ligação de iões divalentes como  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  (com carga positiva) aos grupos fosfato contribui para a estabilização do LPS.<sup>10</sup> As polimixinas exercem atividade bactericida interagindo com o lípido A, ligando-se aos grupos fosfato com maior afinidade que o  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , o que os desloca e conseqüentemente afeta a estabilidade do LPS.<sup>10</sup> Esta interação tem conseqüências na integridade da membrana celular, com alterações na camada de fosfolípidos, o que resulta num desequilíbrio osmótico e morte celular.<sup>26</sup>

A daptomicina liga-se à membrana plasmática, levando à sua despolarização e à saída de iões como potássio, com a conseqüente morte celular.<sup>11</sup>

### **1.2.3. Antibióticos que atuam na síntese proteica**

Relativamente à síntese proteica na célula, numa primeira fase, usa-se a informação contida no Ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano para sintetizar RNA mensageiro (mRNA), processo que se designa “transcrição”. Posteriormente, o mRNA é transportado juntamente com o RNA de transferência (tRNA) para os ribossomas e, por fim, dá-se a síntese

proteica a partir do mRNA, processo que se designa “tradução”.<sup>2,9</sup> A síntese de proteínas ocorre nos ribossomas. Estas estruturas celulares são responsáveis por converter as informações genéticas codificadas no mRNA nas sequências polipeptídicas. Os ribossomas são constituídos por duas subunidades: uma subunidade pequena (30S) e uma subunidade grande (50S).<sup>12</sup> Os antibióticos que atuam na subunidade 30S do ribossoma são as tetraciclinas e os aminoglicosídeos e os antibióticos que atuam na subunidade 50S incluem o cloranfenicol e os macrólidos.<sup>9</sup>

As tetraciclinas são antibióticos que atuam na subunidade 30S, inibindo a ligação do tRNA ao ribossoma. Os aminoglicosídeos ligam-se de forma irreversível a um recetor na subunidade 30S, o que conseqüentemente impede a conexão à subunidade 50S, não se formando o complexo de iniciação. O cloranfenicol atua na subunidade 50S e bloqueia a ligação do tRNA ao ribossoma impedindo, deste modo, o crescimento da cadeia proteica. Os macrólidos ligam-se à subunidade 50S, e dissociam o tRNA do ribossoma.<sup>5</sup>

#### **1.2.4. Antibióticos que atuam na síntese de ácidos nucleicos**

A síntese de ácidos nucleicos é essencial para a sobrevivência das células bacterianas. A topoisomerase II (também designada DNA girase) está envolvida na compactação do DNA na bactéria, permitindo a replicação. A topoisomerase IV está envolvida na separação e relaxamento do DNA.<sup>5</sup> A classe das quinolonas tem como alvos a topoisomerase II e a topoisomerase IV, inibindo a replicação bacteriana. Tem sido demonstrado que a topoisomerase IV é o alvo prioritário das quinolonas nas bactérias de Gram-positivo (*Streptococcus pneumoniae*, por exemplo) e a topoisomerase II é o principal alvo nas bactérias de Gram-negativo (*Escherichia coli*, por exemplo).<sup>12</sup>

As rifamicinas inibem a transcrição dependente de DNA, ligando-se com grande afinidade à subunidade  $\beta$  da RNA polimerase (esta fica situada no canal formado pela polimerase-Complexo de DNA, a partir do qual emerge o RNA recém-sintetizado) e assim inibe o metabolismo dos ácidos nucleicos procarióticos, levando conseqüentemente à morte celular bacteriana.<sup>5,12</sup>

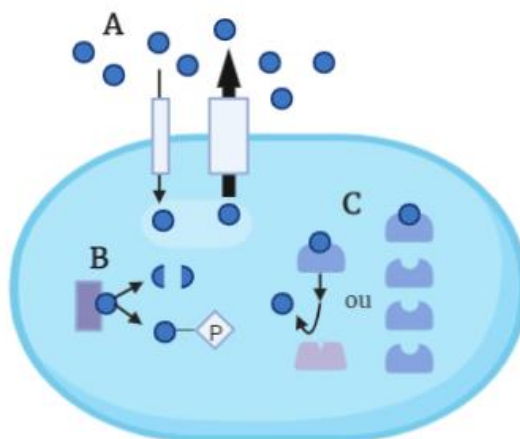
#### **1.2.5. Antibióticos que interferem no metabolismo do ácido fólico**

O ácido fólico é um componente fundamental para a formação de ácidos nucleicos e aminoácidos. Trimetoprim e sulfonamidas são antibióticos que bloqueiam enzimas responsáveis pela sua síntese.<sup>5</sup> As sulfonamidas inibem a di-hidropteroato sintetase, enzima responsável pela formação de dihidropteroato a partir dos precursores ácido p-aminobenzóico e 6-hidroximetil-7,8-di-hidropterina pirofosfato (DHPPP). O trimetoprim inibe

a di-hidrofolato redutase, não ocorrendo a redução de di-hidrofolato em tetra-hidrofolato.<sup>6,13</sup> Se estes dois antibióticos forem administrados de forma combinada apresentam sinergia de efeitos e uma taxa de resistências inferior comparativamente à apresentada se forem administrados de forma isolada.<sup>6</sup>

### 1.3. Mecanismos de resistência bacteriana

A resistência aos antibióticos pode ser de dois tipos: intrínseca ou adquirida.<sup>6</sup> Relativamente à resistência intrínseca (ou natural), esta está presente em todos os isolados de uma espécie ou género.<sup>5</sup> Um exemplo deste tipo de resistência inclui *Pseudomonas aeruginosa*, que através da reduzida permeabilidade da membrana, possui resistência natural a diversos antibióticos. A resistência adquirida normalmente está presente em apenas alguns isolados de uma espécie ou género, sendo causada pela aquisição de elementos genéticos móveis com características que conduzem à resistência ou por mutações cromossómicas.<sup>6</sup> A Figura 2 representa alguns mecanismos de resistência bacteriana, que serão explicados de seguida.



**Figura 2** – Mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos. (A) Diminuição da entrada ou aumento do efluxo do antibiótico; (B) Inativação dos antibióticos através de hidrólise ou modificação enzimática; (C) Alteração dos alvos dos antibióticos (Adaptado de <sup>6</sup>)

#### 1.3.1. Diminuição da entrada ou aumento do efluxo do antibiótico

Alguns microrganismos podem diminuir a captação de um antibiótico para o seu interior diminuindo a permeabilidade da sua membrana celular. Um antibiótico pode, por exemplo, atravessar um canal específico na membrana (porina), e a perda mutacional desse canal pode funcionar como um mecanismo de resistência. Um exemplo deste mecanismo inclui a resistência ao imipenemo em *Pseudomonas aeruginosa*, que é um antibiótico que atravessa a membrana através da porina OprD; a diminuição da expressão de OprD leva à diminuição da

entrada do antibiótico, inviabilizando a sua atividade e levando a um aumento da resistência da bactéria.<sup>15</sup>

Outro mecanismo de resistência bacteriana é o aumento do efluxo do antibiótico. As bombas de efluxo são proteínas presentes na membrana plasmática que exportam os antibióticos da bactéria. Quando os antibióticos entram na célula, as bombas de efluxo enviam-nos novamente para fora.<sup>9</sup> O antibiótico é enviado para fora mais rapidamente do que é difundido para o interior da bactéria, de modo que as suas concentrações intracelulares se mantenham ineficazes.<sup>16</sup> As bombas de efluxo podem ser apresentar especificidade para determinados antibióticos, mas muitas são transportadores multi-fármacos e têm a capacidade de bombear uma ampla gama de antibióticos estruturalmente não relacionados, como por exemplo macrólidos, tetraciclinas e fluoroquinolonas, e assim contribuem de forma mais significativa para a multirresistência.<sup>9</sup>

### **1.3.2. Inativação dos antibióticos por hidrólise ou modificação enzimática**

Relativamente à inativação dos antibióticos por hidrólise, um dos exemplos mais conhecidos é a inativação hidrolítica do anel  $\beta$ -lactâmico dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos por enzimas designadas por  $\beta$ -lactamases, sintetizadas por bactérias resistentes. O anel  $\beta$ -lactâmico, ao sofrer hidrólise, fica inativo e o antibiótico torna-se ineficaz. As bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases secretam essas enzimas para eliminar os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos antes que estes atinjam as PBP na membrana citoplasmática e uma única  $\beta$ -lactamase tem a capacidade de atuar em  $10^3$  moléculas de penicilina por segundo.<sup>16</sup>

No que respeita à modificação dos antibióticos, um exemplo inclui os aminoglicosídeos, que podem ser modificados enzimaticamente por três mecanismos de processamento: N-acetilação, O-fosforilação e O-adenililação, de modo a impedir que estes reconheçam o seu alvo no ribossoma. As enzimas responsáveis pela resistência aos aminoglicosídeos podem ser adenilil-transferases que adicionam grupos AMP, fosfo-transferases que adicionam grupos  $PO_3$  ou acetil-transferases cuja função é acetilar os grupos amina do aminoglicosídeo.<sup>6,16</sup> Estas enzimas, também designadas de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, diminuem a afinidade da molécula, fazendo com que esta não consiga ligar à subunidade 30S do ribossoma e conferindo, então, a resistência. No caso do cloranfenicol, algumas bactérias possuem a enzima cloranfenicol transacetilase, cuja função é acetilar os grupos hidroxilo do cloranfenicol. Após essa modificação, a molécula não se consegue ligar à subunidade 50S do ribossoma.<sup>9</sup>

### 1.3.3. Alteração dos alvos dos antibióticos

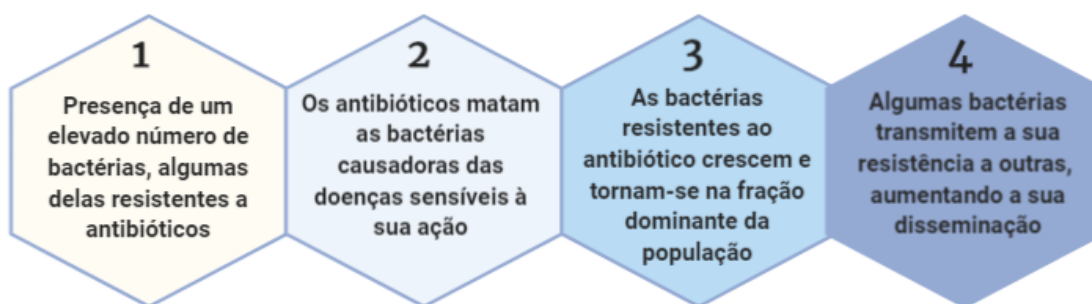
Este tipo de mecanismo de resistência não consiste em destruir os antibióticos, mas sim, em alterar ou reprogramar os seus alvos. Por exemplo, as bactérias resistentes à eritromicina possuem a capacidade de mono- ou dimetilizar um resíduo de adenina (A2058) do componente 23S RNA do ribossoma e essa modificação é realizada por uma metiltransferase, que não afeta a síntese proteica, mas diminui a afinidade da eritromicina para o RNA.<sup>16</sup> Outro mecanismo de alteração de alvos ocorre, por exemplo, em *Streptococcus pneumoniae*, e consiste em alterações nas PBP. As formas resistentes à penicilina produzem formas alteradas de PBPs, o que leva a uma menor afinidade aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, aumentando a resistência.<sup>17</sup> A espécie *Staphylococcus aureus* também apresenta alterações nas PBP como mecanismo de resistência, através da aquisição do gene *mecA* que codifica para uma PBP com baixa afinidade para os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.<sup>16</sup> Pode ainda haver um aumento da produção do alvo, como acontece no trimetoprim, devido a mutações que levam a uma maior expressão do gene que codifica a enzima di-hidrofolato redutase; deste modo as moléculas de antibiótico presentes são insuficientes para inibir o excesso de alvos produzidos.<sup>18</sup>

## 2. Causas do aumento da resistência aos antibióticos

O aumento da resistência aos antibióticos ocorre através de diversas etapas (Figura 3). Nas bactérias de Gram-negativo que apresentam maior taxa de resistência incluem-se as espécies *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* e nas de Gram-positivo inclui-se a espécie *Staphylococcus aureus* e o género *Enterococcus*.<sup>19</sup> Segundo a OMS, existem cada vez mais infeções (incluindo pneumonia, gonorreia e tuberculose) de difícil tratamento, devido à diminuição da eficácia dos antibióticos, e alguns dados comprovam ainda que antibióticos como ciprofloxacina (comum no tratamento de infeção urinária) e penicilina (comum no tratamento da tuberculose) apresentam taxas significativas de resistência.<sup>4,20</sup>

O presente capítulo explica as causas principais deste fenómeno, focando-se nas atividades humanas (atividade antropogénica) e ainda em mecanismos de genética bacteriana.





**Figura 3** – Representação esquemática do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos (Adaptado de <sup>1</sup>).

## 2.1. Atividade antropogénica

### 2.1.1. Automedicação com antibióticos

A automedicação é tradicionalmente definida como o uso de medicamentos por iniciativa própria ou por recomendação de outra pessoa, sem consultar um médico para esse efeito. Podem ser enumeradas algumas razões para que tal aconteça, tais como a falta de tempo para consulta médica, falta de serviços de saúde e dificuldades financeiras.<sup>21</sup> A automedicação com antibióticos é uma das razões para o surgimento de microrganismos com resistência aos mesmos. A ignorância do público em geral sobre a função dos antibióticos no organismo, limites de dosagem aceitáveis e efeitos adversos dos mesmos conduzem a um tratamento inadequado das doenças, podendo levar a problemas de resistência bacteriana.<sup>22</sup>

O conhecimento público e as crenças são fatores com grande influência no uso irracional de antibióticos. Num estudo realizado a nível europeu, foi demonstrado que, durante o ano de 2016, 34% dos europeus terão tomado antibióticos, 57% desconhecem que os antibióticos não têm eficácia contra vírus e 44% desconhecem que os antibióticos não são eficazes em gripe ou constipação. Além disso, verificam-se algumas diferenças entre grupos sociais: o uso de antibióticos é maior naqueles que têm menor nível educacional e menores possibilidades financeiras.<sup>23</sup>

Existe portanto a necessidade de haver uma consciencialização e educação adequadas da população sobre esta temática, de modo a tornar as pessoas mais informadas relativamente aos riscos da automedicação, e ainda sobre a dose correta e duração do tratamento. É fundamental que os profissionais de saúde dediquem algum tempo extra à educação dos doentes, contribuindo dessa forma para o uso racional de antibióticos e limitando os problemas emergentes de resistência.<sup>21</sup>

### 2.1.2. Prescrição inadequada de antibióticos

A prescrição de antibióticos é um processo que deve ser realizado de forma racional e individualizada e os prescritores devem estar conscientes da grande responsabilidade inerente ao uso destas substâncias.<sup>24</sup>

Existem alguns fatores que podem levar a uma prescrição inadequada de antibióticos (aumentando, dessa forma, o risco de resistências), nomeadamente o facto de alguns prescritores nem sempre possuem experiência suficiente em terapia com antibióticos e em doenças infecciosas,<sup>24</sup> a incerteza no diagnóstico das doenças, a pressão exercida pelos doentes ou pelos seus familiares nos médicos e o facto de haver muitas consultas para o mesmo médico num curto período de tempo, o que pode tornar o diagnóstico das doenças mais difícil e aumentar a prescrição dos antibióticos.<sup>19</sup>

Num estudo realizado em dois hospitais portugueses, no ano de 2016, constatou-se que uma das principais dificuldades na prescrição de antibióticos está relacionada com o facto de não haver acesso imediato aos resultados microbiológicos. Verificou-se ainda que existe uma grande confiança na prescrição por parte dos médicos prescritores quando os dados microbiológicos do doente são conhecidos, pelo que se torna importante melhorar a comunicação entre o laboratório e os prescritores.<sup>25</sup>

### 2.1.3. Viagens internacionais

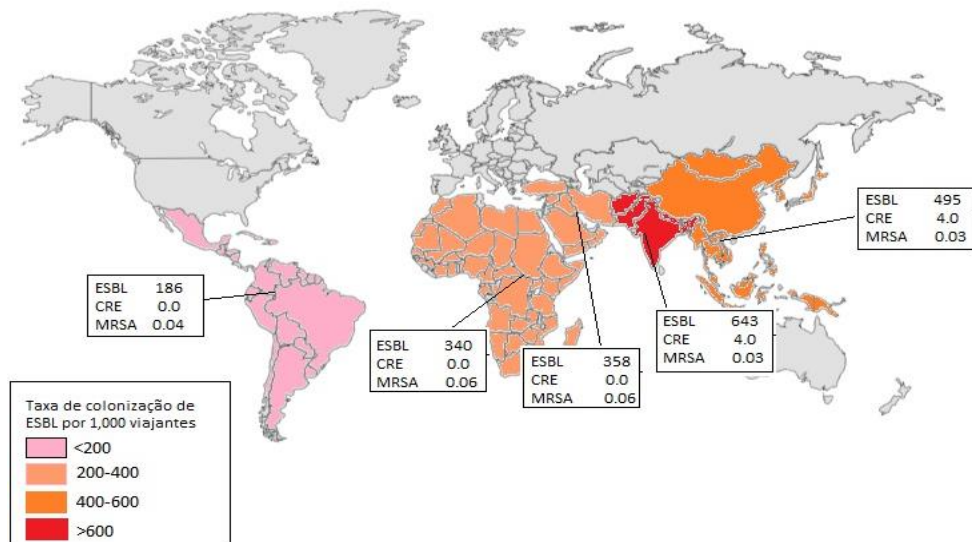
O turismo de lazer, os conflitos militares e as mudanças nos padrões de migração são uma realidade cada vez mais comum. Além disso, há muitas pessoas que percorrem grandes distâncias em busca de tratamento médico ou cirúrgico para as suas doenças.<sup>27</sup>

Os viajantes provenientes de países mais desenvolvidos que visitam os países menos desenvolvidos podem adquirir bactérias resistentes. O risco de os viajantes regressarem ao seu país de origem com uma bactéria resistente a antibióticos depende do local para o qual viajaram e do tipo de bactéria. *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de largo espectro (ESBL) são das bactérias resistentes que se adquirem com maior frequência em viagens internacionais. A Figura 4 representa o resultado de um estudo, no qual se verificou que os viajantes que regressaram do subcontinente indiano foram aqueles que apresentaram maior taxa de colonização por ESBL, seguidos daqueles que regressaram de outras partes do continente asiático, Médio Oriente, África e América do Sul e Central.<sup>28</sup>

*Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemos (CRE) é também uma família bacteriana cuja disseminação a nível global tem vindo a aumentar. Um tipo de carbapenemase que confere resistência aos carbapenemos é a *New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase* (NDM-1). Esta carbapenemase

foi detetada num doente hospitalizado na Suécia, após ter sido transferido de Nova Deli. Posteriormente, foi identificada em espécies bacterianas de todos os continentes.<sup>28</sup>

Os exemplos anteriormente referidos demonstram o impacto da globalização e das viagens internacionais na propagação de resistência. Nesta perspetiva, devem ser adotadas estratégias para reduzir a transmissão de microrganismos resistentes, sendo necessários esforços globais para melhorar o controlo de infeções e a vigilância das resistências, especialmente nos países menos desenvolvidos.<sup>28</sup>



**Figura 4** – Taxa de colonização de bactérias resistentes a antibióticos detetadas por 1000 viajantes saudáveis (Adaptado de <sup>28</sup>).

#### 2.1.4. Deficiente higiene das mãos

O ambiente hospitalar constitui uma causa importante de disseminação de bactérias multirresistentes, devido à grande probabilidade de transmissão cruzada, através das mãos de profissionais de saúde. As unidades de cuidados intensivos possuem uma grande contribuição na disseminação, pela maior densidade de doentes de elevado risco, elevada exposição de doentes a antibióticos de largo espectro e ainda pelo transporte de doentes entre as diferentes enfermarias e serviços hospitalares, o que pode constituir um ponto de partida para surtos em todo o hospital. Num estudo realizado numa unidade de cuidados intensivos, verificou-se que a higiene das mãos é a forma mais eficaz de prevenir a transmissão de ESBL.<sup>29</sup>

Além dos profissionais de saúde que trabalham nas unidades hospitalares, também os visitantes dos doentes podem transportar microrganismos patogénicos nas mãos e não praticar a higiene das mãos antes de entrar nos quartos de visita, o que pode levar a maior risco de infeção. Algumas bactérias que podem ser transmitidas por esta via são *Staphylococcus aureus* metilina-resistentes (MRSA) e *Escherichia coli*.<sup>30</sup>

A importância da prática da higiene das mãos já é reconhecida desde o início do século XIX e, desde então, muitos estudos foram realizados e comprovam que esta, de facto, pode reduzir de forma significativa o risco de transmissão cruzada, sendo também a estratégia mais económica no controlo de infeções.<sup>31</sup>

### **2.1.5. Promoção do crescimento na produção animal**

Nos animais, os antibióticos são principalmente utilizados para tratamento e prevenção de doenças como mastites, doenças respiratórias e gastrointestinais e outras infeções de origem bacteriana. No entanto, também são utilizados para promoção do seu crescimento.<sup>32</sup> A adição de quantidades sub-terapêuticas de antibióticos promotores de crescimento (APC) tornou-se uma prática muito comum em alguns países, de modo a aumentar a taxa de crescimento e melhorar a eficiência alimentar dos animais.<sup>33</sup> A União Europeia (UE) proibiu completamente o uso de antibióticos para promoção do crescimento animal no ano de 2006.<sup>34</sup>

A administração prolongada de antibióticos, nomeadamente de APC, num grande número de animais, leva ao aumento do número de bactérias resistentes. Ocorre um desequilíbrio ecológico que favorece a disseminação de um elevado número de genes de resistência e cada animal que se alimenta de um antibiótico pode tornar-se uma fonte de produção e dispersão de bactérias, muitas delas, multirresistentes. O uso continuado de um antibiótico pode levar ao surgimento de resistências a vários antibióticos, devido à presença de genes de resistência em plasmídeos e transposões.<sup>35</sup>

Como exemplo de resistência a antibióticos em animais, pode ser referido o caso da resistência de *Salmonella* Heidelberg a cefalosporinas de largo espectro, devido ao uso de ceftiofur (cefalosporina para profilaxia da onfalite por *Escherichia coli*) em aves. Existe, ainda, uma grande relação entre o uso de avoparcina (um glicopeptídeo) para promoção do crescimento em animais produtores de alimentos e o aparecimento de enterococos resistentes a vancomicina.<sup>33</sup>

### **2.1.6. Contaminação ambiental**

Os antibióticos são considerados contaminantes ambientais, uma vez que são administrados em humanos e animais e permanecem no meio ambiente através de um complexo ciclo de transformação e acumulação. Os antibióticos administrados são excretados nas fezes e na urina e a maioria não sofre metabolização. Além disso, os processos convencionais de tratamento de águas não são totalmente eficazes na remoção destes resíduos. Consequentemente, os antibióticos podem alcançar as águas superficiais,

subterrâneas e, eventualmente, a água potável.<sup>36</sup> As penicilinas são degradadas mais facilmente, enquanto as fluoroquinolonas e tetraciclinas são mais persistentes, acumulando-se em concentrações mais elevadas no ambiente.<sup>37</sup> Os resíduos excretados no ambiente, além de conterem antibióticos, contêm ainda os genes de resistência.<sup>38</sup>

Alguns estudos sugerem que as águas residuais resultantes das indústrias farmacêuticas podem ser uma fonte potencial de contaminação em alguns locais. Por exemplo, numa estação de tratamento de águas na Índia (águas provenientes de algumas indústrias) foram detetadas elevadas concentrações de ciprofloxacina (até 6,5mg/L) e norfloxacina (até 0,52mg/L), o que demonstra a elevada presença de resíduos industriais não tratados.<sup>39</sup> Também os efluentes hospitalares são considerados reservatórios importantes e contêm genes de resistência a antibióticos, nomeadamente *vanA* (gene de resistência à vancomicina) e *mecA* (gene de resistência à meticilina).<sup>40</sup>

## 2.2. Genética bacteriana

Os mecanismos relativos à genética das bactérias também contribuem para o aumento da resistência aos antibióticos. A resistência bacteriana pode ser causada por mutações em genes já existentes, aquisição de genes de resistência ou uma combinação de ambos. Os elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposões, têm sido responsáveis pela disseminação da resistência aos antibióticos entre muitas bactérias.<sup>41</sup>

Os plasmídeos consistem em segmentos de DNA extracromossómico, que possuem capacidade de replicação independente do cromossoma, podem ser transferidos entre bactérias através de pílus e possuem a capacidade de transportar genes de resistência que conferem vantagem à célula hospedeira (nestes casos, designam-se plasmídeos R). Os transposões consistem em sequências genéticas que se podem deslocar dentro do cromossoma, sendo constituídos por sequências de inserção, diferentes genes e a enzima transposase (que é a responsável pela transposição deste elemento genético no cromossoma).<sup>41</sup>

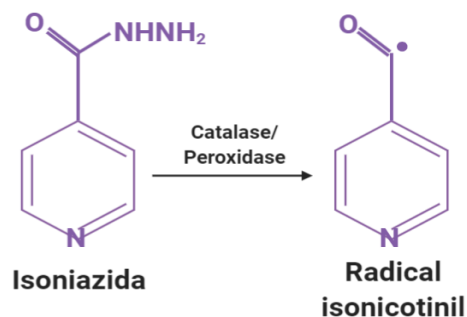
### 2.2.1. Mutações

Quando um novo antibiótico estabelece interação pela primeira vez com uma bactéria, torna-se um novo desafio para esta, desfavorecendo o seu crescimento. As bactérias podem desenvolver mecanismos de adaptação para superar estas condições adversas, através de mutações genéticas.<sup>42</sup>

As mutações são alterações na sequência de DNA e podem ser de vários tipos: deleção ou inserção de fragmentos, translocação, inversão, duplicação de DNA, ou substituição de um único par de bases.<sup>43</sup> As mutações são um dos mecanismos que as bactérias utilizam de modo a adaptar-se à introdução de novos antibióticos no seu ambiente e, embora uma mutação possa parecer pouco significativa e reduzir apenas ligeiramente a suscetibilidade das bactérias ao antibiótico, pode ser o ponto de partida para a sobrevivência inicial da bactéria até adquirir mais mutações que resultem em resistência total ao antibiótico.<sup>44</sup>

### **Exemplo: Mutações em *Mycobacterium tuberculosis***

A tuberculose é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, e um dos antibióticos usados no seu tratamento é a isoniazida. A isoniazida atua inibindo a produção dos ácidos micólicos. Estes são ácidos gordos que conferem impermeabilidade à parede celular da bactéria e estão presentes principalmente nas micobactérias, sendo um alvo seletivo de medicamentos para o tratamento da tuberculose. A isoniazida é administrada na forma de pró-fármaco e requer a ativação pela enzima catalase-peroxidase (codificada pelo gene *katG*), para passar à sua forma ativa e exercer o seu efeito na bactéria (Figura 5).<sup>45</sup> Mutações em *katG* levam a perda de atividade da catalase-peroxidase, logo a isoniazida não é ativada. Este é o mecanismo mais comum de resistência a este antibiótico.<sup>46</sup>



**Figura 5** – Ativação da Isoniazida pela catalase-peroxidase (*katG*) (Adaptado de<sup>45</sup>).

Outros exemplos de resistências adquiridas por mutações foram já referidos anteriormente, em 1.3.3. (Alteração dos alvos dos antibióticos).

## **2.2.2. Transferência de genes**

### **Transferência vertical de genes**

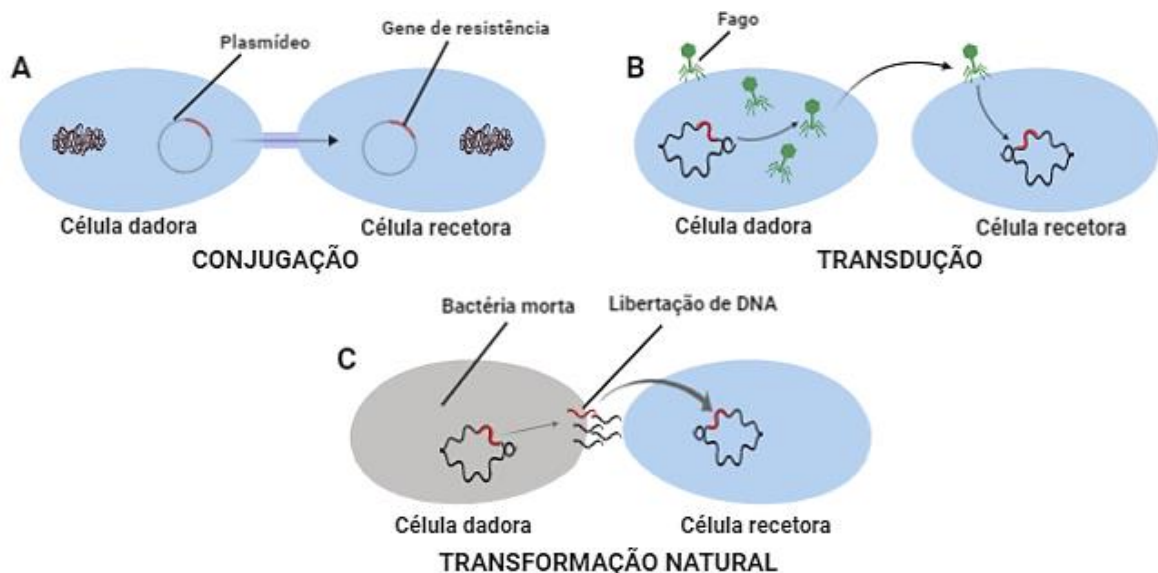
A transferência vertical de genes ocorre quando a célula mãe transfere material genético para a célula filha, durante o processo de divisão celular. Este tipo de transferência

está normalmente associado à transmissão de mutações para a descendência de uma célula mutada.<sup>47</sup>

### Transferência horizontal de genes

A transferência horizontal de genes consiste na transmissão de material genético entre organismos, podendo ocorrer entre diferentes espécies ou gêneros. Trata-se de um processo que teve um grande impacto na evolução das várias espécies e pode dar-se entre microrganismos procaríotas, entre procaríotas e eucaríotas, e entre eucaríotas.<sup>48,49</sup> Alguns estudos demonstraram que cerca de 75% de cada genoma foi adquirido por transferência horizontal de genes ao longo de toda a evolução. Além disso, muitas “superbactérias” com multirresistência surgiram recentemente como resultado desse mesmo processo, o que provocou surtos em hospitais e ambientes comunitários.<sup>50</sup>

As bactérias possuem um citoplasma (no qual se localiza o genoma) que é isolado do exterior através de membrana e parede celular e o material genético não consegue atravessá-las passivamente, existindo alguns mecanismos que permitem que o DNA estranho tenha acesso ao genoma, nomeadamente conjugação, transdução e transformação natural, ilustrados na Figura 6.<sup>51</sup>



**Figura 6** – Mecanismos de transferência horizontal de genes. (A) Conjugação; (B) Transdução; (C) Transformação natural (Adaptado de <sup>14</sup>).

A conjugação (Figura 6 – (A)) é um mecanismo em que há transferência de material genético, normalmente em plasmídeos, e que requer o contacto direto entre a célula dadora

e a célula recetora, através de um pílus sexual (é através deste que se dá a passagem de material genético entre as duas células).<sup>14,49,51</sup>

A transdução (Figura 6 – (B)) consiste na transferência de material genético entre bactérias através de bacteriófagos (ou fagos), vírus que integram material genético da célula hospedeira na sua cápside. Estes transportam o material genético para a nova célula hospedeira, não requerendo contacto entre as células.<sup>14,49,51,52</sup>

A transformação natural (Figura 6 – (C)) consiste na entrada de DNA exógeno a partir do ambiente. É um mecanismo pelo qual o DNA livre (derivado principalmente de microrganismos mortos) é captado pela bactéria e esta incorpora esse fragmento no seu genoma.<sup>14,49,51</sup>

### **Exemplo: Transferência Horizontal de Genes em *Staphylococcus aureus***

Os genes de resistência a antibióticos em *Staphylococcus aureus* estão localizados em elementos genéticos móveis, adquiridos por transferência horizontal. Existe uma ilha genómica transferida por esta via, designada *Staphylococcal cassette chromosome mec*, que é a responsável pela disseminação do gene *mecA*, que confere a resistência à meticilina nesta bactéria (aumentando a propagação mundial de MRSA). Além deste gene, esta ilha genómica é constituída por outros genes que conferem resistência a vários antibióticos como tetraciclina, estreptogramina e canamicina.<sup>50</sup>

Assim, verifica-se que a transferência horizontal de genes tem sido fundamental para a evolução e diversificação dos genomas bacterianos e para a adaptação das bactérias aos ambientes em mudança, o que permite a rápida acumulação de sequências genómicas.<sup>52</sup>

## **3. Consequências da resistência aos antibióticos**

Como se verificou nos capítulos anteriores, a resistência aos antibióticos é um fenómeno complexo, que envolve múltiplos fatores, sendo uma das principais preocupações associadas à saúde pública. Neste capítulo, são apresentadas as consequências principais deste problema mundial.

### **3.1. Crescente prevalência e incidência de infeções por bactérias multirresistentes**

A presença de multirresistência bacteriana tem vários problemas associados, que incluem a falha de esquemas antibióticos normalmente usados para o tratamento das infeções, o que atrasa a administração da antibioterapia adequada e reduz as opções de tratamento existentes.<sup>53</sup>



Segundo a OMS, esta é uma ameaça cada vez maior à saúde pública mundial e requer que se tomem medidas na sociedade e em todos os setores governamentais. Já se verifica resistência até mesmo à colistina, que é o antibiótico de último recurso para tratamento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae* com resistência aos carbapenemos, fazendo com que seja impossível tratar essas infecções.<sup>54</sup>

As infecções por bactérias resistentes podem levar a um aumento do risco de hospitalização, complicações para os doentes, necessidade de cuidados intensivos e podem mesmo resultar em morte. Estima-se que os infetados com MRSA tenham 64% de probabilidade acrescida de morte relativamente às pessoas com *Staphylococcus aureus* suscetível aos antibióticos.<sup>54,55</sup>

### **3.2. Impedimento à realização de alguns procedimentos médicos**

Uma das consequências relevantes da resistência bacteriana aos antibióticos é também a impossibilidade de realização de algumas intervenções médicas como quimioterapia, cirurgias, cesarianas e transplantes de órgãos devido ao elevado risco de infecção.<sup>54,56</sup>

Por exemplo, um estudo demonstrou que sem a existência de antibióticos eficazes, 30 a 40% dos doentes submetidos a substituição total da anca poderia desenvolver uma infecção bacteriana pós-operatória e com uma taxa de mortalidade de cerca de 30%.<sup>56</sup>

### **3.3. Impactos no microbioma**

É importante ter em consideração que os antibióticos, ao destruírem as bactérias que nos causam infecções, também têm algumas consequências nas bactérias (comensais) que normalmente residem no nosso organismo e que estão presentes no mesmo ambiente da bactéria-alvo do antibiótico, designadas de microbiota. Estes microrganismos, os seus metabolitos e interações que estabelecem entre si e com o hospedeiro constituem o microbioma. Essas bactérias simbióticas são muito importantes no desenvolvimento fisiológico, na maturação do sistema imunitário e na prevenção da invasão do organismo por agentes patogénicos.<sup>57</sup>

Estudos têm comprovado que algumas alterações na microbiota humana provêm do tratamento com antibióticos. Os antibióticos podem modificar o microbioma promovendo troca de genes que conferem resistência entre os diferentes elementos da microbiota, o que dificulta a capacidade de tratar possíveis infecções que possam surgir. Os mecanismos responsáveis por essa troca de genes são a transformação natural, conjugação e transdução (mecanismos de transferência horizontal de genes).<sup>58</sup>

Este tema ainda requer a existência de mais estudos, métodos e técnicas para melhor se compreender a interação entre os antibióticos, o microbioma e os microrganismos patogênicos e, ainda, as vias evolutivas através das quais os elementos genéticos que codificam resistência se disseminam numa comunidade.<sup>58</sup>

### **3.4. Consequências na saúde animal e produção de alimentos**

Existe uma grande evidência de que bactérias como *Campylobacter*, *Salmonella* e MRSA podem disseminar-se entre animais e humanos e, além disso, alguns genes de resistência (*vanA*, por exemplo) podem transmitir-se entre as bactérias que colonizam animais e bactérias que colonizam humanos, o que constitui um potencial impacto na saúde pública.<sup>59</sup>

Além deste problema, também podem ser enumerados outros relativos à resistência a antibióticos em animais. Por exemplo, nos cuidados veterinários, nomeadamente hospitais e clínicas, existem já técnicas de diagnóstico avançadas disponíveis e há a possibilidade de realização de cirurgias e cuidados intensivos. Isto pode levar a uma grande densidade animal nestes espaços e ao uso de muitos antibióticos para tratamento de infeções. Todo este cenário pode resultar numa crescente prevalência de infeções por bactérias multirresistentes em animais. Existem relatos de infeções com MRSA e bactérias de Gram-negativo com resistência a cefalosporinas de terceira geração e a carbapenemos em cães e cavalos. A resistência aos antibióticos causa sofrimento e efeitos emocionais negativos aos animais e também aos seus proprietários.<sup>59</sup>

Os animais criados com a finalidade de produzir alimentos (como carne, leite e ovos) são muito importantes para a economia mundial. Existe a produção de alimentos em pequena escala, respeitante à criação de animais para consumo doméstico, e a produção em grande escala, na qual um grande número de animais são criados para produzir alimentos para venda no mercado nacional ou no estrangeiro. Doenças bacterianas nas vias entéricas são muito frequentes nestes animais, e a mastite ocorre com frequência em animais produtores de leite. Estas infeções podem causar mais problemas quando os animais são criados em grupos, devido ao contágio. A falta de acesso a terapias eficazes devido à resistência bacteriana pode levar a perdas económicas e a menor produtividade de alimentos.<sup>59</sup>

### **3.5. Impacto económico**

A resistência aos antibióticos acarreta consequências negativas na vida humana e animal. Além disso, tem também impactos económicos relevantes. As infeções causadas por bactérias resistentes são de tratamento mais moroso e, consequentemente, mais dispendioso,

e existem algumas espécies de bactérias que obrigam a um período de internamento mais prolongado, implicando conseqüentemente custos de tratamento mais elevados relativamente aos doentes infetados com bactérias não resistentes. Por exemplo, *Streptococcus pneumoniae* com sensibilidade baixa à penicilina levou a que se tivesse de recorrer a outros antibióticos mais caros, como cefalosporinas, macrólidos e fluoroquinolonas para o seu tratamento.<sup>56</sup>

As revisões de literatura existentes concluem que o custo associado à resistência aos antimicrobianos é elevado em todo o mundo e difere de país para país. Para exemplificar o quanto os custos económicos são significativos, estima-se que apenas na Europa a resistência implique custos superiores a 9 bilhões de euros por ano. De acordo com o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos da América estes custos rondam os 55 bilhões de dólares a cada ano. Face a este problema, os níveis de pobreza poderão aumentar (principalmente em países com baixo rendimento) e a diferença entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento também tende a acentuar-se. Está ainda demonstrado que o Produto Interno Bruto mundial anual pode diminuir cerca de 1% e nos países em desenvolvimento pode decrescer 5-7% até 2050.<sup>60</sup>

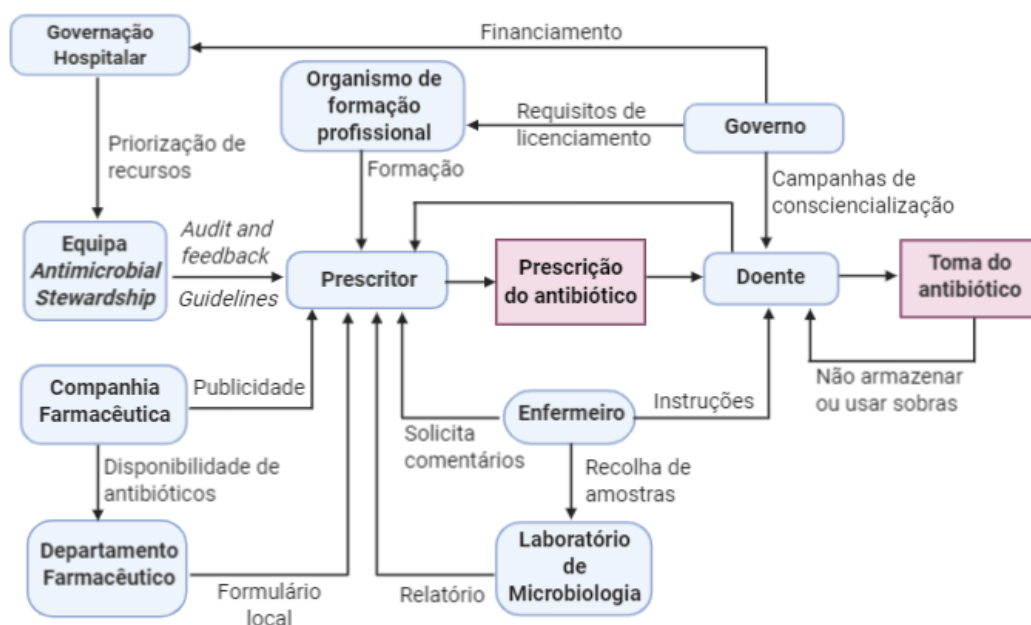
No entanto, é importante notar que apesar de todos os riscos relativos ao uso excessivo de antibióticos referidos anteriormente, um mundo sem antibióticos é um cenário muito pouco provável. Por exemplo, a administração de antibióticos como profilaxia permite que a maioria dos doentes recupere de cirurgias sem infeção. Se esta profilaxia fosse retirada, a taxa de infeção pós-operatória seria muito superior. Nesta perspetiva, os antibióticos utilizados para além do tratamento de infeções trazem também benefícios e podem ajudar a aumentar a qualidade de vida das pessoas.<sup>61</sup> Sendo estas as conseqüências da resistência aos antibióticos para a saúde pública, é importante adotar estratégias para tentar contornar a crescente resistência bacteriana.

#### **4. Estratégias para reverter a resistência aos antibióticos**

O conceito de *Antimicrobial Stewardship* tem vindo a expandir-se nos últimos anos, referindo-se às intervenções e programas que têm como finalidade otimizar e tornar mais responsável o uso de antimicrobianos. *Antimicrobial Stewardship* é fundamental para garantir o acesso de antimicrobianos com eficácia a todos os doentes que necessitam deles no presente e no futuro.<sup>62</sup>

Neste âmbito, podem ser implementadas ações e estratégias por diferentes organizações e indivíduos, incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos, doentes, laboratórios e até mesmo o governo, de forma coordenada.<sup>62</sup> A Figura 7 retrata a forma como *Antimicrobial Stewardship* pode ser implementado entre diferentes indivíduos e organizações e as ações que podem estabelecer entre si.

Este capítulo dará especial foco a algumas ações que o médico, o farmacêutico e a comunidade em geral podem realizar, para melhorar o uso de antibióticos e, desse modo, contribuir para a redução da resistência aos mesmos.



**Figura 7** – Exemplos de intervenientes e ações em Antimicrobial Stewardship (Adaptado de <sup>62</sup>).

## 4.1. Médico

A prescrição excessiva de antibióticos está relacionada com um maior risco de efeitos adversos e reaparecimento mais frequente das infeções. É um problema que merece uma atenção particular, dado que a maioria das infeções são causadas por vírus.<sup>63</sup> Os médicos devem fazer ajustes na forma como prescrevem este tipo de medicamentos, para evitar que este problema seja agravado.<sup>64</sup> De seguida serão apresentadas algumas estratégias importantes que os médicos deverão ter em conta e que, se forem aplicadas corretamente, podem contribuir para resultados favoráveis na terapia antimicrobiana e preservar os antibióticos como um bem social.

#### **4.1.1. Otimizar o processo de prescrição**

O médico deverá avaliar de forma cuidadosa cada doente antes da prescrição e evitar prescrever antibióticos quando não existe evidência de infecção bacteriana, complementando o diagnóstico com resultados laboratoriais e métodos de diagnóstico adequados para reduzir a incerteza e identificar o microrganismo causador.<sup>24,64</sup> Não deverá prescrever antibióticos para infecções de etiologia viral, nomeadamente constipação comum mas optar, nesses casos, por terapêuticas de alívio dos seus sintomas, como descongestionantes, antipiréticos e medicamentos para alívio da tosse. Deve ainda selecionar antibióticos com um espectro mais restrito, de forma a direcionar mais especificamente a terapêutica ao alvo pretendido e preservar a microbiota normal, retardando, também, o aparecimento de resistência.<sup>64</sup>

#### **4.1.2. Otimizar a dose de antibiótico**

O médico deve usar modelos de Farmacocinética/Farmacodinâmica para prever a dose mais adequada a administrar.<sup>24</sup> Quando necessário, pode ser implementada a Monitorização Terapêutica de medicamentos, medindo os níveis plasmáticos de antibiótico durante o tratamento, o que tem interesse por exemplo em  $\beta$ -lactâmicos, cuja concentração deve estar o maior tempo possível acima da concentração mínima inibitória.<sup>65</sup>

#### **4.1.3. Estratégias de comunicação com o doente**

Educar e melhorar a comunicação com o doente é um aspeto fundamental. O médico não deverá atender a pedidos de antibióticos desnecessários por parte dos doentes, mesmo que estes os solicitem para poder retornar à sua rotina habitual. É importante reconhecer quando o uso de antibióticos é injustificado e alertar o doente para o risco de aquisição de um microrganismo resistente.<sup>64</sup> Deve-se ainda informar os doentes relativamente ao curso natural das doenças infecciosas e realçar que a maioria dos antibióticos não têm eficácia em grande parte das situações autolimitadas. Podem mesmo ser usadas outras estratégias de comunicação, nomeadamente folhetos informativos, para uma maior consciencialização do doente para esta temática.<sup>63</sup> Por último, o médico deve certificar-se que os doentes cumprem o plano terapêutico no tempo indicado, mesmo que comecem a ter alívio de sintomas precocemente, para que as bactérias patogénicas sejam totalmente eliminadas.<sup>64</sup>

#### **4.1.4. Sistemas de apoio à decisão clínica**

Os sistemas de apoio à decisão clínica e as tecnologias de informação, que incluem por exemplo o *Direct computer physician order entry* (CPOE), foram projetados para auxiliar o

médico prescritor no momento da prescrição, apresentando opções terapêuticas, permitindo reduzir erros de medicação e adequando, neste caso, a prescrição de antibióticos. Dessa forma, são uma ferramenta poderosa para melhorar o uso de antibióticos e aumentar a qualidade de vida dos doentes.<sup>82</sup>

## 4.2. Farmacêutico

O farmacêutico pode exercer funções tanto a nível de internamento, ambulatório ou cuidados continuados. Como os antimicrobianos são prescritos em todos esses níveis de cuidados de saúde, o farmacêutico tem um papel fundamental na otimização dos esquemas terapêuticos, já que é especialista do medicamento, sendo também um elemento-chave nos programas de *Antimicrobial Stewardship*. Tendo em conta as interações multidisciplinares que o farmacêutico exerce, é também o profissional de saúde indicado para desenvolver protocolos com vista a melhorar o uso de antimicrobianos.<sup>67</sup> Algumas estratégias que o farmacêutico pode desenvolver neste âmbito são:

### 4.2.1. Ajudar a melhorar a prescrição de antibióticos

O farmacêutico deve colaborar e manter um contacto próximo com o médico prescritor de antibióticos, de modo a fornecer-lhe informações atualizadas sobre os mesmos, apresentar-lhe as várias opções de tratamento disponíveis e as alterações nas *guidelines* de prescrição, tendo em conta os padrões de resistência.<sup>68</sup>

O farmacêutico pode, no momento da dispensa do antibiótico, monitorizar a prescrição e contactar o médico prescritor caso uma determinada prescrição não cumpra as *guidelines* ou quando o regime de tratamento é inapropriado.<sup>68</sup>

Outro papel muito importante que o farmacêutico pode desempenhar está relacionado com as transições de doentes entre os diferentes níveis de cuidados de saúde. Durante o internamento, a terapia antimicrobiana é acompanhada, mas deve-se ter em conta que geralmente o tratamento é completado pelo doente após a alta hospitalar. A presença de um farmacêutico neste processo de transição e o seu *feedback* pode ser crucial para reduzir o uso inapropriado dos antibióticos, limitando as prescrições sem indicação justificável e ajudando o prescritor a selecionar o antibiótico adequado, tendo em conta o seu espectro de ação, dose e duração.<sup>67</sup>

#### **4.2.2. Monitorização do uso de antibióticos**

*Prospective Audit with Intervention and Feedback* é uma outra intervenção dos programas de *Antimicrobial Stewardship* que tem como objetivo melhorar o uso de antibióticos e evitar efeitos adversos e resistência bacteriana. É feita uma revisão à terapia antimicrobiana administrada a doentes selecionados, nomeadamente diagnóstico da doença, medicamento administrado, via de administração, dose e duração da terapêutica, normalmente por um farmacêutico clínico, que pode contar com a colaboração de um médico especialista em doenças infecciosas, para a discussão dos casos analisados. Posteriormente, são apresentadas as recomendações ao prescriptor, com base nas revisões efetuadas.<sup>67</sup>

#### **4.2.3. Contribuir para a prevenção de infeções**

O farmacêutico deve tomar medidas para evitar a disseminação de infeções entre os doentes, profissionais de saúde e outras pessoas envolvidas no sistema de saúde. Estas ações incluem, entre outras, a participação em comités para a prevenção de infeções, desenvolvimento de normas de vigilância para profissionais de saúde e doentes que estiveram em contacto com infetados, promoção de programas de vacinação, estabelecer procedimentos internos de controlo de qualidade para evitar a contaminação e estabelecer normas relativas ao pessoal (reduzir, por exemplo, a atividade de funcionários com sintomas de infeção respiratória).<sup>69</sup>

#### **4.2.4. Apoio e aconselhamento ao utente**

Para os utentes, os farmacêuticos são profissionais de saúde de grande proximidade e representam o último contacto antes da toma dos antibióticos, daí a sua importância no fornecimento de orientações relativas aos mesmos. Assim, podem informar os utentes relativamente à finalidade dos antibióticos, à importância de promover o seu uso adequado e de os tomar segundo o regime posológico prescrito (duração do tratamento e intervalo entre tomas), o que fazer no caso de ocorrerem efeitos adversos, informar sobre o risco de interações, eliminação de antibióticos antigos ou não utilizados, entre outros.<sup>68</sup>

#### **4.2.5. Desenvolvimento de programas educacionais**

O farmacêutico pode fornecer informações a profissionais de saúde, doentes e público sobre controlo de infeções e *Antimicrobial Stewardship*. Aqui podem ser incluídos fóruns educacionais relacionados com a resistência e o uso de antibióticos, métodos de esterilização, técnicas assépticas, uso de esterilizantes e desinfetantes, promoção de medidas de prevenção de infeções (como a correta lavagem das mãos), participação em programas de

conscientização da saúde pública de modo a controlar a propagação das doenças infecciosas e aconselhamento a doentes internados, de ambulatório e respetivos cuidadores para a adesão às instruções de prescrição de antimicrobianos, armazenamento de medicamentos e eliminação de resíduos domésticos.<sup>69</sup>

### **4.3. Comunidade em geral**

#### **4.3.1. Melhorar o uso de antibióticos e prevenir infeções**

A comunidade em geral pode também realizar ações muito importantes no que diz respeito à prevenção da resistência a antibióticos. A OMS recomenda algumas ações simples relativamente ao uso de antibióticos, que qualquer cidadão poderá realizar:

- ✓ Não tomar antibióticos para tratamento de infeções virais como constipação, dor de garganta ou gripe;
- ✓ Tomar antibióticos apenas quando houver prescrição por um médico;
- ✓ Mesmo quando os sintomas melhorarem, tomar o antibiótico durante o tempo total para o qual foi prescrito;
- ✓ Não partilhar os antibióticos com outras pessoas nem usar antibióticos que sobraram de tratamentos anteriores.<sup>70</sup>

O CDC apresenta também, de forma muito didática, algumas recomendações dirigidas ao público em geral incluindo, entre outras, a lavagem das mãos (para prevenção da disseminação de infeções), a importância da vacinação, e cuidados em viagens para o estrangeiro (saber quais as vacinas necessárias e conhecer os alertas de saúde).<sup>71</sup>

#### **4.3.2. Cuidados na criação de animais**

Os agricultores devem evitar o uso de antibióticos clinicamente importantes, como carbapenemos. Como alternativa ao uso de antibióticos e também de forma a reforçar o sistema imunitário dos animais e a promover o seu crescimento, poderão ser administradas vacinas, probióticos, prebióticos ou enzimas. A higiene adequada dos animais e dos locais de criação são também um fator importante a ter em conta.<sup>66</sup>



## 5. Descoberta de novos antibióticos

Os antibióticos, tal como já foi referido anteriormente, têm uma vida útil relativamente curta devido ao surgimento das resistências. Tal facto leva a que haja necessidade de desenvolvimento de antibióticos novos para substituir os mais antigos que se tornaram ineficazes.<sup>74</sup> Os anos que decorreram entre 1940 e 1990 foram marcados pela descoberta de novos agentes antibacterianos, uma estratégia bem sucedida nessa época para combater as resistências bacterianas. No entanto, nos últimos anos essa estratégia tem vindo a falhar, com a taxa de resistência a acumular de forma muito célere, relativamente ao número de novos antibióticos em investigação.<sup>72</sup> Tem ocorrido, então, uma menor aposta da indústria farmacêutica nesta área, uma vez que os antibióticos são de mais difícil introdução no mercado e, como são usados para tratamentos de curta duração, são menos lucrativos do que os medicamentos usados para doenças crónicas.<sup>72</sup> Os microbiologistas e médicos alertaram para o uso excessivo de antibióticos, o que levou a menor investigação nesta área e, conseqüentemente, a menor retorno do investimento das indústrias farmacêuticas.<sup>73</sup> Em anexo (Anexo 3) encontram-se alguns antibióticos em desenvolvimento atualmente por algumas empresas farmacêuticas mundiais. De facto, pode verificar-se que a investigação se encontra mais focada noutras patologias (como doenças oncológicas), havendo menor aposta em doenças infecciosas.<sup>76-79</sup>

A OMS publicou recentemente uma lista de bactérias para as quais a descoberta de novos antibióticos é urgente, e no grupo mais crítico incluem-se bactérias multirresistentes que podem provocar infeções graves e conduzir à morte dos doentes, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*. Estas bactérias desenvolveram resistência a antibióticos como cefalosporinas de terceira geração e carbapenemos, que são importantes no tratamento de infeções causadas por bactérias com multirresistência. A OMS refere a importância de se desenvolverem novos antibióticos direcionados prioritariamente a estas bactérias, no entanto, ressalva que não basta a pesquisa de novos antibióticos para se contornar este problema. É também fundamental que o uso dos antibióticos existentes no presente e no futuro seja racional e haja controlo e prevenção de infeções.<sup>75</sup>

Algumas técnicas de cultura e de biotecnologia inovadoras (como a metabolómica, por exemplo, que pode fornecer informação sobre os compostos em análise) têm sido desenvolvidas para auxiliar a descoberta de novos antibióticos. No entanto, estas também necessitam de apoio governamental e de mudanças na regulamentação, de modo a preparar terapias antimicrobianas eficazes.<sup>81</sup>

## Conclusão

Os antibióticos são agentes terapêuticos de grande importância e utilidade na saúde pública, graças aos seus mecanismos de atuação nas bactérias, permitindo tratar uma grande variedade de doenças infecciosas e controlar a sua disseminação. No entanto, a resistência aos antibióticos é uma ameaça mundial em constante crescimento, já que há cada vez mais mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias, de modo a garantirem a sua sobrevivência e a continuidade das suas espécies, até mesmo para antibióticos de último recurso, o que torna as infeções cada vez mais difíceis de tratar.

Após esta revisão bibliográfica, verifica-se que a resistência aos antibióticos é um fenómeno muito complexo, que pode ter diversas causas e envolver múltiplos fatores, nomeadamente mecanismos de genética bacteriana (através de mutações que ocorrem nas bactérias e transferência de genes de resistência). Verifica-se também que existe um uso inadequado destes agentes terapêuticos, nomeadamente na prescrição, automedicação, promoção do crescimento animal e outras atividades humanas. Este facto faz com que seja cada vez mais necessário educar e sensibilizar a comunidade para a problemática da resistência aos antibióticos, o decurso das doenças infecciosas e a importância de utilizar os antibióticos corretamente.

É importante ter ainda em consideração que, se a resistência aos antibióticos não for contida, pode ter consequências muito negativas em saúde pública, com o aumento cada vez maior de bactérias multirresistentes com disseminação mundial, a impossibilidade de se realizarem alguns procedimentos médicos devido ao grande risco de se desenvolverem infeções bacterianas e elevadas perdas económicas. Todo este problema é ainda agravado pela aposta reduzida das indústrias farmacêuticas na descoberta de antibióticos, não existindo novos agentes terapêuticos para combater infeções mais resistentes que possam surgir.

Por fim, deve-se salientar que, para reverter a resistência aos antibióticos, tem de haver cooperação por parte de todos os indivíduos na sociedade. Os profissionais de saúde, como os médicos e farmacêuticos, devem ter um papel ativo nos programas de *Antimicrobial Stewardship*, mas também toda a comunidade em geral, as indústrias farmacêuticas para a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos, as agências reguladoras de medicamentos e ainda o governo, tratando-se de um trabalho conjunto com o objetivo de prevenir a propagação das resistências e de preservar os antibióticos existentes.

## Referências Bibliográficas

1. SMITH, R.A., M'IKANATHA, N.M., READ, A.F. – **Antibiotic Resistance: A Primer and Call to Action**. Health Communication, 30:3 (2015) 309-314.
2. ETEBU, E., ARIKEKPAR, I. – **Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives**. International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research, 4 (2016) 90-101.
3. ROSSOLINI, G. M., ARENA, F., PECILE, P., POLLINI, S. – **Update on the antibiotic resistance crisis**. Current Opinion in Pharmacology, 18 (2014) 56-60.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Antibiotic resistance – Key facts**. 2018. [Acedido a 27 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
5. DUARTE, A. – **Agentes Antibacterianos: mecanismos de ação e de resistência**. In: BARROSO, H., MELIÇO-SILVESTRE, A., TAVEIRA, N. Microbiologia Médica – volume I. Lisboa: Lidel - edições técnicas, lda. 2014. ISBN: 978-989-752-057-0. p. 211-227.
6. YONEYAMA, H., KATSUMATA, R. – **Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development**. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 70:5 (2006) 1060-1075.
7. NIKOLAIDIS, I., FAVINI-STABILE, S., DESSEN, A. – **Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall**. Protein Science, 23:3 (2014) 243-259.
8. MARINHO, A., TAVEIRA, N. – **Princípios Gerais de Bacteriologia**. In: BARROSO, H., MELIÇO-SILVESTRE, A., TAVEIRA, N. Microbiologia Médica – volume I. Lisboa: Lidel - edições técnicas, lda. 2014. ISBN: 978-989-752-057-0. p. 3-36.
9. KAPOOR, G., SAIGAL, S., ELONGAVAN, A. – **Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians**. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 33:3 (2017) 300-305.
10. MOFFATT, J. H., HARPER, M., BOYCE, J. D. – **Mechanisms of Polymyxin Resistance**. Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside, (2019) 55-71.
11. TAYLOR, S. D., PALMER, M. – **The action mechanism of daptomycin**. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24 (2016) 6253-6268.
12. KOHANSKI, M. A., DWYER, D. J., COLLINS, J. J. – **How antibiotics kill bacteria: from targets to networks**. Nature Reviews Microbiology, 8:6 (2010) 423–435.

13. MINATO, Y., DAWADI, S., KORDUS, S. L., SIVANANDAM, A., ALDRICH, C. C., & BAUGHN, A. D. – **Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole.** *Nature Communications*, 9:1 (2018).
14. PANG, Z., RAUDONIS, R., GLICK, B.R., LIN, T, CHENG, Z. – **Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies.** *Biotechnology Advances*, 37:1 (2019) 177-192.
15. NIKAIDO, H. – **Prevention of Drug Access to Bacterial Targets: Permeability Barriers and Active Efflux.** *Science*, 264:5157 (1994) 382-388.
16. WALSH, C. – **Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance.** *Nature*, 406:6797 (2000) 775-781.
17. SPRATT, B. G. – **Resistance to Antibiotics Mediated by Target Alterations.** *Science*, 264 (1994) 388-393.
18. ABDIZADEH, H., TAMER, Y.T., ACAR, O., TOPRAK, E., ATILGAN, A.R., ATILGAN, C. – **Increased substrate affinity in the *Escherichia coli* L28R dihydrofolate reductase mutant causes trimethoprim resistance.** *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19:18 (2017) 11416-11428.
19. LOUREIRO, R.J., ROQUE, F., RODRIGUES, A.T., HERDEIRO, M.T., RAMALHEIRA, E. – **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34:1 (2016) 77-84.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows.** 2018. [Acedido a 1 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.who.int/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>.
21. BENNADI, D. – **Self-medication: A current challenge.** *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5:1 (2013) 19-23.
22. RATHER, I.A., KIM, B., BAJPAI, V.K., PARK, Y. – **Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention.** *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24:4 (2017) 808-812.
23. MACHOWSKA, A., LUNDBORG, C.S. – **Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16:1 (2018) 27.
24. MORENO-GARCÍA, E., RODRÍGUEZ, J.G., PAÑO-PARDO J.R. – **Optimizing antimicrobial prescribing: a practical decalogue.** *Revista Espanola de Quimioterapia*, 30 (2017) 56-60.

25. SIMÕES, A.S., ALVES, D.A., GREGÓRIO, J., COUTO, I., DIAS, S., PÓVOA, P., VIVEIROS, M., GONÇALVES, L., LAPÃO, L.V. – **Fighting antibiotic resistance in Portuguese hospitals: Understanding antibiotic prescription behaviours to better design antibiotic stewardship programmes.** *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 13 (2018) 226-230.
26. VELKOV, T., ROBERTS, K.D., NATION, R.L., THOMPSON, P.E., LI, J. – **Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics.** *Future Microbiology*, 8:6 (2013) 711-724.
27. ROGERS B.A., AMINZADEH, Z., HAYASHI, Y., PATERSON, D.L. – **Country-to-Country Transfer of Patients and the Risk of Multi-Resistant Bacterial Infection.** *Clinical Infectious Diseases*, 53:1 (2011) 49-56.
28. SCHWARTZ, K.L., MORRIS, S.K. – **Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria.** *Current Infectious Disease Reports*, 20:9 (2018) 29.
29. PELAT, C., KARDAŚ-SŁOMA, L., BIRGAND, G., RUPPÉ, E., SCHWARZINGER, M., ANDREMONT, A., LUCET, J., YAZDANPANAHI, Y. – **Hand Hygiene, Cohorting, or Antibiotic Restriction to Control Outbreaks of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae.** *Infection control & hospital epidemiology*, 37:3 (2016) 272-280.
30. BIRNBACH, D.J., ROSEN, L.F., FITZPATRICK, M., ARHEART, K.L., MUNOZ-PRICE, L.S. – **An evaluation of hand hygiene in an intensive care unit: Are visitors a potential vector for pathogens?.** *Journal of Infection and Public Health*, 8:6 (2015) 570-574.
31. AL-MAANI, A., AL-ABRI, S. S. – **Hand hygiene in an era of healthcare complexity and antimicrobial resistance.** *Journal of Infection and Public Health*, 11:2 (2018) 151-152.
32. BACANLI, M., BAŞARAN, N. – **Importance of antibiotic residues in animal food.** *Food and Chemical Toxicology*, 125 (2019) 462-466.
33. TAMANG, M. D., SUNWOO, H., JEON, B. – **Phage-mediated dissemination of virulence factors in pathogenic bacteria facilitated by antibiotic growth promoters in animals: a perspective.** *Animal Health Research Reviews*, 18:2, (2017) 160-166.
34. MOREHEAD, M. S., SCARBROUGH, C. – **Emergence of Global Antibiotic Resistance.** *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45:3 (2018) 467-484.
35. MARSHALL, B. M., LEVY, S.B. – **Food animals and antimicrobials: impacts on human health.** *Clinical microbiology reviews*, 24:4 (2011) 718-33.
36. CARVALHO, I.T., SANTOS, L. – **Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario.** *Environmental International*, 94 (2016) 736-757.

37. LARSSON, D.G.J. – **Antibiotics in the environment.** Upsala journal of medical sciences, 119:2 (2014) 108-112.
38. MANYI-LOH, C., MAMPHWELI, S., MEYER, E., OKOH, A. – **Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications.** Molecules, 23:4 (2018) 795.
39. FICK, J., SÖDERSTRÖM, H., LINDBERG, R.H., PHAN, C., TYSKLIND, M., LARSSON, D.G.J. – **Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production.** Environmental Toxicology and Chemistry, 28:12 (2009) 2522-2527.
40. MANAIA, C.M., MACEDO, G., FATTA-KASSINOS, D., NUNES, O.C. – **Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled?** Applied Microbiology and Biotechnology, 100 (2016) 1543-1557.
41. HARBOTTLE, H., THAKUR, S., ZHAO, S., WHITE, D.G. – **Genetics of antimicrobial resistance.** Animal Biotechnology, 17:2 (2006) 111-124.
42. WOODFORD, N., ELLINGTON, M.J. – **The emergence of antibiotic resistance by mutation.** Clinical Microbiology and Infection, 13:1 (2007) 5-18.
43. GORDO, I., PERFEITO, L., SOUSA, A. – **Fitness Effects of Mutations in Bacteria.** Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 21 (2011) 20-35.
44. TENOVER, F.C. – **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria.** American Journal of Medicine, 119:6A (2006) S3-S10.
45. UNISSA, A.N., SUBBIAN, S., HANNA, L.E., SELVAKUMAR, N. – **Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis.** Infection, Genetics and Evolution, 45 (2016) 474-492.
46. NASIRI, M.J., HAEILI, M., GHAZI, M., GOUDARZI, H., PORMOHAMMAD, A., FOOLADI, A., FEIZABADI, M. – **New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria.** Frontiers in Microbiology, 8 (2017) 681.
47. LAWRENCE, J.G. – **Horizontal and Vertical Gene Transfer: The Life History of Pathogens.** Contributions to Microbiology, 12 (2005) 255-271.
48. ANDERSSON, D.I., HUGHES, D. – **Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria.** Microbiology Spectrum, 5:4 (2017).
49. SOUCY, S.M., HUANG, J., GOGARTEN, J.P. – **Horizontal gene transfer: building the web of life.** Nature Reviews Genetics, 16:8 (2015) 472-482.
50. JUHAS, M. – **Horizontal gene transfer in human pathogens.** Critical Reviews in Microbiology, 41:1 (2015) 101-108.

51. DAUBIN, V., SZÖLLÖSI, G.J. – **Horizontal Gene Transfer and the History of Life.** Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8:4 (2016) a018036.
52. HEUER, H., SMALLA, K. – **Horizontal gene transfer between bacteria.** Environmental Biosafety Research, 6 (2007) 3-13.
53. WOODFORD, N., TURTON, J.F., LIVERMORE, D.M. – **Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance.** FEMS Microbiology Reviews, 35:5 (2011) 736-755.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Antimicrobial resistance – Key facts.** 2018. [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
55. WATKINS, R.R., BONOMO, R.A. – **Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance.** Infectious Disease Clinics of North America, 30:2 (2016) 313-322.
56. LAXMINARAYAN, R., DUSE A., WATTAL, C., ZAIDI, A.K.M., WERTHEIM, H.F.L., SUMPRADIT, N., VLIEGHE, E., HARA, G.L., GOULD, I.M., GOOSSENS, H., GREKO, C., SO. A.D., BIGDELI, M., TOMSON, G., WOODHOUSE, W., OMBAKA, E., PERALTA, A.Q., QAMAR, F.N., MIR, F., KARIUK, S., BHUTTA, Z.A., COATES, A., BERGSTROM, R., WRIGHT, G.D., BROWN, E.D., CARS, O. – **Antibiotic resistance—the need for global solutions.** The Lancet Infectious Diseases Commission, 13:12 (2013) 1057-1098.
57. BLASER, M.J. – **Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome.** Science, 352:6285 (2016) 544-545.
58. SOMMER, M.O.A., DANTAS, G. – **Antibiotics and the resistant microbiome.** Current Opinion in Microbiology, 14:5 (2011) 556-563.
59. BENGTTSSON, B, GREKO, C. – **Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production.** Upsala Journal of Medical Sciences, 119:2 (2014) 96-102.
60. DADGOSTAR, P. – **Antimicrobial Resistance: Implications and Costs.** Infection and Drug Resistance, 12 (2019) 3903-3910.
61. BARRIERE, S.L. – **Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance.** Expert Opinion on Pharmacotherapy, 16:2 (2015) 151-153.
62. DYAR, O.J., HUTTNER, B., SCHOUTEN, J., PULCINI, C., ESGAP – **What is antimicrobial stewardship?.** Clinical Microbiology and Infection, 23:11 (2017) 793-798.
63. LLOR, C., BJERRUM, L. – **Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem.** Therapeutic Advances in Drug Safety, 5:6 (2014) 229-241.

64. HOOTON, T.M., LEVY, S.B. – **Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice.** American Family Physician, 63:6 (2001) 1087-1097.
65. HUTTNER, A., HARBARTH, S., HOPE, W.W., LIPMAN, J., ROBERTS, J.A. – **Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for?** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 70:12 (2015) 3178-3183.
66. LEE, C., CHO, I.H., JEONG, B.C., LEE, S.H. – **Strategies to Minimize Antibiotic Resistance.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 10:9 (2013) 4274-4305.
67. PARENTE, D.M., MORTON, J. – **Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship.** Medical Clinics of North America, 102:5 (2018) 929-936.
68. ESSACK, S., BELL, J., SHEPHARD, A. – **Community pharmacists—Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 43:2 (2018) 302-307.
69. ASHP REPORTS – **ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control.** American Journal of Health-System Pharmacy, 67:7 (2010) 575-577.
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **How to reduce the spread of antibiotic resistance.** [Acedido a 23 de março de 2020]. Disponível na internet: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2012/11/antibiotic-resistance-a-growing-threat/how-to-reduce-the-spread-of-antibiotic-resistance>
71. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – **Protect Yourself and Your Family.** 2020. [Acedido a 24 de março de 2020]. Disponível na internet: [https://www.cdc.gov/drugresistance/protecting\\_yourself\\_family.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_yourself_family.html)
72. LIVERMORE, D.M. – **Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 66:9 (2011) 1941-1944.
73. PIDDOCK, L. JV – **The crisis of no new antibiotics—what is the way forward?** The Lancet Infectious Diseases, 12:3 (2012) 249-253.
74. SINGH, S.B., YOUNG, K., SILVER, L.L. – **What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward.** Biochemical Pharmacology, 133 (2017) 63-73.
75. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.** 2017. [Acedido a 7 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>



76. PFIZER – **Product Pipeline**. 2020. [Acedido a 7 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline>
77. ROCHE – **Product Development Portfolio**. 2020. [Acedido a 7 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.roche.com/research\\_and\\_development/who\\_we\\_are\\_how\\_we\\_work/pipeline.htm](https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/pipeline.htm)
78. NOVARTIS – **Novartis Global Pipeline**. 2019. [Acedido a 7 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.novartis.com/our-science/novartis-global-pipeline>
79. GSK – **Our Pipeline**. 2020. [Acedido a 8 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.gsk.com/en-gb/research-and-development/our-pipeline/>
80. VENATORX – **Pipeline**. 2020. [Acedido a 8 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.venatorx.com/pipeline/>
81. KEALEY, C., CREAVER, C.A., MURPHY, C.D., BRADY, C.B. – **New approaches to antibiotic discovery**. *Biotechnology Letters*, 39:6 (2017) 805-817.
82. SHEBL, N.A., FRANKLIN, B.D., BARBER, N. – **Clinical decision support systems and antibiotic use**. *Pharmacy World and Science*, 29 (2007) 342-349.

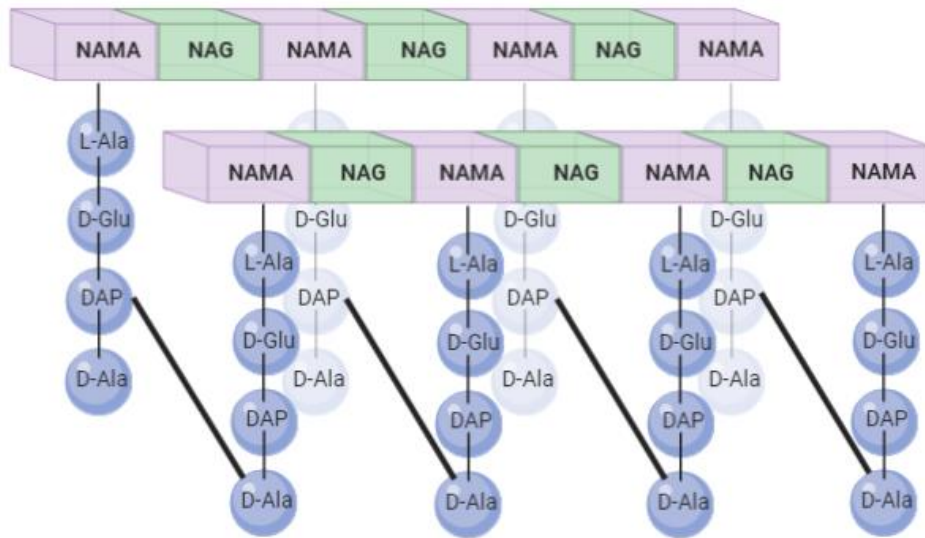
# **ANEXOS**

## Anexo I – Exemplos de antibióticos e respectivos espectros de ação

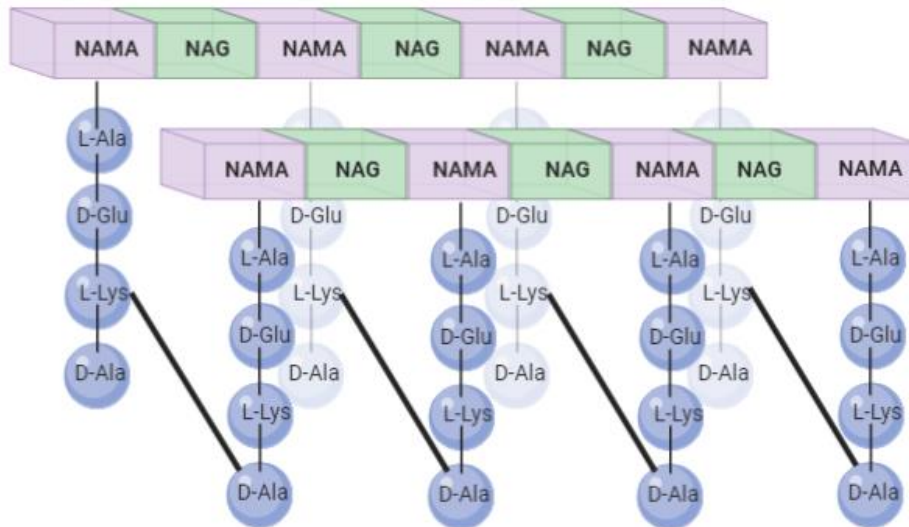
Tabela I – Alguns antibióticos e espectros de ação (Adaptado de <sup>12</sup>).

Família	Nome	Espectro de Ação
<b><u>Aminoglicosídeos</u></b>	Canamicina, Estreptomicina, Gentamicina	“Espécies aeróbias de Gram-positivo e de Gram-negativo e <i>M. tuberculosis</i> ” <sup>12</sup>
<b><u>β-lactâmicos</u></b>	Carbapenemos	Imipenemo
	Cefalosporinas	Cefazolina, Ceftriaxone
	Penicilinas	Ampicilina, Penicilina
<b><u>Fenicóis</u></b>	Cloranfenicol	“Algumas espécies de Gram-positivo e de Gram-negativo” <sup>12</sup>
<b><u>Fluoroquinolonas</u></b>	Ácido nalidíxico, Ciprofloxacina, Levofloxacina	“Espécies aeróbias de Gram-positivo e de Gram-negativo; algumas espécies anaeróbias de Gram-negativo (...) e <i>M. tuberculosis</i> ” <sup>12</sup>
<b><u>Lipopéptidos</u></b>	Daptomicina, Polimixina B	“Espécies de Gram-positivo (daptomicina) e de Gram-negativo (polimixina)” <sup>12</sup>
<b><u>Macrólidos</u></b>	Azítromicina, Eritromicina	“Espécies aeróbias e anaeróbias de Gram-positivo e de Gram-negativo” <sup>12</sup>
<b><u>Rifamicinas</u></b>	Rifampicina, Rifapentina	“Espécies de Gram-positivo e de Gram-negativo e <i>M. tuberculosis</i> ” <sup>12</sup>
<b><u>Tetraciclina</u></b>	Doxiciclina, Tetraciclina	“Espécies aeróbias de Gram-positivo e de Gram-negativo” <sup>12</sup>

## Anexo 2 – Representação da estrutura de peptidoglicano nas bactérias



**Figura 8** – Estrutura de peptidoglicano nas bactérias Gram-negativas (Adaptado de <sup>8, 9</sup>)



**Figura 9** – Estrutura de peptidoglicano nas bactérias Gram-positivas (adaptado de <sup>8, 9</sup>)

## Anexo 3 – Pipelines de antibióticos de algumas empresas farmacêuticas mundiais, atualmente

**Tabela 2** – Investigação e desenvolvimento de novos antibióticos, atualmente, em algumas empresas farmacêuticas mundiais (Adaptado de <sup>76-80</sup>)

Empresa	Nome do composto	Indicação	Fase	Referência
<b>Pfizer</b>	Aztreonamo-Avibactamo (PF-06947387)	Tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativo	Fase 3	76
<b>Roche</b>	RG786I	Tratamento de infecções causadas por <i>Staphylococcus aureus</i>	Fase I	77
<b>Novartis</b>	Clofazimina	Tratamento da tuberculose	Registo	78
<b>GlaxoSmithKline</b>	GSK3036656	Tratamento da tuberculose	Fase 2	79
	Gepotidacina	Tratamento de infecções urinárias	Fase 3	79
	Cefepima-Taniborbactamo	Infeções entéricas multi-resistentes e <i>Pseudomonas</i> multi-resistentes	Fase 3	80
<b>Venato RX</b>	Ceftibuteno/VNRX-7145	Bactérias entéricas multi-resistentes	Fase I	80
	Novos inibidores de PBP		Descoberta	80