



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Guilherme Augusto Mota Arrais

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto da pandemia COVID-19 no fenómeno da resistência aos antimicrobianos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisabete de Fátima Alves, da Dra. Beatriz Costa e da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Guilherme Augusto Mota Arrais

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto da pandemia COVID-19 no fenómeno da resistência aos antimicrobianos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisabete de Fátima Alves, da Dra. Beatriz Costa e da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro 2021

Eu, Guilherme Augusto Mota Arrais, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015226204, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto da pandemia COVID-19 no fenómeno da resistência aos antimicrobianos” 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, 19 de outubro de 2021.



---

(Guilherme Augusto Mota Arrais)

## **Agradecimentos**

Eis que chega a hora de me despedir de um dos melhores capítulos da minha vida. O caminho nem sempre foi fácil, mas levo daqui memórias, ensinamentos para a vida e a saudade de tudo o que a “Cidade dos Estudantes” dá a quem por ela passa. Antes de dizer adeus, resta-me agradecer a todos aqueles que tornaram esta jornada possível e inesquecível.

O primeiro e maior agradecimento vai para os meus pais. Vocês foram a base de tudo e o vosso apoio e presença incansáveis tornaram possível esta grande conquista.

Um obrigado nunca será suficiente!

Aos meus avós, primos, padrinho e madrinha, pelo apoio constante.

Ao João, à Maria, à Margarida e ao Diogo, os melhores afilhados e amigos que alguém pode ter nesta viagem!

Vocês são incríveis!

À Phartuna e ao NEF/AAC, casas de aprendizagem, conquistas e memórias.

À Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, pela incansável ajuda e disponibilidade que tornaram possível a realização deste trabalho do qual tanto me orgulho.

Às equipas da Farmácia Alves e da Basepoint Consulting Services, não só por proporcionarem momentos de crescimento e aprendizagem, como também pela amizade e simpatia.

Às belas amizades que aqui construí e às memórias que levo comigo,

Que venham novas aventuras!

**A Coimbra!**

“São as nossas escolhas que revelam o que realmente somos, muito mais do que  
as nossas capacidades”

*Albus Dumbledore, Harry Potter*

“Deus não joga aos dados com o Universo”

*Albert Einstein*

“O trajeto entre o nascimento e a morte faz-se de forma diferente se tivermos a  
capacidade de rir”

*Ricardo Araújo Pereira*

# Índice

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA – FARMÁCIA ALVES

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	10
1.1	Farmácia Alves.....	10
<b>2</b>	<b>Análise SWOT</b> .....	11
2.1	<b>Forças</b> .....	12
2.1.1	Equipa da farmácia.....	12
2.1.2	Localização .....	12
2.1.3	Plano de Estágio .....	12
2.1.4	Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) à COVID-19 .....	13
2.2	<b>Fraquezas</b> .....	14
2.2.1	Receitas Manuais.....	14
2.2.2	Pandemia de COVID-19 .....	14
2.3	<b>Oportunidades</b> .....	14
2.3.1	Filosofia <i>Kaizen</i> .....	14
2.3.2	Medição de parâmetros bioquímicos na farmácia .....	15
2.3.3	Produtos cosméticos .....	15
2.4	<b>Ameaças</b> .....	15
2.4.1	Expectativas dos utentes.....	15
2.4.2	Medicamentos esgotados.....	16
<b>3</b>	<b>Casos Clínicos</b> .....	16
<b>4</b>	<b>Conclusão</b> .....	18
<b>5</b>	<b>Bibliografia</b> .....	19

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES – BASEPOINT CONSULTING SERVICES

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	22
<b>2</b>	<b>Análise SWOT</b> .....	23
2.1	<b>Forças</b> .....	23
2.1.1	Equipa da Basepoint .....	23
2.1.2	Autonomia de trabalho .....	23
2.2	<b>Fraquezas</b> .....	24
2.2.1	Distanciamento da equipa.....	24
2.2.2	Abrangência dos temas abordados.....	24
2.3	<b>Ameaças</b> .....	24
2.3.1	Informação enviada pelos clientes .....	24
2.4	<b>Oportunidades</b> .....	25
2.4.1	Adaptação a uma nova realidade de trabalho .....	25
2.4.2	Aprimoramento de capacidades de análise.....	25
2.4.3	Ferramentas do <i>Office</i> .....	25
<b>3</b>	<b>Conclusão</b> .....	26
<b>4</b>	<b>Bibliografia</b> .....	26

# MONOGRAFIA – "O IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19 NO FENÓMENO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS"

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>Resistência Bacteriana</b>	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>Mecanismos de Resistência Bacteriana</b>	<b>33</b>
2.1.1	Regulamentação deficitária	33
2.1.2	Uso de antibacterianos no setor agrícola	33
2.1.3	Uso excessivo e errado de antimicrobianos	34
2.1.4	Prescrição inapropriada	34
<b>2.2</b>	<b>O contributo da transferência horizontal na disseminação de bactérias multirresistentes</b>	<b>35</b>
2.2.1	Conjugação	35
2.2.2	Transdução	36
2.2.3	Competição natural e transformação	36
<b>2.3</b>	<b>A emergência de descoberta de novos antibacterianos</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>A resistência bacteriana na era pré-COVID-19</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Marcos históricos</b>	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Dados epidemiológicos europeus</b>	<b>42</b>
3.2.1	<i>Escherichia coli</i>	42
3.2.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43
3.2.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
3.2.4	<i>Acinetobacter</i> spp.	44
3.2.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	44
3.2.6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	44
3.2.7	<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i>	44
<b>3.3</b>	<b>Bactérias Pan-Resistentes - "Superbactérias"</b>	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>Contributo da situação pandémica para o aumento da resistência bacteriana</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Fatores predisponentes</b>	<b>45</b>
4.1.1	Pressão nos Sistemas de Saúde	46
4.1.2	Diminuição das capacidades de diagnóstico	47
4.1.3	Falta de alternativas terapêuticas	48
<b>4.2</b>	<b>Prescrição de antibacterianos</b>	<b>48</b>
<b>4.3</b>	<b>Consequências da pandemia COVID-19 na resistência bacteriana</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Perspetivas Futuras</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Conclusões</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>57</b>

## Índice de Figuras da Monografia

<b>Figura 1</b> - Evolução cronológica da pandemia por SARS- CoV-2.....	32
<b>Figura 2</b> - Objetivos de investimento do Plano Global Anual ( <i>Global Annual Plan</i> ) na Tuberculose vs Investimento Real, 2015.....	38
<b>Figura 3</b> - Patogéneos prioritários para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, OMS.....	40
<b>Figura 4</b> - Desenvolvimento de novos antibióticos e respetivo surgimento de resistências.....	42
<b>Figura 5</b> - Disrupção na prestação de serviços de saúde.....	47
<b>Figura 6</b> - Consumo de antibióticos em meio ambulatório, INFARMED I.P. ....	51
<b>Figura 7</b> - Classes terapêuticas com maior utilização em meio hospitalar, INFARMED I.P. ....	51

## Índice de Tabelas da Monografia

<b>Tabela 3</b> - Lista de estirpes bacterianas prioritárias para a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos, adaptado de OMS .....	39
<b>Tabela 4</b> - Fatores com influência na evolução dos níveis de AMR durante a pandemia de COVID-19, adaptado .....	52

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

**Farmácia Alves, Lordemão**

## **Abreviaturas**

**ANF** - Associação Nacional de Farmácias

**CK** - Creatinina Cinase

**EC** - Estágio Curricular

**FA** - Farmácia Alves

**MA** - Módulo de atendimento

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PIM** - Preparação Individualizada da Medicação

**PMM** - Preparação de Medicamentos Manipulados

**PUV** - Produtos de uso veterinário

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**TRAg** - Testes Rápidos de Antigénio

**UC** - Unidades Curriculares

## **I Introdução**

O farmacêutico assume-se cada vez mais como um agente de saúde multidisciplinar, com uma proximidade ímpar do utente. Esta proximidade única facilita o desenvolvimento de uma empatia com o utente, o que leva a um exercício de aconselhamento melhor, resultando num exercício mais completo da sua profissão. O exercício da sua profissão de um modo mais completo possível é fulcral na atividade farmacêutica já que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. (1)

Ao longo dos seus cinco anos de formação, o MICF oferece aos seus estudantes um contacto com diversas áreas, desde as Tecnologias Farmacêuticas, às Medicinas Naturais, às Microbiologias, às Químicas Farmacêuticas, entre outras. Para além do contacto com estas áreas, ao longo de cerca de seis unidades curriculares (UC), este curso oferece uma base de formação teórica bastante forte na área da Farmacologia, formação essa que culmina na realização de um estágio curricular (EC) em farmácia comunitária.

Este estágio assume assim um papel muito importante na consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos, sendo também uma excelente oportunidade de aplicar em casos reais os conteúdos teóricos aprendidos.

Tendo em conta o peso que este estágio curricular tem na minha formação, decidi realizar o mesmo na Farmácia Alves (FA), em Lordemão.

### **I.1 Farmácia Alves**

A FA está localizada na localidade de Lordemão, tendo sido atribuída à Dra. Elisabete Alves por concurso público em 2005, e vendo a sua abertura ao público em 24 de janeiro de 2011. Desde a sua abertura o foco desta farmácia tem sido, mais do que o simples ato de dispensar medicamentos, a criação de uma estreita relação de confiança e satisfação dos utentes. (2)

Esta farmácia está organizada de modo a fornecer o melhor atendimento ao utente, possuindo dois Gabinetes do Utente. Um dos gabinetes é especialmente dedicado à recolha de amostras biológicas para análise laboratorial em parceria com os laboratórios Actualab, bem como consultas de podologia. No outro gabinete é onde usualmente são feitas determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de injetáveis,

tratamento de feridas e, mais recentemente, os Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) à COVID-19. A FA possui ainda uma zona de atendimento ao público, uma zona de receção de encomendas e armazenamento de medicamentos, um gabinete de Direção Técnica e um laboratório onde é feita a Preparação de Medicamentos Manipulados (PMM) e a Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

A equipa da FA é constituída por 1 Diretora Técnica, 2 farmacêuticas, 1 técnica de farmácia e 1 técnico auxiliar de farmácia. Para além dos serviços básicos de dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), a FA oferece ainda uma panóplia de serviços que vão desde o aconselhamento de produtos cosméticos e produtos de uso veterinário (PUV), à PMM, à PIM, ao tratamento de feridas, à administração de vacinas e injetáveis e à medição de parâmetros bioquímicos. São ainda realizadas consultas de podologia e rastreios diversos.

O meu estágio na FA iniciou-se em abril e terminou em agosto, ao longo de 810 horas e foi realizado sob a orientação da Dra. Elisabete Alves e da Dra. Maria Aurora Gonçalves.

## 2 Análise SWOT

O relatório referente ao estágio na FA será apresentado sob a forma de Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). A Análise SWOT é uma ferramenta de análise polivalente que me permite rever o meu estágio dum ponto de vista quer interno (*Strengths, Weaknesses*) quer externo (*Opportunities, Threats*), servindo como uma excelente ferramenta de revisão do meu estágio.

**Tabela I** - Análise SWOT - Farmácia Alves

Forças	Fraquezas	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa da farmácia;</li> <li>• Localização;</li> <li>• Plano de estágio;</li> <li>• Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receitas Manuais;</li> <li>• Pandemia de COVID-19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filosofia <i>Kaizen</i>;</li> <li>• Medição de parâmetros bioquímicos na farmácia;</li> <li>• Produtos cosméticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expectativas dos utentes;</li> <li>• Medicamentos esgotados.</li> </ul>

## **2.1 Forças**

### **2.1.1 Equipa da farmácia**

Como referi anteriormente, a FA possui uma equipa multidisciplinar, que vai desde a Diretora Técnica, a farmacêuticas e ainda uma técnica de farmácia e um auxiliar técnico de farmácia. Isto permite que haja uma discussão de pontos de vista bastante diversos, enriquecendo assim o serviço fornecido pela farmácia. Desde cedo que fui muito bem recebido por todos os membros da equipa. A sua disponibilidade e simpatia, bem como esta discussão pluridisciplinar de vários temas facilitaram e enriqueceram a minha aprendizagem ao longo do estágio.

### **2.1.2 Localização**

A FA situa-se na localidade de Lordemão. Apesar de estar bastante próxima do centro da cidade de Coimbra, esta farmácia encontra-se descentralizada, servindo assim a grande maioria da população daquela localidade. Isto significa que a grande maioria dos utentes que se dirigem a esta farmácia são utentes recorrentes, estando fidelizados à mesma. Isto apresenta-se como uma grande vantagem, já que permite a criação de uma maior empatia com o utente, facilitando o aconselhamento posterior. Para além disso, isto facilita a monitorização dos tratamentos, permitindo ao farmacêutico ter uma melhor noção do histórico medicamentoso do utente, bem como se o utente anda a tomar a medicação da maneira correta.

### **2.1.3 Plano de Estágio**

Numa fase inicial, o meu estágio focou-se na receção de encomendas e armazenamento dos respetivos medicamentos e outros artigos vendidos na farmácia. Isto permitiu um primeiro contacto com os nomes comerciais dos medicamentos, bem como uma adaptação à organização tanto do *back-office*, como da área de atendimento em si. Numa fase posterior, para além do armazenamento dos medicamentos, comecei a preparar algumas entregas ao domicílio. Isto permitiu um contacto e uma adaptação inicial ao módulo do *Sifarma.MA*<sup>®</sup> (Módulo de Atendimento). A fase seguinte passou pelo início do atendimento ao balcão. O contacto prévio quer com o módulo de atendimento, quer com os nomes comerciais dos medicamentos facilitaram a adaptação a esta fase do estágio. Aqui, o meu trabalho passou pela dispensa de medicamentos prescritos em Receitas Manuais (RM), Receitas Eletrónicas Materializadas e Receitas Sem Papel (RSP), bem como o aconselhamento ao nível da

suplementação alimentar, de produtos cosméticos e dos PUV. Numa fase inicial este aconselhamento mostrou ser algo difícil devido à minha falta de experiência prática na farmácia, no entanto, esta dificuldade foi diminuindo ao longo do tempo com o ganho de experiência.

#### **2.1.4 Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) à COVID-19**

No contexto epidemiológico causado pela pandemia de COVID-19 que vivemos, e no sentido de prevenir e mitigar a transmissão do vírus SARS-CoV-2, a Direção-Geral da Saúde, ao abrigo da Norma n.º 019/2020, passou a exigir a apresentação de um teste de rastreio da COVID-19 à entrada dos diversos eventos de cariz corporativo, desportivo ou cultural. (3) A partir de julho de 2021, e ao abrigo da Portaria n.º 138-B/2021, os Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) à COVID-19, passaram a ser alvo de comparticipação total por parte do Sistema Nacional de Saúde (SNS), caso o utente cumprisse todos os requisitos necessários para a comparticipação total do mesmo. Os requisitos são:

- Não possuir o certificado de vacinação para a COVID-19, há pelo menos 14 dias;
- Não possuir o certificado de recuperação para a COVID-19, na sequência da realização de um teste molecular de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) com resultado positivo, realizado há mais de 11 dias e menos de 180 dias;
- Ser maior de 12 anos;
- Não ter realizados mais de 4 TRAg comparticipados no mesmo mês civil. (4)

A FA foi incluída na lista elaborada pelo INFARMED I.P. (5), de farmácias passíveis de realizar estes mesmos testes comparticipados.

Apesar de não poder participar diretamente na realização dos TRAg, a realização dos mesmos permitiu que eu tivesse um contacto com os diversos aspetos de organização interna da farmácia, inerentes à realização dos mesmos, tais como a recolha de dados dos utentes, o processamento desses mesmos dados no módulo de atendimento (*Sifarma.MA*<sup>®</sup>), bem como a encomenda de material para a realização dos testes aos fornecedores. Apesar de não poder realizar os TRAg, acredito que este contacto com os diversos aspetos necessários para a realização dos mesmos acabou por enriquecer o meu EC.

## 2.2 Fraquezas

### 2.2.1 Receitas Manuais

Ao longo do meu estágio pude ter contacto com diversos tipos de receitas, desde Receitas Manuais (RM), Receitas Eletrónicas Materializadas e Receitas Sem Papel (RSP). Apesar de o seu uso ser cada vez menos frequente, ainda há alguns médicos que recorrem ao uso de RM, justificando o uso das mesmas por razões de inadaptação justificada do prescriptor ou de falência informática. A utilização deste tipo de receitas requer por parte do farmacêutico uma revisão atenta de alguns parâmetros, tais como: justificação para utilização de RM, nome e número de utente da pessoa, número de unidades prescritas, data da prescrição e ainda se o modelo de receita utilizado corresponde ao modelo em vigor. (6) Durante o meu EC deparei-me com RM em que a caligrafia do médico dificultava a leitura da receita, dificultando o atendimento. Nestas situações tornava-se necessário recorrer a outros colegas que ajudassem na leitura da mesma.

### 2.2.2 Pandemia de COVID-19

A pandemia que vivemos levou à adoção de várias medidas de proteção da saúde pública, tais como utilização de máscaras, distanciamento social, desinfeção das mãos com álcool gel, entre outras. Como não podia deixar de ser, a adoção destas medidas verificou-se no ambiente da farmácia, onde as pessoas necessitavam de utilizar máscara, desinfetar as mãos à entrada do estabelecimento e onde eram utilizados acrílicos de proteção nos balcões de atendimento. Estas medidas de prevenção, apesar de totalmente necessárias, criaram algumas dificuldades. A utilização das máscaras criou, em alguns casos, uma dificuldade na perceção daquilo que o utente desejava, dificultando a comunicação e a realização do atendimento.

## 2.3 Oportunidades

### 2.3.1 Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* é uma metodologia com origem no Japão, que tem vindo a ser muito aplicada em companhias ocidentais. Esta filosofia tem como princípio central a melhoria contínua a nível da *performance*, custo e qualidade, sendo considerada vital nos ambientes competitivos de hoje em dia. (7)

Esta filosofia era aplicada na organização de diversos aspetos do dia-a-dia da FA, quer ao nível da organização do *back-office*, quer ao nível de aspetos do atendimento. Esta filosofia permitiu não só uma maior facilidade na minha adaptação à organização da farmácia, mas

também fomentou uma revisão contínua do meu desempenho, contribuindo para a melhoria gradual do mesmo.

### **2.3.2 Medição de parâmetros bioquímicos na farmácia**

Como referi anteriormente, dentro do leque de serviços oferecidos pela FA, encontra-se a medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol, glicémia). Para além da disponibilidade de medição destes parâmetros numa base regular, realizou-se ainda no mês de maio (apelidado “Mês do Coração”) um dia de rastreios especialmente dedicado à medição de parâmetros que contribuem para o risco cardiovascular. Este dia de rastreios, bem como a disponibilidade regular para a realização destas medições permitiu uma consolidação de vários conhecimentos adquiridos ao longo das UC de Farmacologia e ainda da UC de Bioquímica Clínica, bem como contribuiu para um aprimoramento ao nível de aconselhamento relacionado com medidas não farmacológicas a nível de doenças cardiovasculares.

### **2.3.3 Produtos cosméticos**

Quando iniciei os atendimentos ao balcão, deparei-me com uma panóplia bastante diversa de produtos cosméticos, das mais variadas marcas e com diversas aplicações. Numa fase inicial isto causou alguma dificuldade nos atendimentos direcionados para esta área devido ao meu pouco contacto prévio com as diversas marcas de produtos cosméticos, no entanto, de uma maneira gradual isto permitiu um contacto mais real com as mesmas, apresentando-se como uma excelente oportunidade de aprimorar o meu leque de conhecimentos e a minha capacidade de aconselhamento ao nível da dermofarmácia.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Expectativas dos utentes**

Como referi anteriormente, a grande maioria dos utentes que se dirigem à FA, são utentes recorrentes, que estão fidelizados à farmácia. Se, por um lado, isto facilita em alguns aspetos o exercício da atividade farmacêutica, por outro lado, também significa que os utentes esperam que, quando se dirigirem à farmácia, o farmacêutico que os atender já deve saber o que o utente toma/já tomou, se costuma tomar medicamentos de marca ou genéricos, bem como aspetos no que toca a complementaridades a nível de participações de medicamentos. Apesar de ser um ponto de vista válido por parte do utente, para uma pessoa que começou a trabalhar naquela farmácia, numa fase inicial, isto cria algumas dificuldades,

podendo levar a alguns constrangimentos a nível do atendimento. Com o passar do tempo, no entanto, e com o ganho de experiência esta é uma dificuldade que acabei por ultrapassar.

#### **2.4.2 Medicamentos esgotados**

Ao longo do meu EC deparei-me em alguns atendimentos, com medicamentos que se encontravam esgotados em todos os principais fornecedores da FA. O caso mais recente e que me chamou mais a atenção, foi a nível do Xarelto<sup>®</sup>, de 20 mg, um medicamento anticoagulante cujo princípio ativo é o Rivaroxabano. (8) A falta de disponibilidade deste medicamento impediu a realização completa de alguns atendimentos, causando algum transtorno e descontentamento aos utentes. A impossibilidade de fornecer outra alternativa ao utente no momento do atendimento levou a que eu aconselhasse o utente a falar com o seu médico no sentido de avaliar uma possível alternativa terapêutica.

### **3 Casos Clínicos**

Os casos clínicos descritos de seguida resultam da aplicação dos diversos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, tendo esses mesmos conhecimentos sido fulcrais para a tomada de decisões ao nível do aconselhamento realizado.

#### **3.1 Caso Clínico I**

**Utente do sexo masculino, com cerca de 55 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de câibras nas pernas. Quando questionado sobre o que anda a tomar para tratar estes episódios, refere que tem tomado um suplemento à base de magnésio (Magnesio Rapid<sup>®</sup>), no entanto, não tem sentido nenhuma melhoria. Quando questionado sobre qualquer terapêutica que tenha iniciado recentemente, o utente refere que o seu médico receitou Atorvastatina 20 mg, por causa dos níveis de colesterol.**

Após consulta do RCM da Atorvastatina 20 mg, é possível verificar que, apesar de não serem frequentes, as câibras são um dos possíveis efeitos secundários da toma da Atorvastatina 20 mg. (9) A toma de estatinas bloqueia a produção de um intermediário bioquímico na via do mevalonato, responsável pela produção da Coenzima-Q10. A depleção do corpo nesta enzima está comumente associada a dores musculares. (10) Tendo estes fatores em conta, e no sentido de tentar diminuir as dores musculares do utente, aconselhei

um suplemento à base de Coenzima-Q10 (BioActivo Q10 Forte<sup>®</sup>, 100 mg). Para além disto foi aconselhado que o utente realizasse análises no sentido de avaliar os níveis da proteína Creatinina Cinase (CK) e comunicasse esta situação ao seu médico no sentido de perceber se seria necessário optar por outra opção para o tratamento dos níveis elevados de colesterol.

### **3.2 Caso Clínico II**

**Utente do sexo feminino, com cerca de 60 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de mal-estar gastrointestinal. Refere que passou recentemente por momentos de grande stress e que se tem sentido ansiosa. Após a situação descrita pela utente, questionei se a mesma tinha sofrido alguma alteração recente na alimentação, que pudesse estar a causar estes episódios de mau estar. A utente referiu que só começou a sentir este desconforto após as situações stressantes que tinha vivido recentemente.**

A situação descrita pela utente levou-me a crer que a causa do seu desconforto tinha origem no stress, e não em qualquer situação alimentar. Tendo em conta este fator, a minha solução passou por aconselhar um suplemento alimentar à base de Valeriana (*Valeriana officinalis*). A Valeriana é uma planta com propriedades ansiolíticas, antidepressivas e anticonvulsivantes, (11) pelo que o seu uso nesta situação melhoraria o estado de ansiedade da utente e por conseguinte, melhoraria o seu desconforto gastrointestinal. De qualquer das maneiras, apesar da recomendação da toma do suplemento, aconselhei a utente a, caso não se sentisse melhor, ir ao médico para que este avaliasse se seria necessária a toma de alguma medicação mais específica.

### **3.3 Caso Clínico III**

**Utente dirige-se à farmácia e refere que o seu cão tem perdido muito peso e que tem vindo a perder muito apetite. Refere que este é um cão que brinca regularmente no campo. Quando questionado, o utente referiu que o cão pesava cerca de 10 Kg.**

A situação descrita levou-me a crer que o animal se encontrava com uma parasitose intestinal. Uma das opções disponíveis para a resolução desta situação era o Anthelmin Plus<sup>®</sup> (adequado ao peso do cão em questão), um desparasitante intestinal de utilização veterinária, à base de Praziquantel (50 mg), Embonato de pirantel (144 mg) e Febantel (150 mg), com ação contra múltiplas parasitoses intestinais tais como: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Taenia spp.*, *Dipylidium caninum* (12), estando indicado para

situações como a descrita anteriormente, no entanto, este é um Medicamento de Uso Veterinário sujeito a receita médica. A FA possui uma parceria com o projeto “Espaço Animal”, através da Associação Nacional de Farmácias (ANF), o que lhe confere uma maior facilidade no apoio veterinário, através de consultas telefónicas. Após consulta por chamada telefónica, o médico aconselhou o uso do Anthelmin Plus® e aconselhou a que se repetisse a desparasitação passados 14 dias e se continuasse a realizar a desparasitação de 3 em 3 meses.

## **4 Conclusão**

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária é uma etapa de extrema importância no MICEF, assumindo-se como uma fase de aquisição de novos conhecimentos, bem como de consolidação e aplicação prática dos diversos conteúdos lecionados ao longo dos cinco anos deste curso.

Para além dos aspetos curriculares que mencionei no parágrafo anterior, considero este estágio de extrema importância dado que este é um primeiro contacto que os estudantes têm com dia-a-dia real da farmácia, enriquecendo-nos não só ao nível de aconselhamento farmacêutico como também enriquecendo a nossa perceção naquilo que é a gestão de uma farmácia a nível económico e humano.

Um aspeto muito importante que retiro deste EC é a relação com o utente. Neste tipo de atividade, tal como em muitos outros tipos de comércio, o farmacêutico lida diariamente com os mais variados tipos de pessoas, quer a nível de literacia, quer a nível socioeconómico, quer a nível de personalidade. Assim sendo, cabe ao farmacêutico saber conjugar tanto a componente farmacêutica do atendimento como a componente humana, para que o aconselhamento seja o mais profícuo possível.

Terminado o meu EC, faço uma avaliação bastante positiva do mesmo. O ambiente e a organização da FA facilitaram muito a minha adaptação e aprendizagem, contribuindo não só para a revisão dos conteúdos teóricos aprendidos ao longo do MICEF e aplicação prática dos mesmos, bem como para a aquisição de novos conhecimentos ao nível da organização diária e trabalho inerentes a uma farmácia.

## 5 Bibliografia

1. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS.** - Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. (2015). [Citação: 25 de agosto de 2021.] [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/doc9992\\_29465282759230d567eeeb.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/doc9992_29465282759230d567eeeb.pdf)
2. **ALVES, Elisabete Fátima.** - *Manual de Acolhimento.*
3. **DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE.** - *Norma n.º 019/2020-Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2.* 2020
4. **MINISTÉRIO DA SAÚDE.** - Portaria n.º 138-B/2021. [Citação: 1 de setembro de 2021.] <https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/166158054/details/maximized>
5. **INFARMED, I.P.** - Farmácias de oficina que realizam testes rápidos antigénio (TRAg) de uso profissional participados. [Citação: 28 de agosto de 2021.] <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/lista-de-farmacias-de-oficina-que-realizam-testes-rapidos-antigenio-trag-de-uso-profissional>
6. **INFARMED I.P.** - Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. [Citação: 21 de agosto de 2021.] [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Normas\\_Prescricao\\_20121220\\_vFinal.pdf/4fdd5aec-2123-4504-8854-e8b771c7b88d](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Normas_Prescricao_20121220_vFinal.pdf/4fdd5aec-2123-4504-8854-e8b771c7b88d)
7. **SINGH, Jagdeep e SINGH, Harwinder.** - *Kaizen Philosophy: A Review of Literature.*(2009)
8. **INFARMED, I.P.** - Xarelto-Resumo das Características do Medicamento. [Citação: 1 de setembro de 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf)
9. **INFARMED I.P.** - Atorvastatina Tecnigen 20 mg-Resumo das Caraterísticas do Medicamento. [Citação: 21 de agosto de 2021.] <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. **SOOD, Brittany e KEENAGHAN, Michael.** - *Coenzyme Q10.* (2021)
11. **PLUSHNER, Susyn L.** - *Valerian: Valeriana officinalis.* (2000), Vol. 57, 4, pp. 328-335
12. **FARMÁCIA NOVA DA MAIA.** - Anthelmin Sabor 2 comprimidos. [Online] [Citação: 28 de agosto de 2021.] <https://farmacianovadamaia.pt/pt/medicamentos-veterinarios/2741-anthelmin-sabor-2comprimidos-3838989676841.html>

**Parte II**  
**Relatório de Estágio em Assuntos**  
**Regulamentares**

**Basepoint Consulting Services**

## **Abreviaturas**

**CE** - Comissão Europeia

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PIF** - *Product Information File*, Ficheiro de Informações do Produto

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) compreende uma multitude de áreas de ação, o que permite que os Farmacêuticos sejam profissionais multicompetentes e capazes de relacionar informações diversas, levando a um exercício mais completo da sua profissão.

No meio de toda as áreas de ação proporcionadas por este curso, a área regulamentar assume um papel extremamente relevante como pudemos verificar ao longo destes tempos de pandemia. Esta importância, aliada ao meu pouco conhecimento acerca desta vertente de ação, levaram-me a escolher um estágio na BasePoint Consulting Services.

A BasePoint Consulting Services é uma empresa fundada em 2015, sediada em Coimbra, que tem como principal foco responder à crescentes exigências da área regulamentar, tendo como principais campos de ação os cosméticos, os suplementos alimentares, os biocidas, os dispositivos médicos e os produtos químicos. (1)

Ao longo do meu estágio pude ter contacto com a área dos cosméticos e dos suplementos alimentares, tendo o meu principal foco sido na área dos cosméticos. Segundo a definição fornecida pelo Infarmed, um produto cosmético é «qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificá-los o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais». (2)

O Infarmed I.P. é a autoridade responsável pela regulamentação e controlo inerentes à entrada de um produto cosmético no mercado em Portugal. Para um cosmético poder entrar no mercado, o mesmo precisa estar de acordo com certos regulamentos, como é o caso do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro (regulamentação a nível europeu) e do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro (regulamentação a nível nacional). (3)

Aquando do pedido de entrada de um produto cosmético no mercado, é submetido um ficheiro de informações do produto (PIF). Este documento é constituído por duas partes: a parte A e a parte B. A primeira parte consiste na descrição das características do produto e dos seus ingredientes, bem como das informações relativas à sua segurança. A segunda parte consiste na avaliação da segurança do produto tendo em conta as informações apresentadas na parte A. (4)

O meu estágio na BasePoint Consulting Services consistiu na elaboração de PIFs e na avaliação das rotulagens de produtos cosméticos e suplementos alimentares. O meu estágio foi realizado sob a alçada do Dr. David Costa, da Dra. Carmen Pinto e da Dra. Beatriz Costa.

## 2 Análise SWOT

O relatório de estágio referente à minha passagem pela BasePoint Consulting Services está escrito sobre a forma de análise SWOT. A análise SWOT é uma ferramenta que me permite analisar o meu estágio dum ponto de vista interno (Forças e Fraquezas), bem como dum ponto de vista externo (Oportunidades e Ameaças).

Tabela 2 - Análise SWOT - Basepoint Consulting Services

Forças	Fraquezas	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa da Basepoint;</li> <li>• Autonomia de trabalho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distanciamento da equipa;</li> <li>• Abrangência dos temas abordados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adaptação a uma nova realidade de trabalho;</li> <li>• Aprimoramento de capacidades de análise;</li> <li>• Ferramentas do Office.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informação enviada pelos clientes.</li> </ul>

### 2.1 Forças

#### 2.1.1 Equipa da Basepoint

Os membros da equipa da Basepoint Consulting Services com o qual contactei durante o meu estágio são, sem dúvida alguma, um dos pontos mais positivos deste estágio. A sua simpatia, bem com a incansável disponibilidade para ajudar facilitaram muito a aprendizagem, a realização dos trabalhos propostos, bem como aumentaram o interesse pelas áreas lecionadas.

#### 2.1.2 Autonomia de trabalho

O meu estágio na Basepoint começou pela realização de algumas formações relacionadas com as áreas nas quais eu iria trabalhar. Sempre que eram propostos trabalhos numa nova área, eram realizadas novas formações de modo a facilitar o trabalho a realizar posteriormente. Algo que me surpreendeu foi a autonomia que me era dada para realizar as tarefas propostas. Apesar da supervisão e contacto constantes, foi-me dada muita autonomia

o que me levou a sentir o peso da responsabilidade e aumentar o foco e na realização das tarefas propostas.

## **2.2 Fraquezas**

### **2.2.1 Distanciamento da equipa**

Devido à pandemia de COVID-19, e tal como em muitos setores na altura, o meu estágio na Basepoint Consulting Services realizou-se em regime de teletrabalho. Apesar de isto se apresentar como uma oportunidade, como explicarei adiante, este regime impediu um contacto mais próximo com toda a dinâmica e dia-a-dia de trabalho da empresa. O teletrabalho impediu uma discussão *in loco* mais ativa e diversa com os restantes membros da equipa, algo que considero muito importante e pelo qual ansiava muito neste estágio.

### **2.2.2 Abrangência dos temas abordados**

Como referido anteriormente, a Basepoint Consulting Services possui múltiplas áreas de ação, entre elas: produtos cosméticos, suplementos alimentares, dispositivos médicos, biocidas e produtos químicos. Como é expectável, todas estas áreas são extremamente abrangentes, pelo que é impossível trabalhar as mesmas completa e apropriadamente durante o curto espaço de tempo de estágio. Ao longo do meu estágio dediquei-me principalmente à área dos produtos cosméticos e dos suplementos alimentares o que implicou que não adquirisse muitos conhecimentos no que toca às outras áreas de ação da empresa.

## **2.3 Ameaças**

### **2.3.1 Informação enviada pelos clientes**

A elaboração dos Ficheiros de Informação do Produto (PIF) é realizada tendo em conta as informações enviadas pelos clientes detentores dos produtos. Isto significa que existe uma enorme dependência da empresa em relação aos clientes para que os documentos sejam elaborados corretamente. Em algumas ocasiões foi possível verificar um atraso no envio destas informações, bem como o envio de informações incompletas ou incorretas. Isto leva muitas vezes a um aumento da probabilidade de erros bem como um atraso na elaboração dos documentos em questão, podendo ter um enorme impacto no trabalho realizado.

## **2.4 Oportunidades**

### **2.4.1 Adaptação a uma nova realidade de trabalho**

Tal como referi anteriormente, a pandemia que vivemos fez com que o meu estágio na Basepoint Consulting Services se realizasse em regime remoto. Apesar das desvantagens apresentadas, isto também permitiu uma adaptação a uma nova realidade de trabalho. Do pouco contacto que tive com esta área regulamentar, acredito que a mesma seja facilmente adaptável ao regime remoto, pelo que este estágio me permitiu adaptar àquela que pode ser uma realidade de trabalho futura, nesta área.

### **2.4.2 Aprimoramento de capacidades de análise**

Todas as empresas que queiram colocar um produto cosmético ou um suplemento alimentar no mercado devem seguir um conjunto de normas e regulamentos para que a introdução do produto no mercado seja feita corretamente. Como referi anteriormente, parte do meu estágio passou por analisar rótulos de produtos cosméticos e suplementos alimentares enviados pelos clientes. Isto implicava conferir se os rótulos enviados cumpriam com todas as normas estabelecidas. Este trabalho permitiu que eu fosse desenvolvendo uma capacidade de análise mais minuciosa e atenta aos pequenos detalhes, bem como o desenvolvimento de espírito crítico, ferramentas que me serão extremamente úteis no futuro.

### **2.4.3 Ferramentas do Office**

A elaboração dos Ficheiros de Informação do Produto (PIF) requiere um cuidado criterioso ao nível da sua formatação. Apesar de num momento inicial isto se ter apresentado como uma dificuldade, depressa se tornou numa oportunidade para aprender mais sobre como trabalhar com as diversas ferramentas do *Microsoft Office*. O uso extenso das funcionalidades do *Microsoft Word*, bem como do *Excel*, depressa se tornou numa grande oportunidade de aprender mais sobre estas ferramentas.

### 3 Conclusão

Apesar de muitas vezes passar despercebida, a área regulamentar assume um papel preponderante na indústria cosmética. Este estágio permitiu um contacto com os processos que estão adjacentes à entrada de um produto cosmético no mercado e com a importância que esses mesmos processos têm na segurança dessa mesma introdução.

Ao fim de 3 meses de estágio na Basepoint Consulting Services faço uma análise bastante positiva desta experiência, já que a mesma não só permitiu que eu sedimentasse muitos conhecimentos adquiridos ao longo de algumas unidades curriculares do MICE, mas também permitiu a aquisição de novos conhecimentos e um primeiro contacto com o mundo do trabalho. O contacto com a área dos suplementos alimentares, uma área que não é muito abordada ao longo do MICE, também se mostrou como uma experiência de aprendizagem bastante positiva.

A Basepoint é sem dúvida alguma uma empresa com muita sabedoria nas suas áreas de ação, bem como com uma vontade de aprender igualmente grande, pelo que a minha passagem por esta empresa foi bastante enriquecedora.

Para além dos aspetos relacionados com a formação ligada à área do meu curso, realço também todas as capacidades desenvolvidas tais como: gestão de tempo, espírito crítico e fomentação de uma aprendizagem contínua, aspetos que são extremamente importantes no mundo competitivo em que vivemos, independentemente da área de ação e ainda mais importante para uma pessoa que está prestes a entrar no mundo do trabalho.

### 4 Bibliografia

1. **BASEPOINT CONSULTING SERVICES.** - BasePoint Consulting Services. [Citação: 8 de julho de 2021.] <https://bpcs.pt/sobre-nos/>
2. **Comissão Europeia.** - Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. (2009)
3. **Infarmed.** - Cosméticos. [Citação: 8 de julho de 2021.] <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
4. **UNIÃO EUROPEIA.** - Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos (reformulação). (2009)

## **Parte III**

### **Monografia**

**“O impacto da pandemia COVID-19 no fenómeno da  
resistência aos antimicrobianos”**

## Abreviaturas

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**AINEs** - Anti-inflamatórios Não Esteróides

**AMR** - Resistência Antimicrobiana, do inglês, *Antimicrobial Resistance*

**COVID-19** - Doença Infeciosa por Coronavírus, do inglês, *Coronavirus Infectious Disease*

**DNA** - Ácido Desoxirribonucleico, do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

**EARS-Net** - *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

**EUA** - Estados Unidos da América

**FtsZ** - Do inglês, *Filamenting temperature-sensitive Z*

**GyrB** - Sub-unidade B da DNA girase

**iChip** - “*Isolation Chip*”

**INFARMED I.P.** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**MarA** - Do inglês, *Multiple Antibiotic Resistance Protein A*

**MDR** - Multi-resistente, do inglês, *Multidrug Resistant*

**MERS** - Do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome*

**MRSA** - *S.aureus* resistente à meticilina, do inglês, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

**NCMTB** - Micobactérias não tuberculosas, do inglês, *Noncording Mycobacterium tuberculosis*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PCR** - *Polymerase Chain Reaction*

**PDR** - Pan-Resistente, do inglês, *Pandrug Resistant*

**RNA** - Ácido Ribonucleico, do inglês, *Ribonucleic Acid*

**SARS-CoV** - Do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*

**SARS-CoV-2** - Do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**UCI** - Unidades de Cuidados Intensivos

**UE** - União Europeia

**UE/EEE** - União Europeia/Espaço Económico Europeu

**v.g.** - Verbo gratia

**VIH-SIDA** - Vírus da Imunodeficiência Humana-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**VRE** - *Enterococcus* resistentes à Vancomicina, do inglês, *Vancomycin Resistant Enterococcus*

**vs** - versus

**XDR** - Extensamente resistente, do inglês, *Extensive Drug Resistant*

## Resumo

A descoberta da penicilina por Alexander Flemming foi, sem dúvida alguma, um dos maiores marcos na História da Medicina Moderna. No entanto, se por um lado esta descoberta veio revolucionar o mundo, com ela surgiu também um dos maiores desafios globais - a resistência aos antimicrobianos (AMR). Pouco tempo após a descoberta da penicilina foram identificadas as primeiras estirpes portadoras de resistência a este antibacteriano, tendo o mesmo sido verificado com outros compostos antibacterianos após a sua descoberta e posterior utilização. O uso excessivo e incorreto destes compostos terá sido a causa para a situação que, atualmente, coloca em perigo a saúde pública mundial, contribuindo também para a escassez de investimento da indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas com atividade antibacteriana. Neste contexto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu este problema como uma “pandemia invisível”, que poderá, em 2050, atingir uma taxa de mortalidade na ordem de 10 milhões pessoas. Além da complexidade da gestão e resolução desta situação, em 2020, o mundo foi assolado por algo sem precedentes, a pandemia da Doença Infeciosa por Coronavírus (COVID-19). O seu agente etiológico, o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), veio testar os limites dos diversos sistemas de saúde mundiais, bem como expor as suas fragilidades. Adicionalmente, a situação pandémica contribuiu para que o problema da AMR fosse delegado para segundo plano. A nível hospitalar foram utilizados antibacterianos de diversos espectros com o intuito de tratar, ou pelo menos melhorar a situação clínica de doentes com COVID-19, o que à escala mundial potenciou possíveis consequências para o controlo da AMR. Urge assim, mais do que nunca, debater este tema, não só para que sejam respeitadas as medidas anteriormente implementadas a nível internacional, mas também extraírem-se dados, que permitam perceber o contributo da situação pandémica na evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos.

Esta monografia teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o possível impacto da gestão da situação pandémica, causada pelo vírus SARS-CoV-2, no que respeita à utilização dos compostos com atividade antibacteriana e qual o seu contributo na evolução da AMR.

**Palavras-Chave:** Antibacterianos, AMR, pandemia, COVID-19, SARS-CoV-2, bactérias multi-resistentes.

## **Abstract**

Alexander Flemming's discovery of penicillin was, without a doubt, one of the greatest milestones in the history of modern medicine. However, if on the one hand this discovery came to revolutionize the world, with it came one of the greatest global challenges - antimicrobial resistance (AMR). Shortly after the discovery of penicillin, the first strains with resistance to this antibacterial were identified, and the same was verified with other antibacterial compounds after its discovery and subsequent use. The excessive and incorrect use of these compounds will have been the cause for the situation that, currently, endangers the world public health, also contributing to the lack of investment by the pharmaceutical industry in the research and development of new molecules with antibacterial activity. In this context, the World Health Organization (WHO) defined this problem as an “invisible pandemic”, which may, in 2050, reach a mortality rate in the order of 10 million people. In addition to the complexity of managing and resolving this situation, in 2020, the world was hit by something unprecedented, the pandemic of Infectious Coronavirus Disease (COVID-19). Its etiological agent, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), came to test the limits of the various global health systems, as well as expose their weaknesses. Additionally, the pandemic situation contributed to the AMR problem being relegated to the background. At the hospital level, antibacterials of various spectrums were used with the aim of treating, or at least improving the clinical situation of patients with COVID-19, which, worldwide, has potentiated possible consequences for the control of AMR. It is therefore urgent, more than ever, to debate this issue, not only so that the measures previously implemented at international level are respected, but also to extract data that allow us to understand the contribution of the pandemic situation in the evolution of bacterial resistance to antimicrobials.

This monograph aimed to carry out a literature review on the possible impact of managing the pandemic situation, caused by the SARS-CoV-2 virus, regarding the use of compounds with antibacterial activity and what their contribution to the evolution of AMR is.

**Keywords:** Antibacterials, AMR, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, multi-resistant bacteria.

## I Introdução

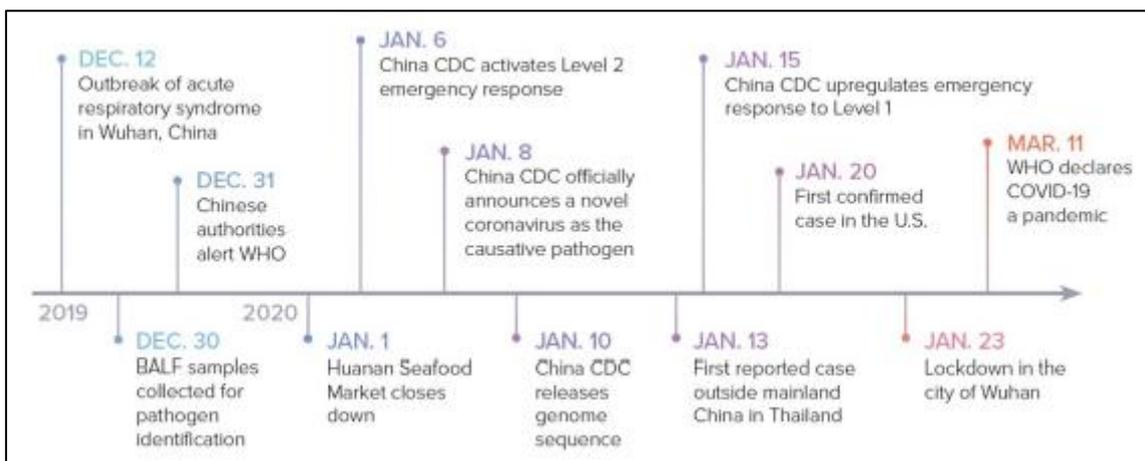
Os antibacterianos são substâncias ativas, que têm como objetivo tratar infecções bacterianas através da destruição ou inibição do crescimento bacteriano.<sup>1</sup>

A penicilina, descoberta por Sir Alexander Fleming, é considerada um importante marco na História da Medicina Moderna, pois veio permitir a eficácia terapêutica no tratamento de infecções bacterianas, que até então conduziam a elevadas taxas de mortalidade. Foi amplamente distribuída nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa, durante a Segunda Guerra Mundial, permitindo salvar muitas vidas e, conseqüentemente, comprovar a sua eficácia. No entanto, pouco tempo após a sua descoberta, foram identificadas estirpes portadoras de resistência à penicilina.<sup>1</sup>

A resistência aos antibacterianos é, sem dúvida alguma, um dos maiores desafios que o setor da saúde enfrenta a nível mundial. O uso errôneo e excessivo destes compostos nas Medicinas humana e animal está cada vez mais associado a fenômenos de “pressão seletiva”, podendo no futuro conduzir a uma recessão dramática da Medicina Moderna como a conhecemos atualmente.<sup>2</sup> A OMS alertou para a possibilidade de ocorrer uma pandemia por bactérias multi-resistentes (MDR) e definiu-a como “pandemia invisível”, referindo que, se a situação for ignorada, poderá, em 2050, traduzir-se em 10 milhões de mortes por ano pois, ao contrário da pandemia de COVID-19, uma pandemia por bactérias MDR persistirá.<sup>3</sup>

Coronavírus foi descrito, pela primeira vez na década de 60, século XX, sendo que duas das suas variantes a SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) e MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), foram responsáveis por pandemias em larga escala nos anos de 2002-2003 e 2012, respetivamente.<sup>4</sup>

No final de 2019, na cidade central de Wuhan, na China, as autoridades de saúde pública chinesas reportaram um conjunto de ocorrências de pneumonia de causa desconhecida. O possível agente causador destas ocorrências, um beta-coronavírus até então não descrito, foi posteriormente identificado por cientistas chineses como o agente etiológico dos quadros clínicos reportados, tendo sido classificado como SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) e a doença como COVID-19 (A Doença Infeciosa por Coronavírus). Após rápida propagação da doença a vários continentes, no dia 11 de março de 2020, a OMS declarou estar-se perante uma pandemia (Figura 1).<sup>5,6</sup> Desde então, cerca de 4 879 235 de pessoas perderam a vida devido à infeção pelo vírus SARS-CoV-2 e mais de 239 437 517 pessoas foram infetadas pelo mesmo (15 de outubro de 2021; [https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw8KmlBhB8EiwAQbqNoD5GEqglmLaCCd9fAlxq5LDr-IY9YLGrjbRYXFTITaboioIjzQu65xoCAhgQAvD\\_BwE](https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw8KmlBhB8EiwAQbqNoD5GEqglmLaCCd9fAlxq5LDr-IY9YLGrjbRYXFTITaboioIjzQu65xoCAhgQAvD_BwE)).



**Figura 1** - Evolução cronológica da pandemia por SARS- CoV-2<sup>6</sup>

Coronavírus são vírus envelopados, possuindo o maior Ácido Ribonucleico (RNA, *Ribonucleic Acid*) conhecido (8,4-12 kDa).<sup>4</sup> Os 3 principais Coronavírus (SARS-CoV, MERS e SARS-CoV-2) são de origem zoonótica e os sintomas mais comuns incluem: febre, tosse, fadiga e falta de ar.<sup>6</sup> A infecção por SARS-CoV-2 pode também conduzir ao desenvolvimento de complicações a nível hepático, cardíaco ou renal, podendo ainda estar na origem de infecções secundárias e respostas inflamatórias exacerbadas.<sup>7</sup>

De uma forma geral, esta pandemia veio desviar a atenção internacional de uma possível futura pandemia por bactérias MDR.<sup>5</sup> Num curto espaço de tempo a pandemia de COVID-19 expôs não só as fragilidades da saúde humana e das diversas estruturas e sistemas de saúde nacionais e internacionais, como também veio reafirmar o potencial de contágio das doenças infecciosas, alterando por completo o modo de estar da sociedade.<sup>8</sup> Assim, a prescrição de antibacterianos “por precaução” passou a fazer parte dos cuidados primários em doentes com COVID-19, sempre que se verificou uma sobrelotação dos hospitais, diminuição da capacidade de diagnóstico laboratorial por carência não só de reagentes e consumíveis, como de recursos humanos e de tempo.<sup>9</sup> O uso generalizado de antibacterianos continuou a acompanhar o aumento do número de casos de infecção por COVID-19, representando um grande perigo para o futuro do fenómeno de resistência antimicrobiana.<sup>10</sup>

## **2 Resistência Bacteriana**

### **2.1 Mecanismos de Resistência Bacteriana**

A AMR surge e desenvolve-se quando os microrganismos causadores de doenças, como por exemplo as bactérias, são expostos a substâncias ativas em concentrações, que têm como intuito matá-los ou inibir o seu crescimento mas sobrevivem.<sup>3</sup>

Estudos realizados com o objetivo de avaliar parâmetros como a prevalência, a incidência e o peso global das doenças infecciosas, sugerem que a batalha para eliminar as mesmas está longe de terminar. Estimativas aproximadas sugerem que as infecções bacterianas são responsáveis pela morte de cerca de 17 milhões de pessoas/ano.<sup>11</sup> Infelizmente, poucos anos após a introdução de novos antibacterianos, as bactérias começaram a desenvolver resistência aos mesmos, colocando em risco a saúde pública mundial.<sup>12</sup>

Entre os diversos fatores que levam à disseminação da AMR destacam-se: regulamentação deficitária; uso de antibacterianos no setor agrícola; uso excessivo e errado de antimicrobianos e prescrição inapropriada.

#### **2.1.1 Regulamentação deficitária**

Em países desenvolvidos, a utilização de antibacterianos é sujeita a uma forte regulamentação, sendo que a utilização dos mesmos requer, normalmente, uma prescrição médica. No entanto, nos países em desenvolvimento, verifica-se cada vez mais um acesso facilitado a estes medicamentos por via *online*, bem como através de vendedores de rua ou até mesmo em espaços de dispensa de medicamentos, não existindo a obrigatoriedade de prescrição. Este acesso facilitado a medicamentos, associado a uma fraca regulamentação e fiscalização, encoraja a auto-medicação e, conseqüentemente, favorece o uso impróprio destes compostos.<sup>12</sup>

#### **2.1.2 Uso de antibacterianos no setor agrícola**

Uma das maiores fontes de AMR é sem dúvida o ambiente de produção animal, bem como os produtos oriundos deste.<sup>2</sup> É estimado que só nos EUA, 80% dos antibacterianos vendidos sejam utilizados como promotores de crescimento animal, sendo que classes de antibacterianos como tetraciclina, penicilinas e até macrólidos estejam aprovados nos EUA para esse fim.<sup>12,13</sup>

Para além disso, aquando da deteção de um surto numa exploração, os criadores administram os antimicrobianos a todos os animais, ao invés de administrar apenas àqueles em

que foi efetivamente detetada a infecção, o que contribui para exponenciar ainda mais a seleção de estirpes resistentes aos antibacterianos e sua posterior disseminação para outros ecossistemas.<sup>12</sup>

### **2.1.3 Uso excessivo e errado de antimicrobianos**

A emergência de estirpes bacterianas resistentes aos antimicrobianos encontra-se amplamente ligada ao aumento do consumo destes compostos, sendo que os padrões de evolução de resistência revelam uma ligação clara ao uso excessivo e incorreto destas moléculas.<sup>12,14</sup> O surgimento de estirpes bacterianas resistentes aos antimicrobianos ocorre de forma natural, através de uma resposta bacteriana de adaptação a compostos com atividade antimicrobiana presentes na natureza. Essa resposta bacteriana traduz-se em processos de mutação ou transferência horizontal de genes, conduzindo à eliminação de bactérias suscetíveis a estes compostos e, simultaneamente, permitindo a seleção das que exibem um perfil de resistência. Por sua vez estas últimas disseminam-se através da reprodução, ou transferência de material genético.<sup>15</sup>

Em países em desenvolvimento verifica-se com frequência o recurso à auto-medicação, muitas vezes associado a um medo de sobre-lotação dos hospitais, ou dos encargos associados aos tratamentos. A competitividade deste setor leva ainda a que os preços de muitos compostos antimicrobianos se mantenham acessíveis, o que permite ao utente o acesso excessivo e desorganizado a estes compostos, quer para animais, agricultura, ou mesmo uso humano.<sup>12</sup>

### **2.1.4 Prescrição inapropriada**

Outro fator preponderante no desenvolvimento de resistência prende-se com os padrões errados de prescrição, bem como com o incumprimento da terapia (toma incompleta de doses, interrupção prematura do tratamento, uso excessivo e prolongado de antibacterianos).<sup>12,16</sup>

Por exemplo, nos EUA, em 2015 verificou-se que num total de 269 milhões de prescrições de antibacterianos, 30% dos antibacterianos prescritos foram reconhecidos como sendo desnecessários. Para além disso, uma grande parte das prescrições desnecessárias foram realizadas em departamentos de emergência, sendo muitas delas com o intuito de tratar infeções do trato respiratório superior como gripes e constipações comuns, as quais nem sequer são passíveis de serem tratados com agentes antibacterianos.<sup>17,18,19</sup>

## **2.2 O contributo da transferência horizontal na disseminação de bactérias multirresistentes**

De modo a permitir que as bactérias sobrevivam e mantenham o seu perfil resistência, é necessário que ocorra não só transferência de genes codificadores de resistência a antimicrobianos entre bactérias da mesma linhagem por transferência vertical, como também transferência desses genes entre espécies, ou géneros diferentes, por transferência horizontal.<sup>20</sup>

Uma porção de material genético responsável por conferir resistência contém, normalmente, múltiplos traços de resistência o que faz com que a mesma confira resistência a mais do que uma classe de antibacterianos. Quando esta porção é transferida de uma bactéria para outra, por transferência horizontal de genes, todos os determinantes que conferem resistência são transferidos conjuntamente. Isto leva a que a exposição a uma classe de antibacterianos possa conferir resistência a outras classes não relacionadas.<sup>12</sup>

A transferência horizontal de genes contribui largamente para a evolução das espécies bacterianas, bem como para a rápida disseminação da resistência a elas associada.<sup>21,22</sup> Essa transferência horizontal pode ser realizada através de diferentes mecanismos como a conjugação, transdução e transformação podendo ser mediada por elementos genéticos móveis, bacteriófagos, ou captação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA, *Deoxyribonucleic Acid*) livre, respetivamente.<sup>23</sup>

### **2.2.1 Conjugação**

Este processo requer contacto físico entre duas células, a dadora e a recetora, o que leva à formação de uma ponte responsável pela transferência de genes de resistência.<sup>22</sup> Pode dar-se como exemplo os plasmídeos, que são elementos genéticos móveis de DNA extracromossomal, cuja existência é mantida quando os mesmos transportam genes úteis para a sobrevivência da célula, como por exemplo, o transporte de genes de resistência a antibacterianos.<sup>24</sup> É o caso, entre muitos outros, das enzimas  $\beta$ -lactamases de largo espectro bem como das carbapenemases, que participam na hidrólise de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (como é o caso da penicilina, carbapenemos e cefalosporinas), em que os plasmídeos adquirem um papel preponderante na disseminação da resistência antimicrobiana em ambiente hospitalar.<sup>25</sup> A transferência de genes por este processo tem sido frequentemente verificada em Enterobactérias, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp., sendo ainda reportada, igualmente em bactérias de Gram-positivo como *Staphylococcus aureus*.<sup>22</sup>

### 2.2.2 Transdução

Através do uso de partículas virais para a transmissão de genes bacterianos, a transdução é considerada como um dos principais mecanismos para a transmissão de genes de resistência. Um bacteriófago é capaz de se ligar a uma célula hospedeira e transferir DNA exógeno. Se o DNA transferido se recombinar com o genoma da célula recetora, o processo de transdução é considerado bem sucedido.<sup>22</sup>

### 2.2.3 Competição natural e transformação

A transformação ocorre quando as bactérias captam DNA livre e o recombinam com o seu genoma. Este processo é verificável em patógenos resistentes tais como: *Acinetobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp.<sup>26</sup>

Os próprios antibacterianos podem ser mediadores de transformações bacterianas em ambiente laboratorial, sendo sugerido que a presença dos mesmos pode facilitar a transferência e disseminação de resistência.<sup>22</sup> Isto é verificável quando se sujeita *Streptococcus* spp. a concentrações de quinolonas, observando-se uma elevada expressão de genes de competição e índices de transformação.<sup>27</sup>

A transferência horizontal de genes é um fenómeno natural, que desempenha um papel fundamental na evolução de um largo número de bactérias, como é o caso de *S. aureus*, *C. difficile* e *E. coli*, entre outras.<sup>24,21</sup>

Este processo tem demonstrado a necessidade de investigação de repertórios de genes virulentos em bactérias do mesmo nicho (v.g. as bactérias do trato intestinal). Isto é verificável na transferência de genes de resistência à tetraciclina nas bactérias *C. difficile* e *E. faecalis*, ou ainda na aquisição da Shiga toxina ou  $\beta$ -lactamases em membros das *Enterobacteriaceae*. Este último fenómeno foi passível de ser verificado, por exemplo, no surto de *E. coli* O104:H4, em 2011. A elevada patogenicidade da estirpe de *E. coli* O104:H4, que deu origem a este surto, deveu-se à combinação de dois fatores adquiridos pela via de transferência horizontal: o aumento da absorção de Shiga toxina, devido ao aumento das propriedades de agregação-adesão desta estirpe e o aumento da resistência a agentes antibacterianos, que permitiu que esta estirpe bacteriana vencesse a competição das bactérias comensais intestinais em doentes tratados com antibacterianos.<sup>21</sup>

Apesar da capacidade das bactérias de desenvolverem ou adquirirem AMR ser conhecida há muito tempo, o conhecimento dos mecanismos responsáveis por essa mesma resistência tem vindo a aumentar exponencialmente. Esta informação, se usada

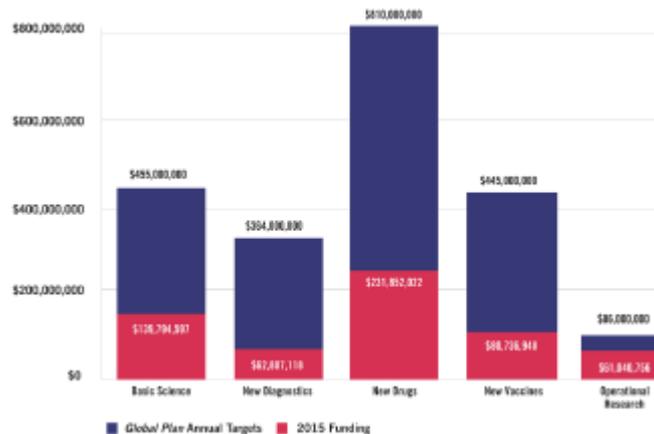
adequadamente, poderá ter um papel muito importante na descoberta e desenvolvimento de novos compostos com atividade antimicrobiana, como é o caso dos inibidores da MarA (*Multiple Antibiotic Resistance Protein A*), responsável por regular a expressão de genes, que codificam as bombas de efluxo, que têm sido identificados e têm limitado a severidade de infecções por *E.coli* em modelos de tratamentos urinários de ratinhos.<sup>24,28</sup>

## **2.3 A emergência de descoberta de novos antibacterianos**

O processo de investigação e desenvolvimento de novos antibacterianos incluindo a aquisição de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), não só é extremamente longo mas também dispendioso, podendo atingir um valor de milhares de milhões de dólares e, conseqüentemente, o desinteresse de investimento por parte da indústria farmacêutica, o que limita as alternativas eficazes disponíveis para tratamento, podendo levar a um aumento dos índices de morbidade e mortalidade.<sup>29,30</sup> Para além disso, associado a estes fatores é de referir o facto da permanência e da eficácia deste grupo de fármacos no mercado ser bastante curta, dada a rápida emergência de estirpes bacterianas resistentes. A pesquisa e desenvolvimento de novos compostos eficazes tem encontrado diversos entraves, quer ao nível da regulamentação, quer ao nível do financiamento. O investimento nesta área tem vindo a escassear devido à dificuldade de gestão da documentação necessária, sendo um processo extremamente burocrático, diferenças nos requisitos associados a ensaios clínicos entre diferentes países, bem como dificuldades no que toca a regulamentação e licenciamento.<sup>12</sup> Estes fatores levam a um financiamento escasso e muitas vezes mal coordenado por parte dos setores público e privado, em áreas que seriam cruciais para o combate à AMR.<sup>3</sup>

No que toca a antibacterianos, hoje em dia assistimos a um mercado maioritariamente dominado por genéricos. Se por um lado isto pode facilitar o acesso do público a medicamentos normalmente mais baratos e eficazes, por outro lado também significa que quer os governos, quer os contribuintes ficarão na expectativa de que todos os antibacterianos, incluindo aqueles mais recentes e eficazes no tratamento de infeções por bactérias MDR, tenham preços igualmente acessíveis.<sup>12</sup>

As conseqüências desta situação verificam-se, por exemplo, ao nível da Tuberculose, cujos fundos de pesquisa, em 2015, rondaram apenas os 620 milhões de dólares, quando se estimava uma necessidade de pelo menos 2 mil milhões de dólares. Entre 2005 e 2014, verificou-se uma ligeira melhoria no que toca aos níveis de desenvolvimento, especialmente no que toca a vacinas e fármacos, no entanto, o investimento nunca passou dos 700 milhões de dólares (Figura 2).<sup>31</sup>

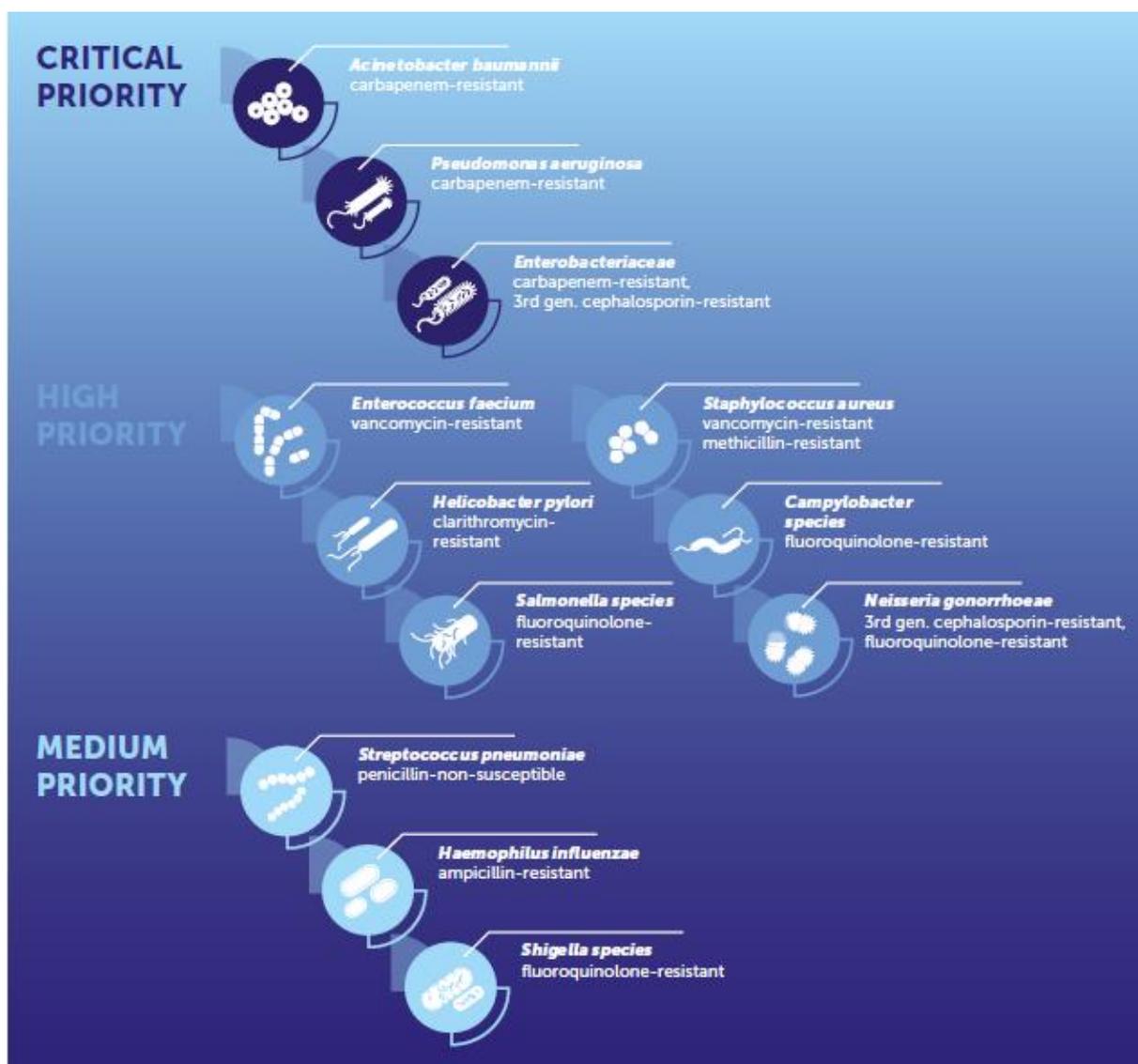


**Figura 2** - Objetivos de investimento do Plano Global Anual (*Global Annual Plan*) na Tuberculose vs Investimento Real, 2015.<sup>31</sup>

Uma das maiores preocupações no que toca ao tema das resistências é o facto de as mesmas serem reportadas em vários géneros bacterianos. No sentido de aumentar a consciencialização para este tema, bem como fomentar o avanço da pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, a OMS publicou uma lista de patógenos prioritários (Tabela 1, Figura 3). A OMS teve ainda como intuito chamar a atenção dos diversos governos mundiais para a problemática das resistências, de modo a incentivar a sua intervenção a nível global. O desenvolvimento desta mesma lista teve por base critérios como: mortalidade, impacto nos diversos sistemas de saúde, impacto no ambiente comunitário, tendência de evolução da resistência antibacteriana num espaço de 10 anos, prevalência, transmissibilidade, medidas de prevenção na comunidade bem como nos espaços de cuidados de saúde, eficácia de tratamento e moléculas disponíveis.<sup>31</sup>

**Tabela 3** - Lista de estirpes bacterianas prioritárias para a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos, adaptado de OMS.<sup>31</sup>

<b>Bactéria</b>	<b>Motivo de inserção na lista</b>
<b>Acinetobacter baumannii</b> (resistente a carbapenemos)	Impacto hospitalar
<b>Campylobacter spp.</b> (resistente a fluoroquinolonas)	Maior causa de diarreia aguda
<b>Enterococcus faecium</b> (resistente à vancomicina)	Causa frequente de infeção em indivíduos imunocomprometidos
<b>Enterobacteriaceae</b> ( <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ) (resistentes aos carbapenemos)	Impacto hospitalar
<b>Enterobacteriaceae</b> (resistentes a cefalosporinas de terceira geração)	Impacto na comunidade e hospitalar
<b>Haemophilus influenzae</b> (resistente à ampicilina)	Causa de infeção severa em populações pediátricas
<b>Helicobacter pylori</b> (resistente à claritromicina)	Infeção muito comum em todos os países (independentemente do seu grau de desenvolvimento) associada a cancro gástrico
<b>Neisseria gonorrhoeae</b> (resistente a fluoroquinolonas e a cefalosporinas de terceira geração)	Impacto na comunidade
<b>Salmonella não-tifóide</b> (resistente a fluoroquinolonas)	Causa frequente de morbidade e mortalidade em países pouco e médio desenvolvidos
<b>Pseudomonas aeruginosa</b> (resistente a carbapenemos)	Impacto hospitalar
<b>Salmonella Typhi</b> (resistente a fluoroquinolonas)	Causa frequente de morte em países de médio e baixo desenvolvimento
<b>Shigella spp.</b> (resistente a fluoroquinolonas)	Causa frequente de morbidade e mortalidade em países de médio e baixo desenvolvimento
<b>Staphylococcus aureus</b> (resistente à meticilina e à vancomicina)	Causa principal de morbidade e mortalidade por todo o mundo
<b>Streptococcus pneumoniae</b> (não suscetível à penicilina)	Impacto na comunidade



**Figura 3** - Patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, OMS.<sup>31</sup>

Uma das grandes preocupações transmitida pela OMS é o facto de nas últimas décadas não terem sido desenvolvidas novas moléculas com atividade antimicrobiana, eficazes no combate de estirpes bacterianas MDR e até mesmo Pan-Resistentes sendo de referir que os últimos compostos a serem desenvolvidos passaram na sua maioria por modificações estruturais moleculares em moléculas de classes já existentes.<sup>15</sup> O desenvolvimento desta lista de patógenos prioritários pela OMS teve assim como objetivo, chamar a atenção dos diversos governos mundiais, para a necessidade de ser realizado um investimento adequado na pesquisa e desenvolvimento de novos compostos.<sup>31</sup>

A comunidade científica internacional tem alertado que se não for feito um investimento adequado na pesquisa de novos compostos antibacterianos, no futuro poderão não haver alternativas de defesa contra agentes infecciosos, que outrora eram facilmente

tratáveis, podendo mesmo atingir-se taxas de mortalidade superiores às observadas atualmente no desfecho de doenças oncológicas ou cardiovasculares.<sup>10,15</sup>

### 3 A resistência bacteriana na era pré-COVID-19

#### 3.1 Marcos históricos

Pode dizer-se que o início da “era antibiótica” remonta à descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, tendo esta sido usada com sucesso no controlo das infeções em soldados durante a 2ª Guerra Mundial. Os primeiros sinais de resistência bacteriana foram verificados ainda antes de 1940, quando Abraham e Chain reportaram estirpes de *E.coli* capazes de inativar a penicilina.<sup>32</sup> A resistência à penicilina continuou a ser reportada sendo que em 1942 já tinham sido descritas estirpes de *S.aureus* com resistência a este antimicrobiano. A proporção de infeções por agentes etiológicos resistentes à penicilina continuou a aumentar, disseminando-se rapidamente tanto em meio comunitário como hospitalar.<sup>33</sup> No sentido de contrariar a ineficácia da penicilina nas estirpes referidas, foi desenvolvida a meticilina. Contudo, um ano após a sua introdução foram detetadas estirpes de *S.aureus* portadoras de resistência também a este antimicrobiano - as MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*).<sup>34</sup>

O mesmo verificou-se com a vancomicina, introduzida em 1958 para o tratamento de bactérias de gram-positivo resistentes à meticilina, nomeadamente estirpes de *S. aureus*. No entanto, em 1979 foram identificadas estirpes de staphylococos coagulase-negativa portadoras de genes de resistência a este antimicrobiano e dez anos mais tarde foram identificadas estirpes do género *Enterococcus* portadoras dos mesmos genes e com o mesmo perfil de resistência à vancomicina – as VRE (*Vancomycin Resistant Enterococcus*).<sup>35,36</sup> Outro marco histórico foi a introdução da tetraciclina, em 1950, tendo sido também reportadas estirpes resistentes de *Shigella*, poucos anos depois. Também após a introdução da levofloxacina, em 1996, observou-se a sua perda de eficácia, ainda no mesmo ano, devido ao surgimento de estirpes de *Pneumococcus* spp. portadoras de genes de resistência a este antibacteriano.<sup>34</sup>

O rápido desenvolvimento de resistências tem acompanhado de perto o desenvolvimento de novos antibacterianos, tanto que, desde a descoberta da penicilina em 1928, já foram descobertos mais de 150 antibacterianos e hoje em dia, para a grande maioria dos mesmos, já emergiram resistências (Figura 4). Para além deste aspeto, tem sido observado um aumento dos índices de mortalidade e morbidade devido ao aparecimento de cada vez

mais bactérias “pan-resistentes” ou “superbactérias”, as quais aumentam a disseminação de espécies MDR, representando uma séria ameaça para a saúde global.<sup>29</sup>

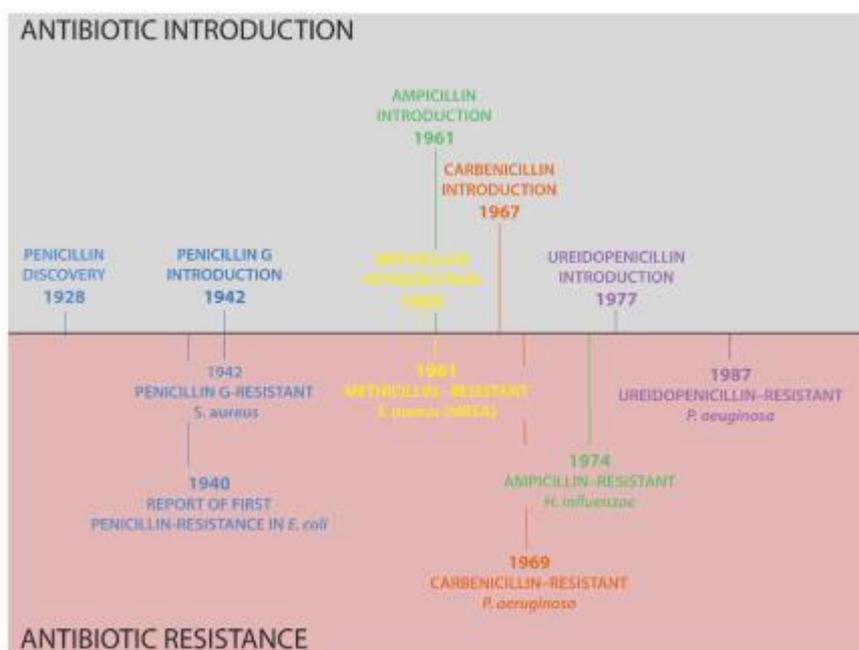


Figura 4 - Desenvolvimento de novos antibióticos e respetivo surgimento de resistências.<sup>29</sup>

### 3.2 Dados epidemiológicos europeus

No sentido de avaliar a situação de resistência antimicrobiana a nível europeu, trinta países pertencentes à União Europeia (UE), reportaram ao *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)* os dados de resistência relativos a oito espécies bacterianas principais (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*). Em 2019, mais de metade dos isolados de *E.coli* apresentava resistência a pelo menos uma das classes de antibacterianos utilizados e resistência combinada a várias classes de antibacterianos era comum. Verificou-se ainda alguma frequência na resistência aos carbapenemos em estirpes de *K. pneumoniae* (>10%), sendo a mesma verificável em estirpes de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Para a maioria das bactérias de Gram-negativo reportadas, os níveis de resistência não apresentaram grandes alterações mantendo-se a resistência em níveis elevados.<sup>37</sup>

#### 3.2.1 *Escherichia coli*

A nível europeu, os isolados de *E.coli* apresentaram resistência a pelo menos um grupo de antibacterianos utilizados, sendo que a maior percentagem de resistência foi registada em aminopenicilinas (57,1%), seguida das fluoroquinolonas (23,8%), cefalosporinas de terceira

geração e aminoglicosídeos. Os testes de suscetibilidade antimicrobiana revelaram ainda que estirpes de *E.coli* apresentavam baixas taxas de resistência a carbapenemos (0,3%).<sup>37</sup>

No espaço de quatro anos (2015-2019), houve um aumento significativo nos níveis de resistência relativos a cefalosporinas de 3ª geração, bem como a carbapenemos. Foi ainda verificado um decréscimo no que toca aos níveis de resistência relativos à aminopenicilina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.<sup>37</sup>

### **3.2.2 *Klebsiella pneumoniae***

Tendo em conta os antibacterianos sob vigilância (ex: fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos e carbapenemos), mais de um terço (36,6%) dos isolados de *K. pneumoniae* apresentava resistência para pelo menos um dos grupos mencionados, sendo que em 2019, a percentagem mais alta reportada a nível da União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE) foi relativa a cefalosporinas de 3ª geração (31,3%), seguida de fluoroquinolonas (31,2%), aminoglicosídeos (22,3%) e carbapenemos (7,9%).<sup>37</sup>

Verificou-se ainda um aumento nos níveis de resistência a carbapenemos e fluoroquinolonas, registando-se também um decréscimo nos níveis de resistência relativos a aminoglicosídeos, entre 2015 e 2019.<sup>37</sup>

*K. pneumoniae* é motivo de grande preocupação uma vez que, apesar da sua resistência a carbapenemos não ter aumentado muito nos últimos cinco anos, os seus níveis de resistência a esse mesmo antibiótico aumentaram cerca de 7 vezes desde 2006.<sup>38</sup> Isto leva a uma grande limitação a nível das opções de tratamento, já que a resistência a carbapenemos se encontra muitas vezes associada à resistência a outras classes principais de antibacterianos.<sup>39</sup>

### **3.2.3 *Pseudomonas aeruginosa***

Cerca de um terço dos isolados de *P.aeruginosa* demonstraram resistência a pelo menos um dos grupos de antibacterianos sob vigilância, tendo os maiores registos de resistência sido verificados para as fluoroquinolonas (18,9%), seguidas de piperacilina+tazobactam (16,9%), carbapenemos (16,5%), ceftazidime (14,3%) e aminoglicosídeos (11,5%).<sup>37</sup>

Entre 2015 e 2019 os níveis de resistência aos antibacterianos sob vigilância baixaram de um modo geral, no entanto, ainda foi possível verificar elevados níveis de resistência assim como de resistência combinada em vários países.<sup>37</sup>

### **3.2.4 *Acinetobacter* spp.**

Relativamente aos isolados de *Acinetobacter* spp. reportados, estes apresentavam níveis mais elevados de resistência a fluoroquinolonas (36,9%), aminoglicosídeos (33,0%) e carbapenemos (32,6%), tendo posteriormente sido verificado um decréscimo significativo nos padrões de resistência às fluoroquinolonas (2015-38,5%; 2019-36,9%).<sup>37</sup>

A capacidade de resistência de *Acinetobacter* spp. a diversos agentes antimicrobianos tem-se revelado como uma grande preocupação, dado que, após estabelecida, a infeção por este agente etiológico, o sucesso da antibioterapia pode ficar comprometido, permitindo a sua persistência por longos períodos de tempo em ambiente hospitalar.<sup>37</sup>

### **3.2.5 *Staphylococcus aureus***

As tendências de resistência de estirpes MRSA rondaram os 15,5%. Dentro deste valor, a resistência combinada com outra classe de antimicrobianos era comum, destacando-se, por exemplo, a resistência conjunta com fluoroquinolonas (9,6%).<sup>37</sup>

O nível de resistência de estirpes MRSA tem vindo a estabilizar ou até decrescer, no entanto, continua a ter muita importância a nível europeu dado que é uma das principais causas de aumento de morbilidade e mortalidade, devido ao seu enorme potencial de causar infeções sanguíneas.<sup>37</sup>

### **3.2.6 *Streptococcus pneumoniae***

No que toca aos isolados de *S. pneumoniae*, classificados como “suscetíveis mediante exposição aumentada” ou “resistentes” à penicilina, foram denominados como “*penicillin non-wild-type*”. Em 2019, a percentagem de isolados “*penicillin-non-wild-type*” foi de 12,1%. Foi ainda reportada a resistência a macrólidos na ordem de 14,5%.

Entre 2015 e 2019, quer as tendências de resistência à penicilina, quer as tendências de resistência a macrólidos decresceram significativamente.<sup>37</sup>

### **3.2.7 *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium***

Relativamente aos isolados de *E. faecalis*, verificaram-se níveis elevados de resistência à gentamicina (26,6%). Contudo, este valor revela uma evolução positiva relativamente aos níveis de resistência verificados em 2015 (31,9%).<sup>37</sup>

Mesmo assim, continua a ser preocupante o aumento da resistência à vancomicina em estirpes de *E. faecium*, já que o número de infecções e de mortes atribuíveis a estirpes VRE quase que duplicou entre 2007 e 2015.<sup>37</sup>

Em 2015, *E. faecalis* apresentava uma elevada resistência à gentamicina, na ordem dos 31,9%, tendo sido possível verificar um decréscimo da mesma em 2019, onde os níveis de resistência eram da ordem dos 26,6%. Relativamente a *E. faecium*, em 2015 esta apresentava uma resistência à vancomicina na ordem dos 10,5%. Já em 2019, a resistência a este agente antibacteriano era da ordem dos 18,3%, representando um aumento significativo da resistência.<sup>37</sup>

### **3.3 Bactérias Pan-Resistentes - “Superbactérias”**

O aumento do registo de estirpes bacterianas com resistência simultânea a vários antibacterianos levou a comunidade científica internacional a criar uma denominação mais específica para as mesmas.<sup>40</sup> Assim, entende-se por MDR, estirpes bacterianas que apresentam resistência a 3 ou mais classes de antibacterianos simultaneamente; XDR (*Extensive Drug Resistant*) quando se faz referência a estirpes bacterianas, que apresentam resistência a todos os antibacterianos tirando 1 ou 2 e PDR (*Pandrug Resistant*) quando se faz referência a estirpes bacterianas, que são resistentes a todos os antibacterianos existentes, designadas de “superbactérias”.<sup>41</sup> As “superbactérias” incluem estirpes do Complexo *Mycobacterium Tuberculosis* (CMTB), *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. coli*, , *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Clostridium difficile*.<sup>42</sup>

## **4 Contributo da situação pandémica para o aumento da resistência bacteriana**

### **4.1 Fatores predisponentes**

No espaço temporal pré-pandémico, anterior a dezembro de 2019, a AMR era considerada de elevada prioridade para a saúde pública mundial. Contudo, durante a pandemia COVID-19 e devido à falta de recursos a vários níveis, esta passou para um plano secundário, levantando várias questões, relativamente, à sua evolução durante este período. Se por um lado a implementação e cumprimento rigoroso de determinados procedimentos podem ter contribuído para a diminuição da disseminação de estirpes bacterianas resistentes aos antimicrobianos (higienização frequente das mãos, diminuição de circulação de pessoas entre

diferentes regiões geográficas nacionais e internacionais), por outro lado uma mais frequente utilização de compostos antibacterianos não dirigida a situações clínicas específicas pode ter contribuído para o aumento das taxas resistência bacteriana aos antibacterianos.<sup>9</sup>

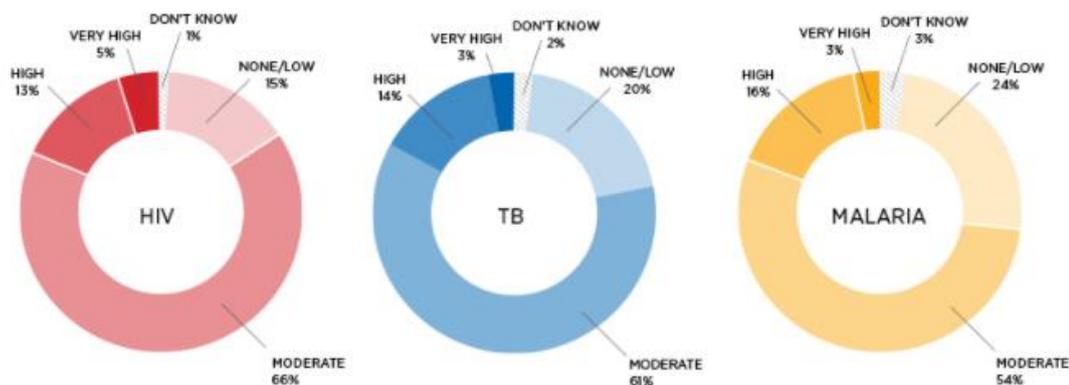
Seguidamente far-se-á uma breve abordagem do contributo de alguns fatores predisponentes para o aumento da resistência aos antimicrobianos.

#### **4.1.1 Pressão nos Sistemas de Saúde**

A pandemia de COVID-19 teve um impacto sem precedentes nos mais diversos setores do quotidiano, especialmente no setor da saúde, levando a um assoberbamento de diversos sistemas nacionais de saúde, mesmo aqueles que se esperava estarem mais bem preparados para uma situação como esta.<sup>43</sup> Neste contexto, veio demonstrar a incapacidade dos diversos sistemas nacionais de saúde e das suas instituições face a um evento com a dimensão e as repercussões que se observaram, levando a que muitos governos, médicos e outros profissionais de saúde cancelassem todos os cuidados de saúde, exceto aqueles que apresentassem uma maior urgência.<sup>43,44</sup>

Num curto espaço de tempo, a pandemia COVID-19 fez com que muitas estruturas de saúde repensassem não só a sua organização, mas também a forma como disponibilizavam os diversos serviços de saúde, levando a que vários setores entrassem em modo de emergência, com um quase único objetivo: o combate à infeção por SARS-CoV-2. Isto forçou uma mudança de comportamento da população em geral, face à procura de cuidados de saúde.<sup>9</sup>

Verificou-se a disrupção de alguns serviços de saúde, por exemplo, em casos como o Vírus da Imunodeficiência Humana-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (VIH-SIDA), a tuberculose e ainda a malária, onde a sobrelotação dos estabelecimentos, bem como o desejo de minimizar o contacto entre pacientes devido ao potencial risco de transmissão, levou a uma quebra de cerca de 75% dos programas de cuidados de saúde associados a estas doenças (Figura 5).<sup>45</sup>



**Figura 5** - Disrupção na prestação de serviços de saúde<sup>45</sup>

Em Portugal, a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 veio demonstrar as consequências de vários anos de desinvestimento no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Numa fase pandémica inicial, o número de camas nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), bem como o número de ventiladores foi uma das maiores preocupações. No entanto, foi possível evitar a disrupção total das instituições de saúde, não tendo sido necessário selecionar quais os doentes que deveriam ter acesso a ventiladores, como ocorreu em outros países.<sup>44</sup>

A necessidade de reorganização e revisão das diversas estruturas e procedimentos de saúde levou a uma suspensão dos cuidados de saúde presenciais, levando a uma quebra bastante acentuada do número de primeiras consultas e respetivas cirurgias agendadas. Em março de 2020 foi possível verificar uma diminuição de cerca de 16% no número de consultas médicas hospitalares presenciais, relativamente ao período homólogo em 2019. O mesmo foi ainda verificável nos meses de abril e maio, onde esta tendência negativa aumentou para cerca de 35% e 31%, respetivamente.<sup>44,46</sup>

Nos meses iniciais da pandemia, e em comparação com os períodos homólogos em 2019, verificou-se ainda uma diminuição dos números de primeiras consultas, internamentos médicos e cirúrgicos de doentes agudos do SNS, volume de cirurgias programadas bem como de urgências hospitalares.<sup>46</sup>

O cenário caótico causado pela pandemia COVID-19 levou a que muitos utentes, não procurassem ajuda no SNS, devido ao receio de contágio, estimando-se assim que muitos diagnósticos oncológicos, diabetes entre outros possam ter ficado adiados.<sup>44</sup>

#### 4.1.2 Diminuição das capacidades de diagnóstico

A alocação de recursos, quer tecnológicos, quer humanos, para o combate ao SARS-CoV-2 fez-se ainda sentir na resposta de diagnóstico laboratorial dos diversos

estabelecimentos de saúde levando a um aumento do tempo e da dificuldade de diagnóstico. A escassez dos recursos necessários para a realização de testes de diagnóstico fez com que fosse difícil distinguir se uma infecção era causada por um agente viral ou bacteriano. Isto constitui um risco já que leva a que agentes antibacterianos sejam usados “por precaução”, mas ainda porque pode provocar uma maior demora a definir se um surto é causado por microrganismos resistentes aos antimicrobianos ou não, o que pode, conseqüentemente, conduzir à transmissão e disseminação prolongada de variantes bacterianas resistentes aos antimicrobianos.<sup>9</sup>

### **4.1.3 Falta de alternativas terapêuticas**

A falta de alternativas terapêuticas eficazes e devidamente aprovadas têm contribuído para que os clínicos recorram a terapias que modulem a resposta imune, tais como produtos biológicos, que têm como alvo algumas citocinas (IL1 $\beta$ , IL-6 e a TNF $\alpha$ ) e que se encontram expressas nos doentes com COVID-19, ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) com o objetivo de reduzir a inflamação.<sup>5</sup> Assim, no momento de apresentação inicial, muitos casos de COVID-19 foram tratados com recurso a terapias com glucocorticoides, agentes antivirais e antibacterianos.<sup>4</sup> A prescrição globalizada de antibacterianos veio contrariar a premissa de que o tratamento de infecções virais não deve ser feito com recurso a antibacterianos, no entanto, a falta de alternativas terapêuticas, o desconhecimento sobre o SARS-CoV-2, a pressão social e os elevados níveis de ansiedade levaram a que os profissionais de saúde recorressem a estes compostos no sentido de pelo menos tentar melhorar o estado geral de saúde dos doentes com COVID-19.<sup>9</sup>

Em alguns países foi ainda possível verificar o uso de compostos anti-maláricos, como a hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de doentes com COVID-19, no entanto, à data, não foi verificado nenhum benefício na utilização destes compostos nesta situação.<sup>4</sup>

## **4.2 Prescrição de antibacterianos**

Ao longo da evolução da pandemia COVID-19 foi possível verificar um baixo número de referências que reportassem situações clínicas de co-infecções não virais bem como super-infecções em doentes com COVID-19. Tendo em conta o exemplo da pandemia Influenza em 1918, onde se verificou que a maioria das mortes se deveu a infecções bacterianas subsequentes à infecção principal, bem como as inúmeras evidências clínicas, que demonstraram que infecções

respiratórias virais aumentam a probabilidade de os pacientes desenvolverem co-infecções bacterianas e super-infecções, isto traduz-se numa lacuna bastante preocupante.<sup>5</sup>

A terapêutica de doentes com COVID-19 foi realizada através do uso de antibacterianos, auxílio respiratório por meio de ventiladores, transplante de órgãos ou ainda a utilização de equipamentos invasivos ou até de cateteres venosos. Presume-se que a utilização destes métodos aumente a exposição a patógenos, que, frequentemente, apresentam um perfil de suscetibilidade aos antibacterianos muito baixa.<sup>9</sup> Entre os diversos organismos patogênicos detetados em doentes com COVID-19 destacam-se: *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, e *K. pneumoniae*.<sup>40</sup> Alguns relatórios referem também *E. coli*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterococcus* spp.<sup>47</sup> O maior número de co-infecções foi detetado a nível pulmonar, o que pode estar relacionado com o enfraquecimento dos mecanismos de defesa das vias aéreas devido à infeção por SARS-CoV-2.<sup>48</sup> Em alguns casos, foi ainda possível detetar a presença de bactérias, neste caso *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, em mais do que um local (v.g.: sangue e pulmões), sugerindo a possibilidade de uma migração destes microrganismos dos pulmões para o sangue.<sup>48</sup>

Os doentes com COVID-19 podem ser sujeitos a uma terapia antibacteriana por duas razões principais:<sup>9</sup> em primeiro lugar, a distinção entre uma reação inflamatória severa por COVID-19 e uma co-infecção bacteriana é de extrema dificuldade a nível clínico, devido às suas semelhanças a nível sintomatológico.<sup>10</sup> Para além disso, a necessidade imediata de opções de tratamento fez com que os meios de diagnóstico utilizados para fazer a distinção entre uma pneumonia bacteriana e uma viral em algumas situações fossem um recurso pouco viável, pois além de dispendiosos, têm tempos de realização de horas ou dias e nem sempre estão disponíveis em hospitais mais pequenos.<sup>9,47</sup> Estes fatores levaram a que os prestadores de cuidados de saúde recorressem a uma terapêutica antibacteriana empírica, normalmente sem terem acesso a uma confirmação por testes bacteriológicos.<sup>9,10</sup> A prescrição de antibacterianos em doentes com COVID-19 tem tido por base critérios como: presença de tosse com expectoração purulenta, resultado negativo num teste PCR (*Polymerase Chain Reaction*) à COVID-19, infiltrado alveolar unilateral, sépsis, suspeita de co-infecção ou super-infecção bacteriana, efusão pleural significativa, choque, resultado positivo num teste de antígeno urinário para a *Legionella* e/ou *pneumococcus* ou níveis de procalcitonina iguais ou superiores a 0,5 ng/mL.<sup>49</sup>

Por exemplo, em Wuhan, Zhou *et al.*<sup>50</sup>, descreve que 95% dos pacientes foram tratados com antibacterianos e 21% com antivirais. Já em Nova Iorque, um estudo retrospectivo revelou que 5,6% dos pacientes apresentavam bacteriemia e nenhum dos mesmos recebeu terapia com antibacterianos.

Numa meta-análise que incluiu 24 estudos acerca das taxas de co-infecção bacteriana em doentes com COVID-19 e subsequente prescrição antibacteriana, foi possível verificar que em 3338 doentes, 3,5% apresentavam uma co-infecção no momento de entrada no hospital, sendo que 14,3% apresentaram uma infeção bacteriana secundária. No total foram prescritos antibacterianos a 71,8% desses doentes.<sup>51</sup>

Foi ainda realizado um outro estudo, onde se recorreu a peritos em doenças infecciosas no sentido de classificar os diversos cenários de prescrição antibacteriana: 1) “com justificações clínicas”; 2) “sem justificações clínicas” ou 3) “incerto”. Os fatores selecionados para justificar clinicamente a prescrição de antibacterianos eram os seguintes: análise microbiológica, sépsis, índice elevado de glóbulos brancos ou procalcitonina. Foi concluído que, em doentes em estado severo ou crítico, apenas 12,9% possuíam justificação clínica para prescrição antibacterina. Observou-se ainda que foram prescritos antibacterianos sem justificação clínica em 51,5% dos utentes, que apresentavam doença ligeira, ou moderada e em 41,9% dos utentes portadores de doença severa ou crítica. Foi ainda possível verificar uma diminuição nas taxas de mortalidade, bem como nos tempos de permanência no hospital nos doentes, que receberam antibioterapia devidamente justificada, em comparação com aqueles que a receberam sem qualquer justificação clínica (9,5% e 13,1%, respetivamente). Também foi possível observar que as taxas de prescrição antibacteriana não apresentavam variações de acordo com a severidade da doença (75,1% em utentes em situação clínica de estado ligeiro ou moderado *versus* 75,4% em utentes com situação clínica severa ou crítica), bem como uma baixa taxa de prescrição antibacteriana (<14%) em doentes com COVID-19, que apresentassem justificação clínica para a administração dos mesmos. Estes dados sugerem que em muitos casos, a justificação clínica não foi o principal fator na decisão para recorrer a antibioterapia.<sup>10</sup>

Os antibacterianos mais frequentemente prescritos foram os de largo espetro como os  $\beta$ -latâmicos, quinolonas, linezolid, glicopeptídeos, co-trimoxazole e tetraciclina. Estes representam um perigo mais elevado para a seleção de estirpes bacterianas MDR, podendo conduzir a uma diminuição da eficácia destes compostos no futuro.<sup>49,10</sup> Verificou-se também uma elevada prescrição de azitromicina, moxifloxacina, ceftriazone, piperacilina/tazobactam e meropenem, classificados como antibacterianos de importância crítica para a medicina humana.<sup>10</sup>

Em Portugal, no período de janeiro a dezembro de 2020 e relativamente ao período homólogo em 2019, a nível ambulatorio, foi possível notar uma diminuição no uso geral de antibacterianos, bem como de antibacterianos como macrólidos, quinolonas e penicilinas,

entre outros (Figura 6). Um dado preocupante é o aumento da utilização de antibacterianos de largo espectro.<sup>52</sup>

	ATC*	Grupo de Medicamentos	Jan-Dez 2019	Jan-Dez 2020	Varição Homóloga
Utilização em DHD	J01	Antibióticos	17,73	13,66	- 23,0%
	J01C	Penicilinas	8,90	6,65	- 25,3%
	J01D	Outros antibióticos beta lactâmicos	1,64	1,35	- 17,7%
	J01F	Macrólidos, Lincosamidas e Estreptograminas	3,13	2,03	- 35,2%
	J01M	Quinolonas	1,54	1,21	- 21,8%
Utilização relativa no total de Antibióticos (J01)	J01CE	Penicilinas sensíveis às lactamases beta	0,1%	0,1%	- 10,4%
	J01CR	Associações de penicilinas, incluindo inibidores de lactamases beta	36,8%	37,3%	+ 1,3%
	J01DD + J01DE	Cefalosporinas 3ª geração + Cefalosporinas 4ª geração	0,9%	1,0%	+ 5,6%
	J01MA	Fluoroquinolonas	8,7%	8,8%	+ 1,5%
Rácio Espectro Largo / Estreito	várias	(J01(CR+DC+DD+(F-FA01)+MA)) / (J01(CA+CE+CF+DB+FA01))	4,99	5,76	+ 15,5%

Figura 6 - Consumo de antibióticos em meio ambulatorio, INFARMED I.P.<sup>52</sup>

Já a nível hospitalar, e para o mesmo período é possível notar uma diminuição no uso de antibacterianos relativamente ao período homólogo em 2019 (Figura 7).

Classificação Farmacoterapêutica *	Unidades CHNM Jan-Dez 2020	Peso no Mercado	Varição Homóloga (%)	Peso na Varição
12.02 Correctivos das alterações hidroelectrolíticas	25 503 586	10,7%	- 10,4%	+ 21,5%
01.03 Antiviricos	25 087 820	10,5%	- 3,0%	+ 5,7%
16.03 Imunomoduladores	19 754 789	8,3%	+ 8,8%	- 11,5%
03.04 Anti-hipertensores	18 205 388	7,6%	- 5,0%	+ 7,0%
16.02 Hormonas e anti-hormonas	14 722 131	6,2%	+ 0,8%	- 0,8%
02.10 Analgésicos e antipiréticos	12 348 223	5,2%	- 12,8%	+ 13,1%
02.09 Psicofármacos	10 924 648	4,6%	- 5,9%	+ 4,9%
20.04 Gases medicinais	10 625 066	4,4%	+ 1,6%	- 1,2%
01.01 Antibacterianos	9 779 772	4,1%	- 9,9%	+ 7,8%
16.01 Citotóxicos	9 486 682	4,0%	+ 11,1%	- 6,9%
Outros	82 616 653	34,6%	- 9,2%	+ 60,4%
<b>Total</b>	<b>239 054 756</b>	<b>100%</b>	<b>- 5,5%</b>	<b>100%</b>

Figura 7 - Classes terapêuticas com maior utilização em meio hospitalar, INFARMED I.P.<sup>53</sup>

### 4.3 Consequências da pandemia COVID-19 na resistência bacteriana

As diferenças entre os diversos cenários pandémicos vividos em cada país, bem como as diferentes práticas clínicas e sistemas de saúde tornam difícil prever com clareza quais as consequências que a pandemia de COVID-19 terá na AMR a curto, médio e longo prazo. Apesar de a maior preocupação continuar a ser o combate à pandemia, são necessários esforços adicionais no sentido de antecipar quais os impactos que se farão sentir ao nível da AMR.<sup>54</sup>

Assim, a tabela 2 pretende ilustrar a forma como algumas práticas, registadas nos diversos setores relacionados com a pandemia de COVID-19, poderão vir a ter um impacto benéfico ou prejudicial na evolução da AMR.

**Tabela 4** - Fatores com influência na evolução dos níveis de AMR durante a pandemia de COVID-19. Adaptado<sup>55</sup>

Fatores	Fatores que podem favorecer um aumento da AMR	Fatores que podem favorecer uma diminuição da AMR
<p align="center"><b>Prescrição antibacteriana em meio hospitalar</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada prescrição de antibacterianos em doentes com COVID-19;</li> <li>• Tratamento empírico com antibacterianos de largo-espectro;</li> <li>• Desenvolvimento de co-infecções em doentes com COVID-19, sendo necessário o recurso a agentes antimicrobianos;</li> <li>• Dificuldade em obter opiniões de especialistas antes de efetuar a prescrição de um agente antibacteriano;</li> <li>• Deslocação de recursos humanos e financeiros para o combate à COVID-19 pode ter contribuído para uma diminuição das medidas no uso racional dos antibacterianos;</li> <li>• Aumento do uso indiscriminado de azitromicina, um antibacteriano de importância crítica para a prática clínica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxas muito baixas de co-infecção em doentes com COVID-19 (cerca de 3,5%);</li> <li>• Aparecimento de super-infecções em apenas 1,3% dos doentes admitidos nas UCIs;</li> <li>• Diminuição do recurso a antibacterianos em profilaxia cirúrgica, devido ao adiamento de cirurgias programadas;</li> <li>• Diminuição das admissões em meio hospitalar, levando a uma diminuição do número de antibacterianos prescritos.</li> </ul>
<p align="center"><b>Controlo e prevenção de agentes infecciosos em meio hospitalar</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longas horas de trabalho e conseqüente aumento da dificuldade dos profissionais de saúde em cumprir normas de prevenção e controlo de infeções;</li> <li>• Baixo controlo na prevenção da transmissão entre pacientes;</li> <li>• Falta de profissionais de saúde em relação ao número total de pacientes;</li> <li>• Doentes com COVID-19 têm tempos de permanência mais longos nos hospitais;</li> <li>• Diminuição das capacidades de diagnóstico de estirpes bacterianas MDR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processos de desinfeção em ambientes comuns;</li> <li>• Aumento das medidas preventivas de transmissão de infeções, bem como isolamento de doentes com COVID-19;</li> <li>• Diminuição de procura de cuidados hospitalares, diminuindo a probabilidade de transmissão de bactérias MDR;</li> <li>• Construção de novos hospitais para o combate à COVID-19, onde não há um controlo de infeção por bactérias MDR.</li> </ul>

<p><b>Utilização de antibacterianos em meio comunitário</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Países onde o acesso a antibacterianos é mais facilitado, podem levar a um aumento da auto-medicação com estes agentes;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição no número de consultas pode ter levado a uma diminuição das prescrições de antibacterianos;</li> <li>• Medidas de distanciamento social podem ter contribuído para uma diminuição da incidência de infecções do trato respiratório;</li> <li>• Perceção das diferenças entre vírus e bactérias e de quais os tratamentos adequados para cada situação;</li> <li>• Aumento da adesão à vacinação, por exemplo da gripe, pode ter diminuído o risco de super-infecções bacterianas após casos de Influenza;</li> </ul>
<p><b>Práticas de higiene</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da utilização de biocidas e agentes de limpeza pode ter levado a um aumento da descarga destes mesmo agentes no meio ambiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento das práticas de higiene das mãos, das medidas de distanciamento social e dos processos de desinfecção dos espaços comuns;</li> </ul>
<p><b>Transmissão de infecções além-fronteiras</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não aplicável por condicionamento da livre circulação de pessoas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da possibilidade de disseminação de organismos MDR de zonas altamente endémicas devido à diminuição das viagens internacionais</li> </ul>
<p><b>Políticas de saúde pública</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prioridade no combate a infeções virais e a futuras pandemias por vírus, pode ter levado a um abrandamento da discussão de políticas de combate à AMR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da consciencialização global e política sobre doenças infecciosas e os problemas inerentes às mesmas (como por exemplo a AMR)</li> </ul>
<p><b>Pesquisa na AMR</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição dos ritmos de pesquisa em AMR devido à realocação de recursos (máquinas de PCR, reagentes) para o combate à COVID-19;<sup>56</sup></li> <li>• Medidas de proteção contra a COVID-19 (distanciamento social, restrições de viagem) limitam a atividade laboratorial<sup>9</sup>;</li> <li>• Interrupção/abrandamento de pesquisa e monitorização da AMR <sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não aplicável</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b>Indústria Farmacêutica</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disrupção de algumas das principais cadeias de produção e distribuição (v.g. China e Índia)<sup>9</sup>;</li> <li>• Acesso desigual a antibacterianos pode ter contribuído para antibioterapias com concentrações sub-inibitórias<sup>9</sup>;</li> <li>• Uso excessivo de antibacterianos em meio hospitalar e ambulatorio pode ter conduzido a rutura na distribuição (ex: azitromicina)<sup>57</sup></li> <li>• Cenário caótico vivido em muitos países pode ter contribuído para uma diminuição nos esforços a nível de regulamentação de novos agentes antibacterianos <i>versus</i> aumento da circulação de medicamentos contrafeitos<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não aplicável</li> </ul>
--	--	---

## 5 Perspetivas Futuras

A AMR é uma ameaça global que pode comprometer a terapêutica eficaz em infeções outrora facilmente tratáveis, resultando em índices de morbilidade e mortalidade exacerbados. Como mencionado anteriormente, a descoberta e desenvolvimento de novos antibacterianos tem-se debatido com dificuldades a vários níveis, desde o escasso investimento, ao tempo necessário para obter a AIM e rápido surgimento de novas estirpes portadoras de genes de resistência a esses novos compostos. Parte da estratégia de combate à AMR passa pela investigação de novas alternativas, como sejam: terapias com bacteriófagos, anticorpos monoclonais, utilização de adjuvantes de antibacterianos, quitosanos, dendrímeros, lipossomas, nanotecnologia para entrega direcionada, iões metálicos, entre outros.<sup>13,58</sup> Parte das novas abordagens passa ainda por explorar nichos ecológicos como o ambiente marinho e o solo.<sup>30</sup> Neste último, é importante destacar a tecnologia “*Isolation Chip*” (iChip), onde a utilização de um dispositivo de cultura específico, permite o cultivo de bactérias no seu habitat natural, permitindo o posterior desenvolvimento e isolamento de bactérias que seriam difíceis de cultivar em laboratório. A utilização desta tecnologia já permitiu a descoberta de uma nova classe de agentes antibacterianos, Teixobactina, que demonstrou eficácia contra bactérias de Gram-positivo bem como micobactérias.<sup>59</sup>

Uma outra abordagem no sentido de investigar e desenvolver novos compostos e contornar este rápido desenvolvimento da AMR é o estudo de novos alvos para a ação antibacteriana:<sup>60</sup> zoliflodacin e o gepotidacin, desenhados para combater a gonorreia urogenital não complicada. Estes agentes atuam por ligação à DNA girase, num local de ligação diferente

do das fluoroquinolonas;<sup>60</sup> TXA-709, um inibidor da FtsZ (*Filamenting temperature-sensitive Z*), uma proteína vital no processo de divisão celular bacteriano;<sup>61</sup> SPR-720 (aminobenzimidazole), um inibidor da GyrB (Sub-unidade B da DNA Girase) que inibe a atividade ATPase da girase em CMTB e micobactérias não tuberculosas (NCMTB);<sup>60</sup> afabicin, desenvolvido especificamente para o combate a infecções por *Staphylococcus* spp, apresentando-se como um inibidor da FabI, uma enzima que desempenha um papel crítico no processo de biossíntese de ácidos gordos em bactérias.<sup>61</sup>

É ainda de referir o programa AWaRe lançado pela OMS em 2019. Este programa divide os antibacterianos em 3 classes, *Access*, *Watch* e *Reserve* e tem como intuito racionalizar melhor o uso de antibacterianos e dar prioridade ao uso daqueles que não promovam em tão grande escala a emergência de AMR.<sup>62</sup> As categorias que constituem o programa AWaRe definem-se como: categoria *Access* - refere-se a antibacterianos de 1ª e 2ª linhas usados no tratamento de infeções frequentes e que devem estar sempre disponíveis com a qualidade necessária e a preços acessíveis;<sup>63</sup> categoria *Watch* - refere-se a antibacterianos que possuem um elevado potencial de promover o desenvolvimento de resistências, pelo que o seu uso deve ser limitado apenas a situações específicas;<sup>63</sup> categoria *Reserve* - refere-se a todos os antibacterianos cuja utilização deve ser limitada apenas para situações em que todos os restantes antibacterianos disponíveis não apresentaram eficácia terapêutica.<sup>63</sup>

Esta metodologia tem como objetivo fazer com que, em 2023, 60% da totalidade dos antibacterianos consumidos sejam do grupo *Access*, ou seja, antibacterianos de espectro-estrito, cujo alvo são microrganismos específicos e que por isso, têm menor probabilidade de desenvolver resistências.<sup>62,63</sup>

Numa era pós-COVID-19, é de extrema importância que se retomem as chamadas medidas de *Antimicrobial Stewardship*. Estas medidas de combate à AMR, visam garantir o uso apropriado de agentes antibacterianos no sentido de melhorar o estado do paciente, limitando ao máximo a emergência de resistências, devendo as mesmas ser apoiadas por planos de resposta nacional e internacional. Estas medidas devem incluir o desenvolvimento de *guidelines* de tratamento clínico, que ajudem na utilização racional de agentes antibacterianos, bem como medidas de monitorização da utilização destes mesmo agentes, devendo tornar-se uma parte essencial da prática clínica.<sup>54,64</sup> No momento atual, ainda é difícil prever quais as consequências que esta pandemia terá no fenómeno da AMR. Assim, é extremamente importante continuar a realizar estudos que monitorizem os impactos causados por esta pandemia na era pós-COVID-19, para que as medidas necessárias para o combate à evolução das resistências sejam realizadas atempadamente.<sup>54</sup>

## 6 Conclusões

O caráter ainda bastante atual da pandemia de COVID-19, bem como a pluralidade de cenários vividos e diferenças entre os diversos sistemas de saúde, torna difícil prever concreta e objetivamente quais serão os reais impactos que a mesma terá no futuro da AMR. Assim, e devido ao perigo do surgimento de uma futura pandemia por bactérias PDR, urge mais do que nunca analisar as oportunidades e retirar as elações facultadas por esta pandemia.

Ao nível dos sistemas de saúde, é necessário um fortalecimento quer ao nível de recursos humanos, recursos de tratamento e de métodos de diagnóstico, sem descurar a importância da formação em doenças infecciosas. Urge fortalecer a constituição de equipas multidisciplinares, que incluam infeciologistas, farmacêuticos e médicos, no sentido de otimizar o tratamento racional e responsável com agentes antibacterianos. Esta multidisciplinaridade de equipas deve ainda ser aplicada no âmbito da investigação da AMR, onde a comunidade científica deve promover uma maior partilha de resultados entre instituições e grupos científicos.

A nível governamental, é de suma importância estabelecer mais parcerias entre os governos, indústrias farmacêuticas e centros de investigação no âmbito do combate à AMR, bem como rever as políticas de cooperação internacional para que, na possibilidade de ocorrência de uma nova emergência sanitária, em países em desenvolvimento os profissionais de saúde tenham acesso aos recursos necessários e a população a cuidados de saúde universais.

É ainda necessário rever o acesso a agentes antimicrobianos em países de baixo e médio rendimento, onde o acesso a estes é excessivamente facilitado, levando a um uso indiscriminado dos mesmos, bem como rever as políticas de utilização de agentes antibacterianos em agricultura já que, o seu uso excessivo contribui para o aumento da AMR.

A título de opinião pessoal, gostaria de realçar que, apesar de “O impacto da pandemia COVID-19 no fenómeno de resistências aos antimicrobianos” ser um tema extremamente recente, é possível verificar a existência de uma enorme quantidade de bibliografia referente ao mesmo. A meu ver, isto representa algo bastante positivo já que, mesmo apesar do caos causado pela pandemia que ainda persiste, foram feitos esforços no sentido de analisar quais os potenciais impactos que a mesma terá na evolução da AMR, assim como retirar e reter desta situação pandémica o conhecimento, que permita combater, ou até mesmo evitar uma futura pandemia por superbactérias.

## 7 Bibliografia

1. SMITH, RACHEL A.; M'IKANATHA, NKUCHIA M.; READ, Andrew F. - Antibiotic resistance: a primer and call to action. ISSN 15378276. (2014). doi: 10.1080/10410236.2014.943634.Antibiotic.
2. FERRI, Maurizio *et al.* - Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 15497852. 57:13 (2017) 2857–2876. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192.
3. NEILL, Jim O. ' - Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. December (2014).
4. UMAKANTHAN, Srikanth *et al.* - Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**. ISSN 14690756. 96:1142 (2020) 753–758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
5. BENGOCHEA, Jose A.; BAMFORD, Connor GG - SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID -19? . **EMBO Molecular Medicine**. ISSN 1757-4676. 12:7 (2020) 10–13. doi: 10.15252/emmm.202012560.
6. CHAMS, Nour *et al.* - COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**. ISSN 22962565. 8:July (2020) 1–20. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383.
7. ANKA, Abubakar Umar *et al.* - Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal of Immunology**. ISSN 13653083. 93:4 (2021) 1–12. doi: 10.1111/sji.12998.
8. NESTA - AMR VOICES- Stories from the frontlines of antimicrobial resistance during Covid-19. November (2020).
9. KNIGHT, Gwenan M. *et al.* - Antimicrobial resistance and covid-19: Intersections and implications. **eLife**. ISSN 2050084X. 10:2021) 1–27. doi: 10.7554/eLife.64139.
10. CONG, Wenjuan *et al.* - Antimicrobial use in covid-19 patients in the first phase of the sars-cov-2 pandemic: A scoping review. **Antibiotics**. ISSN 20796382. 10:6 (2021) 1–14. doi: 10.3390/antibiotics10060745.
11. BUTLER, Mark S.; BUSS, Antony D. - Natural products - The future scaffolds for novel antibiotics? **Biochemical Pharmacology**. ISSN 00062952. 71:7 (2006) 919–929. doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.012.
12. UKUHOR, Hyacinth O. - The interrelationships between antimicrobial resistance,

- COVID-19, past, and future pandemics. **Journal of Infection and Public Health**. ISSN 1876035X. 14:1 (2021) 53–60. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.018.
13. MOO, Chew-Li *et al.* - Mechanisms of Antimicrobial Resistance (AMR) and Alternative Approaches to Overcome AMR. **Current Drug Discovery Technologies**. ISSN 15701638. 17:4 (2019) 430–447. doi: 10.2174/1570163816666190304122219.
14. KELLY, Ruth; DAVIES, Sally C. - Tackling antimicrobial resistance globally. **Medical Journal of Australia**. ISSN 13265377. 207:9 (2017) 371-373.e1. doi: 10.5694/mja17.00865.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Antibacterial Agents in Clinical Development-An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. ISSN 0399077X. (2017) 2. doi: 10.1016/S0399-077X(96)80260-5.
16. ABUSHAHEEN, Manar Ali *et al.* - Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-Month**. ISSN 15578194. 66:6 (2020) 100971. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971.
17. LIM, Ching Jou; KONG, David C. M.; STUART, Rhonda L. - Reducing inappropriate antibiotic prescribing in the residential care setting: Current perspectives. **Clinical Interventions in Aging**. ISSN 11769092. 9:(2014) 165–177. doi: 10.2147/CIA.S46058.
18. FLEMING-DUTRA, Katherine E. *et al.* - Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 315:17 (2016) 1864–1873. doi: 10.1001/jama.2016.4151.
19. GRAETZ, Nicholas *et al.* - Mapping local variation in educational attainment across Africa. **Nature**. ISSN 14764687. 555:7694 (2018) 48–53. doi: 10.1038/nature25761.
20. ALI, Junaid; RAFIQ, Qasim A.; RATCLIFFE, Elizabeth - Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. **Future Science OA**. ISSN 20565623. 4:4 (2018). doi: 10.4155/fsoa-2017-0109.
21. JUHAS, Mario - Horizontal gene transfer in human pathogens. **Critical Reviews in Microbiology**. ISSN 15497828. 41:1 (2015) 101–108. doi: 10.3109/1040841X.2013.804031.
22. CAMERON, Andrew Ds - Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments 2 3 4 Nicole A Lerminiaux. [s.d.] 0–24.
23. WIEDENBECK, Jane; COHAN, Frederick M. - Origins of bacterial diversity through horizontal genetic transfer and adaptation to new ecological niches. **FEMS Microbiology Reviews**. ISSN 01686445. 35:5 (2011) 957–976. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00292.x.

24. BLAIR, Jessica M. A. *et al.* - Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 13:1 (2015) 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
25. PATERSON, DAVID L. ; BONOMO, Robert A: - Extended-Spectrum beta lactamases: A clinical update. **American Society for Microbiology Journals**. 18:4 (2005) 657–686. doi: 10.2174/978160805292911201010115.
26. JOHNSTON, Calum *et al.* - Bacterial transformation: Distribution, shared mechanisms and divergent control. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401526. 12:3 (2014) 181–196. doi: 10.1038/nrmicro3199.
27. PRUDHOMME, Marc Et Al. - Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. **Science**. ISSN 02787407. 313:5783 (2006) 89–92. doi: 10.1029/2002tc001374.
28. BOWSER, Todd E. *et al.* - Novel anti-infection agents: Small-molecule inhibitors of bacterial transcription factors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. ISSN 0960894X. 17:20 (2007) 5652–5655. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.07.072.
29. LOBANOVSKA, Mariya; PILLA, Giulia - Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? **Yale Journal of Biology and Medicine**. ISSN 00440086. 90:1 (2017) 135–145.
30. AMINOV, Rustam I. - A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 1:DEC (2010) 1–7. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134.
31. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. (2017).
32. ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E. - An Enzyme from Bacteria able to. **Nature**. 146:(1940) 837.
33. TORGERSEN, Helge *et al.* - antimicrobial resistance: the example of SA. **Journal of Biolaw and Business**. ISSN 10955127. 3:3 (2003) 53–59. doi: 10.1172/JCI200318535.In.
34. SENGUPTA, Saswati; CHATTOPADHYAY, Madhab K.; GROSSART, Hans Peter - The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 4:MAR (2013) 1–13. doi: 10.3389/fmicb.2013.00047.
35. COURVALIN, Patrice - Vancomycin resistance in gram-positive cocci. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 10584838. 42:SUPPL. 1 (2006) 25–34. doi: 10.1086/491711.

36. LEVINE, Donald P. - Vancomycin : A History. 42:Suppl 1 (2006) 5–12.
37. CENTRO EUROPEU DE PREVENÇÃO E CONTROLO DAS DOENÇAS - Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report for 2019. ISSN 20427670. (2020). doi: 10.1136/vr.g2500.
38. PEÑALVA, Germán *et al.* - Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis , European Union / European Economic Area , 2001 to 2018. 0:(2019).
39. CASSINI, Alessandro *et al.* - Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. 19:January (2019). doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
40. CANTOÂ N, Rafael; GIJOÂN, Desireè; RUIZ-GARBAJOSA, Patricia - Antimicrobial resistance in ICUs: An update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current Opinion in Critical Care**. ISSN 15317072. 26:5 (2020) 433–441. doi: 10.1097/MCC.0000000000000755.
41. MAGIORAKOS, A. *et al.* - Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**. ISSN 1198-743X. 18:3 (2011) 268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
42. PATERSON, David L. - The Challenge of Treating Superbugs. 1:212 (2015) 35–37.
43. WILSON, Lindsay A. *et al.* - Lessons learned from COVID-19 for the post-antibiotic future. **Globalization and Health**. ISSN 17448603. 16:1 (2020) 10–12. doi: 10.1186/s12992-020-00623-x.
44. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - A Posição Do Conselho Nacional De Saúde E O Contributo Das Entidades Que O Constituem. 2020) 1–16.
45. THEGLOBALFUND - Global Fund Survey: Majority of HIV, TB and Malaria Programs Face Disruptions as a Result of COVID-19. (2021).
46. ENTIDADE REGULADORA DA SAÚDE - Impacto da pandemia COVID-19 no Sistema de Saúde – período de março a junho de 2020. (2020) 1–46.
47. SHARIFIPOUR, Ehsan *et al.* - Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**. ISSN 14712334. 20:1 (2020) 1–7. doi: 10.1186/s12879-020-05374-z.

48. LI, Jie *et al.* - Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**. ISSN 20472994. 9:1 (2020) 1–7. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1.
49. CALDERÓN-PARRA, Jorge *et al.* - Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 16:5 May (2021) 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0251340.
50. ZHOU, Fei *et al.* - Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 395:10229 (2020) 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
51. LANGFORD, Bradley J. *et al.* - Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**. ISSN 14690691. 26:12 (2020) 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
52. INFARMED I.P. - Meio ambulatorio-Monitorização do consumo de medicamentos. (2020).
53. INFARMED I.P. - Meio hospitalar-Monitorização do consumo de medicamentos. (2020).
54. RAWSON, Timothy M. *et al.* - COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 14602091. 75:7 (2020) 1681–1684. doi: 10.1093/jac/dkaa194.
55. MONNET, Dominique L.; HARBARTH, Stephan - Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? **Eurosurveillance**. ISSN 15607917. 25:45 (2020) 1–6. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886.
56. DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL CARE - Guidance for organisations seeking to support the COVID 19 Testing Programme. April (2020).
57. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA** (2020). [Consult. 2 set. 2021]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp\\_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Azithromycin Tablets&st=c&tab=tabs-1](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Azithromycin%20Tablets&st=c&tab=tabs-1)
58. CHRISTAKI, Eirini; MARCOU, Markella; TOFARIDES, Andreas - Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. **Journal of Molecular Evolution**. ISSN 14321432. 88:1 (2020) 26–40. doi: 10.1007/s00239-019-09914-3.

59. LODHI, Adil Farooq *et al.* - Antibiotic discovery : combining isolation chip (iChip) technology and co-culture technique. (2018).
60. THEURETZBACHER, Ursula *et al.* - Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 18:5 (2020) 286–298. doi: 10.1038/s41579-020-0340-0.
61. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - **2020 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT an overview and analysis**. ISBN 9789240021303.
62. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - **In the face of slow progress, WHO offers a new tool and sets a target to accelerate action against antimicrobial resistance** (2019). [Consult. 4 set. 2021]. Disponível em <https://www.who.int/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance>
63. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - **Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care**. (2019). [Consult. 4 set. 2021]. Disponível em <https://adoptaware.org/>
64. CHIBABHAI, V. *et al.* - Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes? **South African Medical Journal**. ISSN 20785135. 110:7 (2020) 572–573. doi: 10.7196/SAMJ.2020.V110I7.14917.