

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Sistemas de Vigilância das Resistências aos Antibióticos

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Patrícia Sofia Tomé de Sousa

Trabalho efetuado sobre a orientação da
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho
e sobre coorientação da

Professora Doutora Maria Leonor Faleiro

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Sistemas de Vigilância das Resistências aos Antibióticos

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Patrícia Sofia Tomé de Sousa

Trabalho efetuado sobre a orientação da
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho
e sobre coorientação da
Professora Doutora Maria Leonor Faleiro

2015

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A aluna

Patricia Sofia Tomé de Sousa

(Patrícia Sofia Tomé de Sousa)

«Copyright» Patrícia Sofia Tomé de Sousa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

As minhas primeiras palavras de enorme agradecimento vão para os meus pais, sem eles este sonho não se teria tornado possível de realizar, sempre me apoiaram e deram a força necessária nos momentos difíceis desta caminhada. Muito obrigada por acreditarem comigo que isto seria possível e por me ajudarem a acreditar que estudar e trabalhar são duas coisas compatíveis, apesar dos inúmeros obstáculos que surgem ao longo deste percurso.

Um obrigado aos meus avós, pelo carinho e apoio dados durante esta etapa da minha vida, tal como sempre têm feito.

Os meus reconhecidos e sinceros agradecimentos à minha orientadora, Prof^a Doutora Isabel Ramalinho. Agradeço-lhe pelos conselhos, pela dedicação e toda a orientação ao longo desta etapa final. Obrigada também à Prof^a Doutora Leonor Faleiro, co-orientadora, pela análise empenhada e perspicaz.

Os meus mais sinceros agradecimentos à minha grande amiga, Décia Nunes, pelo apoio incondicional, pela paciência em ouvir os desabafos e pela força e amizade sempre transmitida.

Agradeço às minhas companheiras desta “luta” e grandes amigas, Cláudia Gomes e Stephany Martins. Foram imensos os bons momentos partilhados ao longo deste percurso académico e que para sempre ficarão guardados na minha memória, rimos e festejámos as vitórias e estivemos sempre lá umas para as outras quando as coisas corriam menos bem. O meu mais reconhecido obrigado!

Um grande obrigado ao meu namorado Rúben Lourenço, por todo o apoio e enorme paciência.

Não posso deixar de agradecer à farmácia Martins que me acolheu durante o estágio académico. Um obrigado muito especial ao Dr Martins e à Dra. Hercília, que tão bem me integraram na prática profissional e pela enorme sabedoria transmitida. A toda a equipa: Téc. Carla Pereira, Téc. Gracinda Garrochinho, Téc. Carla Barreiro, Téc. Wilson Costa, Dr. Francisco Bota e Dr. Filipe Costa, os meus mais sinceros agradecimentos pela excelente integração na equipa, por todo o conhecimento transmitido e companheirismo.

Um agradecimento especial à Dra. Joana Magalhães pela ajuda e conselhos prestados e por toda a amabilidade e atenção disponibilizada.

Tenho ainda a agradecer a todos os colegas do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Faro e ao Téc. Coordenador Carlos Fernandes pela amizade e apoio, em sempre ter facilitado dentro do possível a conjugação da atividade profissional com o meu percurso académico.

Obrigada a toda a minha família e amigos! Sem vocês este sonho não teria sido possível de concretizar!

Resumo

A resistência aos antimicrobianos é um problema de saúde pública grave a nível mundial, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento e conduz a falhas terapêuticas, sofrimento prolongado do indivíduo e aumento dos custos dos cuidados de saúde, constituindo assim um encargo para a sociedade.

Os sistemas de vigilância das resistências aos antimicrobianos são fundamentais para uma resposta eficaz a esta ameaça e os seus resultados constituem uma fonte essencial de informações da magnitude e das tendências de resistência, sendo diversos os sistemas de vigilância nacionais e internacionais que estão a decorrer e outros que se encontram em fase de desenvolvimento.

O *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), financiado pelo *European Center for Diseases Prevention and Control* (ECDC), é a rede internacional de sistemas de vigilância nacionais, que reúne dados de resistência relativos a estirpes bacterianas isoladas de infeções invasivas, permitindo uma informação atualizada da resistência aos antibióticos em microrganismos patogénicos com consequências importantes em saúde pública.

O Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) representa Portugal no EARSS, sendo o principal responsável pelo controlo na área da resistência aos antibióticos a nível nacional.

Portugal apresenta elevadas taxas de uso e de resistência aos antimicrobianos. Existe evidência de que a taxa de doentes internados sob terapêutica antibiótica é superior à média europeia, observando-se igualmente uma elevada taxa de resistências aos antimicrobianos, nomeadamente de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, enterobactérias resistentes a cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenemos e evidências do aumento do número de enterobactérias resistentes a carbapenemos.

Esta monografia teve como objetivos efetuar uma revisão bibliográfica sobre os sistemas de vigilância da resistência aos antibióticos e a elaboração de uma proposta de um eventual sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário.

Palavras-chave: bactéria, resistência, antimicrobiano, antibiótico, sistemas de vigilância.

Abstract

Antimicrobial resistance is a serious public health problem worldwide, affecting developed and developing countries and leads to increased danger, prolonged suffering of the person and rising costs of health care, thus constituting a burden to society.

A surveillance system of antimicrobial resistance is a key part of an effective response to this threat and the results are an essential source of information on the magnitude and resistance trends, there are several national and international surveillance systems that are underway and others that are under development.

The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), funded by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), is the international network of national surveillance systems, which includes resistance data for the isolated bacterial strains of invasive infections, allowing updated information of antibiotic resistance in pathogens with important consequences on public health.

The National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge (INSA) represents Portugal in EARSS, being largely responsible for monitoring in the area of antibiotic resistance at national level.

Portugal presents high rates of use and antimicrobial resistance. There is evidence that the rate of patients admitted under antibiotic therapy is higher than the European average, observing a high level of resistance to antimicrobials, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, entero-bacteria resistant to third-generation cephalosporins, *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. carbapenems resistant and evidence of the increased number of enterobacteria resistant to carbapenems.

This paper aims was a literature review on the antibiotics resistance surveillance systems and the development of a proposal for a possible system to support the prescription of antimicrobials in the Algarve outpatient level for urinary tract infections.

Keywords: bacterium, resistance, antimicrobial, antibiotic, surveillance system.

Índice

	Página
1. Introdução.....	1
2. Antibióticos.....	4
2.1. Definição e Classificação	4
2.2. Seleção de um antibiótico.....	7
2.3. Uso incorreto do antibiótico.....	8
3. Caracterização do consumo global de antibióticos.....	9
4. Resistência aos antibióticos.....	13
4.1. Mecanismos de resistência.....	15
4.2. Caracterização das resistências aos antibióticos.....	17
4.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	18
4.2.2. <i>Enterococcus faecium</i>	19
4.2.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
4.2.4. <i>Escherichia coli</i>	22
4.2.5. <i>Enterobacteriaceae</i>	24
4.2.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
4.2.7. <i>Acinetobacter</i> spp.....	25
5. Sistemas de vigilância da resistência aos antibióticos.....	27
5.1. Panorama Internacional.....	28
5.1.1. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS- Net).....	28
5.1.2. Estratégias dos países para controlar a resistência aos antibióticos.....	31
5.1.2.1. Planos Nacionais.....	33

	Página
5.1.2.2. Capacidade laboratorial e os sistemas de vigilância das resistências.....	33
5.1.2.3. Acesso a medicamentos antimicrobianos de qualidade garantida.....	35
5.1.2.4. A necessidade de consciencialização pública.....	36
5.1.3. Análise das várias regiões em termos de combate à resistência aos antibióticos.....	36
5.1.3.1. Região Africana.....	36
5.1.3.2. Região Americana.....	39
5.1.3.3. Região do Mediterrâneo Oriental.....	41
5.1.3.4. Região Europeia.....	43
5.1.3.5. Região do Sudeste Asiático.....	46
5.1.3.6. Região do Pacífico Ocidental	48
5.1.4. Caracterização dos sistemas de vigilância em alguns países.....	52
5.1.4.1. Croácia.....	52
5.1.4.2. Coreia.....	53
5.1.4.3. Áustria.....	55
5.1.4.4. Brasil.....	55
5.1.4.5. Índia.....	56
5.1.4.6. Alemanha.....	56
5.1.4.7. Malásia.....	57
5.1.4.8. Holanda.....	59
5.1.4.9. Reino Unido.....	59
5.1.4.10. Canadá.....	60
5.1.4.11. Argentina.....	61

	Página
5.1.4.12. Colômbia.....	62
5.1.4.13. Estados Unidos da América.....	62
5.1.4.14. Venezuela.....	63
5.2. Panorama Nacional	64
5.3. Passos para criação de uma rede de vigilância laboratorial da resistência aos antibióticos.....	70
5.3.1. Perspectiva de criação de um sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário.....	72
6. Conclusão.....	77
7. Bibliografia.....	78
8. Anexos	
Anexo I. Instituições nacionais/organizações participantes no EARS-Net	
Anexo II. Microrganismos patogénicos, espécime e combinações de antibióticos a serem comunicados ao EARS-Net	
Anexo III. Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos por microrganismo segundo a norma da DGS 004/2013	
Anexo IV. Formulário de registo do laboratório	
Anexo V. Inquérito a aplicar aos laboratórios para recolha de informações pertinentes ao estabelecimento de uma possível rede de vigilância a nível regional.	

Índice de Tabelas

	Página
Tabela 1. Consumo de antibióticos com prescrição (em DHD e em PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).....	12
Tabela 2. Consumo de antibióticos com prescrição (em DHD e em PHD) em ambulatório por distrito (2010-2011).....	13
Tabela 3. Percentagens de isolados invasivos de <i>Escherichia coli</i> resistentes às fluoroquinolonas em Portugal.....	23
Tabela 4. Percentagens de isolados invasivos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> com resistência a carbapenemes em Portugal.....	25
Tabela 5. Monitorização do uso de antibióticos na Região Africana da OMS.....	38
Tabela 6. Monitorização do uso de antibióticos na Região Americana da OMS.....	41
Tabela 7. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS.....	43
Tabela 8. Monitorização do uso de antibióticos na Região Europeia da OMS.....	45
Tabela 9. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Sudeste Asiático da OMS.....	48
Tabela 10. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Pacífico Ocidental da OMS.....	51

Índice de Quadros

	Página
Quadro 1. Espectro de ação e respetivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistémico (J01), segundo a classificação ATC.....	6
Quadro 2. Passos para a criação de uma rede de vigilância laboratorial da resistência aos antibióticos.....	71
Quadro 3. Regimes terapêuticos aconselhados pela DGS para a ITU.....	73
Quadro 4. Laboratórios da Região Algarvia.....	75

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Consumo de antibacterianos de uso sistêmico (J01) na Europa em 2011, expresso em DHD.....	10
Figura 2. Como ocorre a resistência aos antibióticos.....	14
Figura 3. Exemplo de como a resistência aos antibióticos se propaga na comunidade.	17
Figura 4. Percentagem de isolados invasivos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA) na Europa em 2013.....	18
Figura 5. Percentagem de isolados invasivos de <i>Enterococcus faecium</i> resistentes à vancomicina na Europa em 2013.....	20
Figura 6. Percentagem de isolados invasivos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a cefalosporinas de 3ª geração, na Europa em 2013.....	20
Figura 7. Percentagem de isolados invasivos de <i>Escherichia coli</i> resistentes a cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2013.....	22
Figura 8. Percentagem de isolados invasivos de <i>Escherichia coli</i> resistentes a fluoroquinolonas na Europa em 2013.....	23
Figura 9. Percentagem de isolados invasivos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes na Europa em 2013.....	25
Figura 10. Percentagem de isolados invasivos de <i>Acinetobacter</i> spp. com resistência combinada a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes, na Europa em 2013.....	26
Figura 11. Regiões da Organização Mundial de Saúde.....	32

Índice de Gráficos

	Página
Gráfico 1. Consumo de antibacterianos de uso sistêmico na comunidade (em DHD), na Europa em 2012.....	11
Gráfico 2. Percentagem de isolados invasivos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA) em Portugal entre 2003 e 2013.....	19
Gráfico 3. Percentagem de isolados invasivos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a cefalosporinas de 3ª geração em Portugal entre 2006 e 2012.....	21
Gráfico 4. Percentagem de isolados invasivos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> com resistência combinada, em Portugal entre 2006 e 2012.....	21
Gráfico 5. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos...	33
Gráfico 6. Percentagens de Estados-Membros com relatórios de vigilância para a resistência aos antimicrobianos elaborados nos últimos 5 anos.....	34
Gráfico 7. Percentagens de Estados-Membros com uma autoridade reguladora nacional, padrões nacionais de qualidade e capacidade dentro da autoridade reguladora para fazer cumprir as normas.....	35
Gráfico 8. Percentagens de Estados-Membros que conduziram uma campanha pública de informação sobre o uso de antimicrobianos nos últimos 2 anos.....	36
Gráfico 9. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência aos antimicrobianos, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Africana da OMS.....	38
Gráfico 10. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Africana da OMS.....	38

Gráfico 11. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Americana da OMS.....	39
Gráfico 12. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Americana da OMS.....	40
Gráfico 13. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS.....	42
Gráfico 14. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS.....	43
Gráfico 15. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Europeia da OMS.....	44
Gráfico 16. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Europeia da OMS.....	45
Gráfico 17. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Sudeste Asiático da OMS.....	47

Gráfico 18. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Sudeste Asiático da OMS.....	48
Gráfico 19. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Pacífico Ocidental da OMS.....	49
Gráfico 20. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Pacífico Ocidental da OMS.....	50

Lista de Abreviaturas

ABB – Asian Bacterial Bank

AEQ – Avaliação Externa de Qualidade

AMR – Antimicrobial Resistance

ANSORP - Surveillance of Resistant Pathogens

APFID – Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases

ARS – Administração Regional de Saúde

ATC - Anatomical, Therapeutic and Chemical

CAESAR – Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Network

CAHI – Canadian Animal Health Institute

CARS – Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEPCD – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

CIPARS – Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance

CSV – Comma Separated Value

DART – German Antimicrobial Resistance Strategy

DDD - Defined Daily Dose / Dose Diária Definida

DGS – Direção Geral de Saúde

DHD - DDD por mil habitantes por dia

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EARS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System

EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network

ECDC – European Center for Diseases Prevention and Control

EIP – Emerging Infectious Program

ESAC- Net – European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

ESCMID - Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas

EU – União Europeia

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA – Food and Drug Administration

HAI-Net – Healthcare Associated Infections Surveillance Network

IACC – Infection and Antibiotic Control Committees

I CARE – Initiatives to Control Antimicrobial Resistance

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

LNR-RA – Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos

NARMS – National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria

NI-AMR – National Initiative to Fight Against Antimicrobial Resistance

OIE – World Organization for Animal Health

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAHO - Pan American Health Organization

PHD - Número de embalagens por 1000 habitantes e por dia

PIMC – Prova de Indoneidade em Microbiologia Clínica

PPCIRA – Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistência a Antimicrobianos

RIVM - The National Institute for Public Health and the Environment

USDA – United States Department of Agriculture

WePARS – Western Pacific Antimicrobial Resistance Surveillance Network

XML – eXtensible Markup Language

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana apesar de não se tratar de um fenómeno recente, constitui um problema crítico de saúde, sendo uma das maiores ameaças à saúde pública na atualidade.^{1,2,3}

As bactérias responsáveis por infeções comuns foram, ao longo do tempo e a diferentes níveis, desenvolvendo resistência a cada novo antibiótico criado e a resistência antimicrobiana evoluiu, tornando-se uma ameaça à saúde mundial. Com a escassez de introdução de novos antibióticos no mercado, a necessidade de medidas para prevenir uma crise global na área da saúde é cada vez mais urgente. Além de constituir um enorme encargo financeiro, que os orçamentos dos serviços de saúde nacionais dificilmente conseguem arcar, a resistência antimicrobiana tem consequências económicas muito além do sector da saúde, apresentando repercussões negativas em viagens internacionais e no comércio, como reflexo da disseminação transfronteiriça de infeções resistentes. O custo da inércia face à resistência antimicrobiana deve ser considerado ao se decidir sobre a divisão de verbas e recursos, bem como, na avaliação de intervenções.^{1,3,4,5}

As infeções devidas a microrganismos, especialmente devidas a bactérias resistentes a antimicrobianos, constituem um grave problema nos serviços prestadores de cuidados de saúde, quer em regime de internamento, quer em regime de ambulatório.^{4,6}

Se por um lado, a partir da década de 40, os antibióticos revolucionaram o tratamento dos doentes com infeções bacterianas, contribuindo significativamente para a redução da mortalidade, por outro lado, o seu uso maciço e frequentemente inadequado promoveu a emergência e seleção de bactérias resistentes e multirresistentes.^{4,6,7}

Alguns estudos epidemiológicos demonstram uma associação, consistente e estatisticamente relevante, entre o nível de consumo de classes específicas de antibióticos e a resistência a essas mesmas classes. Por essa razão, as estratégias com impacto mais significativo para a contenção da resistência aos antimicrobianos são as que têm por base o uso racional desta classe de medicamentos e a prevenção e controlo de infeções.^{6,8}

De igual modo, alguns estudos documentam a associação da resistência aos antimicrobianos a um acréscimo da morbilidade, da mortalidade e a um aumento dos custos associados aos cuidados de saúde, nomeadamente o risco de perda de eficácia e de opções nesta classe de fármacos vitais.^{6,8,9}

A resistência aos antimicrobianos constitui assim, um problema prioritário nos cuidados de saúde. Não se prevendo a disponibilização de novas alternativas terapêuticas adequadas às necessidades médicas, nos próximos anos, razão pela qual o acesso a antibióticos eficazes e a sua utilização racional são essenciais para garantir um elevado nível de saúde pública e cuidados de saúde.^{1,4,9}

A resistência aos antibióticos poderá ser a consequência final de vários factores, como por exemplo: um défice na prevenção e controlo de infeção e um uso inadequado de antibióticos tanto em medicina humana como em medicina veterinária.^{1,2,3}

A prevenção e o controlo da resistência aos antimicrobianos assentam em dois pilares fundamentais: na utilização racional destes fármacos, nomeadamente evitando o seu uso desnecessário e quando realmente necessários, escolhendo o princípio ativo adequado, a dose, o intervalo de administração e a duração de terapêutica adequadas, e no controlo de infeção, nomeadamente prevenindo a aquisição e a transmissão de infeções e de microrganismos resistentes.^{1,10,11}

O controlo das resistências obriga à obtenção de informação, através de sistemas bem estruturados de vigilância epidemiológica, que permitam estabelecer relações de causa-efeito, detetar eventuais problemas, apreciar a evolução da situação e avaliar a eficácia das medidas implementadas.^{2,3,10,12}

Assim sendo, com esta monografia foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os sistemas de vigilância da resistência aos antibióticos e a elaboração de uma proposta de um eventual sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário.

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada entre Março de 2015 e Outubro de 2015. As principais fontes bibliográficas consultadas foram livros, artigos científicos, revistas científicas, páginas de internet, bem como, bibliografias dos artigos consultados.

O material bibliográfico foi lido na íntegra e selecionado por temas, tais como, resistências aos antimicrobianos, sistemas de vigilância das resistências, entre outros.

As informações apresentadas neste trabalho foram obtidas mediante a utilização da base de dados PubMed, da b-on e do Google Académico, para acesso aos artigos científicos online. As pesquisas foram realizadas através da utilização de palavras-chave, como bactéria, resistência, antimicrobiano, antibiótico e sistemas de vigilância. Foram também realizadas

pesquisas através da opção “*related articles*” e “*limits*” disponibilizadas no site do PubMed. Estas opções permitiram orientar e limitar a pesquisa por critérios tais como data de publicação e idiomas dos artigos.

2. ANTIBIÓTICOS

2.1. Definição e Classificação

Os primeiros antibióticos tratavam-se de substâncias produzidas por diversas espécies de microrganismos que impediam o desenvolvimento de outros microrganismos. Com base nisto, o Homem começou a associar os antibióticos a uma forma de tratamento das doenças infecciosas. Assim, pode-se definir os antibióticos ou antibacterianos como agentes com toxicidade seletiva contra microrganismos invasores externos - as bactérias.^{7,13,14,15}

A descoberta do primeiro antibiótico (penicilina) ocorreu no ano de 1928, por Alexander Fleming. Durante a segunda guerra mundial, a penicilina salvou milhares de pessoas da morte por infecções de feridas. Ao longo das décadas seguintes, tanto a penicilina como os antibióticos subsequentes melhoraram significativamente a expectativa de vida, através do tratamento de uma ampla variedade de patologias anteriormente letais, tais como a pneumonia e a tuberculose.^{4,7}

Os antibióticos diferem uns dos outros nas suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismos de ação.^{7,13} O antibiótico ideal será aquele que sendo capaz de interferir na função vital da bactéria, não compromete as células do hospedeiro.^{13,14,15}

Para que os antibacterianos tenham um efeito eficaz é importante que a sua concentração no local da infeção seja suficiente. Assim podem ser classificados de acordo com sua ação, que depende da concentração do fármaco que chega ao microrganismo, bem como, da sensibilidade deste, existindo dois tipos:

- **Bactericidas:** inativam e destroem a população bacteriana, pois atuam em processos vitais para a célula levando à morte celular. São exemplo: os aminoglicosídeos, as quinolonas, as penicilinas e as cefalosporinas.
- **Bacteriostáticos:** interferem no crescimento ou na replicação do microrganismo mas não o matam. São exemplo: as sulfonamidas, o cloranfenicol, as tetraciclinas e os macrólidos.^{13,14,15,16,17,18}

Os antibióticos podem atuar segundo vários **mecanismos de ação, tais como:**

- Inibição da síntese da parede celular;
- Inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática;

- Inibição da síntese proteica;
- Alterações na síntese dos ácidos nucleicos;
- Alteração de metabolismos celulares.^{13,14,17,19,20}

Segundo a *World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics*, os antibióticos são agrupados de acordo com o sistema de Classificação *Anatomical, Therapeutic and Chemical* (ATC). Neste sistema de classificação, os princípios ativos são divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Os fármacos são classificados em 5 níveis, sendo o nível 1 o grupo anatómico principal, o nível 2 o subgrupo terapêutico, o nível 3 o subgrupo farmacológico, o nível 4 o subgrupo químico e o nível 5 a substância ativa.²¹

Segundo a classificação ATC, os antibióticos de uso sistêmico pertencem ao grupo J01, estando este dividido em 10 subgrupos farmacológicos:

- J01A - Tetraciclina;
- J01B – Anfencóis;
- J01C - Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas;
- J01D - Outros antibacterianos beta lactâmicos;
- J01E - Sulfonamidas e Trimetopim;
- J01F - Macrólidos, Lincosamidas e Estreptograminas;
- J01G – Aminoglicosídeos;
- J01M – Quinolonas;
- J01R - Combinações de antibacterianos;
- J01X - Outros antibacterianos.

O quadro 1 apresenta o espectro de ação dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico, mais especificamente do J01A, J01B, J01C, J01D, J01E, J01F, J01G, J01M e J01X, bem como, algumas das substâncias ativas que se incluem nesses grupos J01.

Quadro 1. Espectro de ação e respectivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico (J01), segundo a classificação ATC. Adaptado de WHO, Katzung *et al.* e INFARMED.^{21,22, 23}

GRUPO DE ANTIBIÓTICO		MICROORGANISMOS SUSCEPTÍVEIS	SUBSTÂNCIA ATIVA (ATC 5)
J01A TETRACICLINAS		Antibióticos de largo espectro bacteriostático que inibem a síntese de proteínas. Ativos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, (anaeróbios, rickettsias, clamídias, micoplasmas), e alguns protozoários.	J01AA02 Doxiciclina J01AA06 Oxitetraciclina J01AA07 Tetraciclina J01AA08 Minociclina
J01B ANFENICÓIS		Antibiótico de largo espectro bacteriostático ativo contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas	J01BA01 Cloranfenicol J01BA02 Tianfenicol
J01C ANTIBACTERIANOS BETA LACTÂMICOS, PENICILINAS	J01CA Penicilinas de largo espectro	Muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas	J01CA01 Ampicilina J01CA04 Amoxicilina J01CA06 Bacampicilina J01CA12 Piperacilina J01CA13 Ticarcilina
	J01CE Penicilinas de espectro reduzido	Ativas contra cocos Gram-positivas, estreptococos, pneumococos de quase todos os grupos, <i>Streptococcus viridans</i> , algumas estirpes de enterococos, bacilos Gram-positivos, alguns cocos Gram-negativos e ainda bacilos Gram-negativos. Bactérias Anaeróbias Gram-positivas também são sensíveis a estas penicilinas.	J01CE01 Benzilpenicilina J01CE02 Fenoximetilpenicilina J01CE08 Benzilpenicilina benzatínica J01CE09 Benzilpenicilina procaínica
	J01CF Penicilinas resistentes às beta lactamases	Ativos contra estafilococos e streptococos; não são ativos contra enterococos, bactérias anaeróbias, cocos e bacilos Gram-negativos.	J01CF01 Dicloxacilina J01CF05 Flucloxacilina
	J01CG Inibidores de beta lactamases	Inibidores de muitas bactérias produtoras de beta lactamases e protegem as penicilinas hidrolisáveis da inativação por estas enzimas	J01CG01 Sulbactam J01CG02 Tazobactama
	J01CR Combinações de penicilinas, incluindo inibidores de beta lactamases	Muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bactérias produtoras de beta lactamases	J01CR02 Amoxicilina e inibidor enzimático
J01D OUTROS ANTIBACTERIANOS BETA LACTÂMICOS, CEFALOSPORINAS	J01DB Cefalosporinas 1ª geração	Ativas contra cocos Gram-positivas incluindo estafilococos produtores de beta lactamases. A sua atividade contra Gram-negativas é limitada. Nenhuma é ativa contra os enterococos, estafilococos resistentes à meticilina e <i>P. aeruginosa</i>	J01DB01 Cefalexina J01DB03 Cefalotina J01DB04 Cefalozina J01DB05 Cefadroxil J01DB07 Cefatrizina J01DB09 Cefradina
	J01DC Cefalosporinas 2ª geração	Ativas contra estirpes sensíveis às de 1ª geração, apresentando um espectro de atividade mais alargado para as bactérias Gram-negativas como a bactéria <i>Klebsiella</i> ; menos eficazes contra as bactérias Gram-positivas do que as de 1ª geração. Não são ativas contra enterococos, estafilococos resistentes à meticilina e <i>P. aeruginosa</i>	J01DC01 Cefoxitina J01DC02 Cefuroxima J01DC04 Cefaclor J01DC06 Cefonicida J01DC10 Cefeprozil
	J01DD Cefalosporinas 3ª geração	São, em regra, menos ativas, <i>in vitro</i> , do que as cefalosporinas de 1ª geração contra estafilococos susceptíveis mas com um espectro de atividade muito mais alargado para bactérias Gram-negativas quando comprado com as da 1ª e 2ª geração.	J01DD01 Cefotaxima J01DD02 Ceftazidima J01DD04 Ceftriaxona J01DD08 Cefixima J01DD09 Cefodizima

Quadro 1. Espectro de ação e respectivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico (J01), segundo a classificação ATC (cont.). Adaptado de WHO, Katzung *et al.* e INFARMED.^{21,22, 23}

GRUPO DE ANTIBIÓTICO		MICROORGANISMOS SUSCEPTÍVEIS	SUBSTÂNCIA ATIVA (ATC 5)
J01D	J01DE Cefalosporinas 4ª geração	Espectro de atividade muito mais alargado para bactérias Gram-negativas comparativamente às da 1ª e 2ª geração. Ativas, <i>in vitro</i> , contra algumas bactérias Gram- negativas, incluindo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e algumas enterobactérias que são geralmente resistentes às de 3ª geração.	J01DE01 Cefepima J01DE02 Cefpiroma J01DE03 Cefozopran
J01E SULFONAMIDAS E TRIMETROPRIM		Inibem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, <i>Chlamydia trachomatis</i> e alguns protozoários e algumas enterobactérias como <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> e <i>Enterobacter</i> .	J01EA01 Trimetroprim J01EB01 Sulfaisodimidina J01EC01 Sulfametoxazol J01ED01 Sulfadimetoxina
J01F MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS E STREPTOGRAMINA		Ativas contra agentes Gram-positivos, especialmente pneumococos, estreptococos, estafilococos e alguns Gram-negativos como <i>Legionella</i> .	J01FA01 Eritromicina J01FA02 Espiramicina J01FA06 Roxitromicina J01FA09 Claritromicina J01FA10 Azitromicina
J01G AMINOGLICOSÍDEOS		Ativos contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, e bacilo de <i>M. tuberculosis</i> .	J01GA01 Estreptomina J01GB01 Tobramicina J01GB03 Gentamicina J01GB06 Amicacina
J01M QUINOLONAS		Ativas contra a grande maioria de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com exceção dos estreptococos e dos anaeróbios	J01MA01 Ofloxacina J01MA02 Ciprofloxacina J01MA06 Norfloxacina
J01X OUTROS ANTIBACTERIANOS			J01XC01 Ácido fucsídico J01XD01 Metronidazol J01XE01 Nitrofurantoína J01XX01 Fosfomicina

2.2. Seleção de um antimicrobiano

A seleção ideal e criteriosa dos antimicrobianos na terapia exige discernimento clínico e um conhecimento detalhado dos fatores farmacológicos e microbiológicos. A decisão quanto ao uso de antibióticos é por vezes tomada de uma forma um pouco precipitada, sem considerar o possível microrganismo infetante ou as características farmacológicas do agente antimicrobiano. Assim, a primeira decisão a ser tomada é estabelecer se a administração de um antimicrobiano está realmente indicada. Por exemplo, em algumas situações associa-se a febre a infeções tratáveis e por isso é prescrita terapia antimicrobiana. Essa prática é potencialmente perigosa, no sentido que em patologias que não são tratáveis com antimicrobianos, estes ao continuarem a ser administrados, vão conduzir a um aumento do risco de desenvolvimento de resistências.^{13,15,24}

É possível afirmar que os antibióticos são utilizados em geral com três objectivos terapêuticos: como terapia empírica ou inicial, como terapia definitiva e como terapia preventiva ou profiláctica. Quando é utilizado como terapia empírica ou inicial, o antibiótico

deve atuar contra todos os agentes patogénicos prováveis, visto que, o microrganismo ou microrganismos infectantes ainda não foram identificados. Nesta situação, utiliza-se com frequência a terapia de combinação ou então a monoterapia com um agente de amplo espectro. Uma vez identificado o microrganismo infectante, deve-se instituir a terapia antimicrobiana definitiva, com um esquema de espectro estreito e de baixa toxicidade para completar o tratamento.^{13,15}

No caso da terapia preventiva ou profiláctica, temos por exemplo a administração dos antibióticos que antecede as intervenções cirúrgicas para reduzir o risco de infeção posteriormente, como é o caso da utilização da amoxicilina antes da intervenção dentária em doentes com problemas coronários para prevenir a endocardite.²⁵

Quando um antimicrobiano está indicado, o objectivo é escolher um fármaco seletivamente ativo contra o microrganismo ou microrganismos infectantes mais prováveis e que tenha o menor potencial de toxicidade ou reações alérgicas no indivíduo que está a ser tratado.^{13,15,24}

Os antibióticos podem causar toxicidade grave e o uso indiscriminado promove a seleção de microrganismos resistentes. Naturalmente, a identificação definitiva de uma infeção bacteriana frequentemente não é possível antes de iniciar o tratamento. Na ausência de uma clara indicação, os antibióticos em geral podem ser utilizados se a doença for grave e se a falta de terapia resultar na incapacidade de controlar uma infeção potencialmente fatal.^{13,15}

2.3. Uso incorreto do antibiótico

Um dos usos incorretos destes agentes terapêuticos consiste na sua prescrição para infeções que demonstraram não ser tratáveis com base em observações experimentais e clínicas, isto é, que não respondem ao tratamento com este tipo de fármacos.^{13,24} Por exemplo, a maioria das doenças causadas por vírus é autolimitada e não responde a qualquer dos compostos anti-infecciosos atualmente disponíveis.^{13,15}

Outro dos usos incorretos está associado ao facto de em alguns casos, a febre de causa indeterminada ser considerada como um sinal de infeção e, conseqüentemente, de necessidade de administração de um antibiótico.^{13,26,27}

O uso incorreto dos antibióticos está igualmente associado aos erros de posologia, que são comuns e podem consistir numa frequência incorreta de administração ou no uso de uma dose excessiva ou subterapêutica. Embora os antimicrobianos estejam entre os fármacos mais

seguros e menos tóxicos utilizados na prática clínica, a sua administração em quantidades excessivas pode levar a toxicidade significativa (incluindo convulsões, insuficiência renal, entre outros), principalmente em pacientes com um comprometimento na excreção ou no metabolismo de fármacos. Por outro lado, a administração de uma dose subterapêutica pode resultar em falha do tratamento e tem mais probabilidade de levar à seleção de microrganismos resistentes.^{13,24,28}

3. CARACTERIZAÇÃO DO CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIÓTICOS

A crescente taxa de resistência dos microrganismos associada ao decréscimo da síntese e desenvolvimento de novas classes de antibacterianos leva a que o antibiótico, menos de cem anos após a descoberta da penicilina e após ter contribuído para um marcado aumento da esperança média de vida, esteja em “risco de extinção”, ou seja, em risco de perda de eficácia. Verifica-se a existência de um ciclo vicioso, onde a elevada taxa de resistência aos antibacterianos leva à opção por um esquema de terapêutica antibiótica de mais largo espectro, de forma a minimizar insucessos terapêuticos, aumentando, no entanto, a pressão antibiótica e a probabilidade de desenvolvimento de resistências.²⁹

A vigilância do consumo de antibióticos na Europa é realizada através do *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), que consiste numa rede internacional de sistemas de vigilância que se iniciou em 2001, com o objetivo de recolher dados comparáveis e fiáveis sobre o uso de antibióticos na Europa de modo a avaliar as tendências temporais da exposição humana aos antibióticos. A vigilância europeia do consumo dos agentes antimicrobianos é realizada segundo a classificação ATC e expressa em dose diária definida por 1000 habitantes por dia (DHD).^{30,31}

Em 2011 verificaram-se diferenças significativas no consumo de antibióticos nos vários países participantes no ESAC, como se pode constatar pela figura 1. Em países do norte da Europa, como por exemplo, na Escandinávia e nos países da região do Báltico, o consumo é menor do que em países do sul da Europa, como por exemplo na Grécia e Itália, que apresentam elevado consumo desta classe de agentes terapêuticos.³² Este padrão de consumo foi também descrito por um estudo levado a cabo por Elseviers *et al.*, que evidenciou diferenças regionais importantes no uso dos antibióticos, quando os países da Europa são agrupados em três regiões (Norte, Sul e Leste). Os países considerados do Norte (Noruega, Suécia, Dinamarca, Finlândia, Irlanda, Reino Unido, Alemanha, Áustria e Holanda)

apresentam um consumo mais estável, baixa variação sazonal e perfis de consumo mais racionais quando comparados com os países considerados do Sul (Portugal, Espanha, Itália, Grécia, França, Bélgica e Luxemburgo).³³

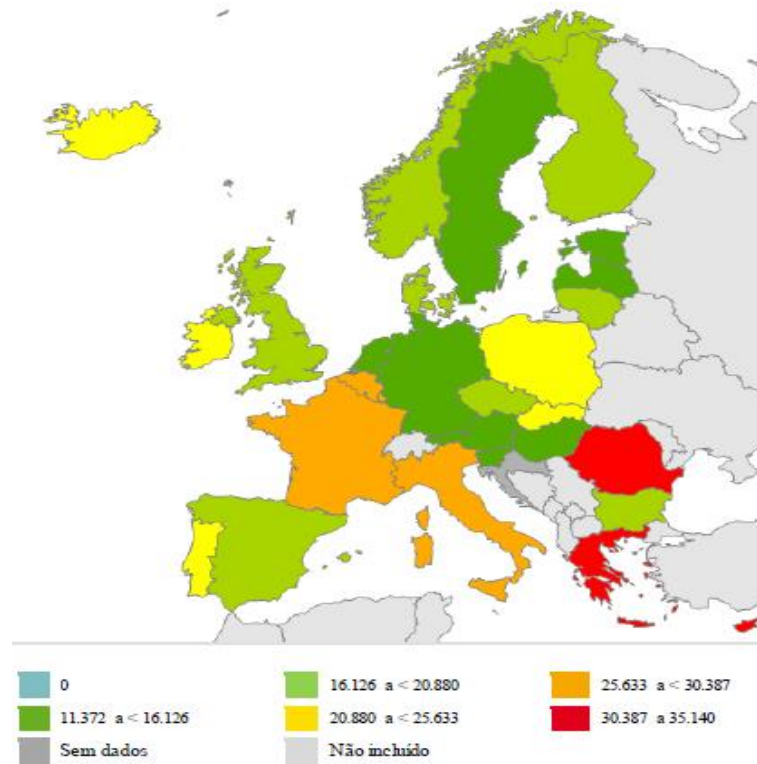
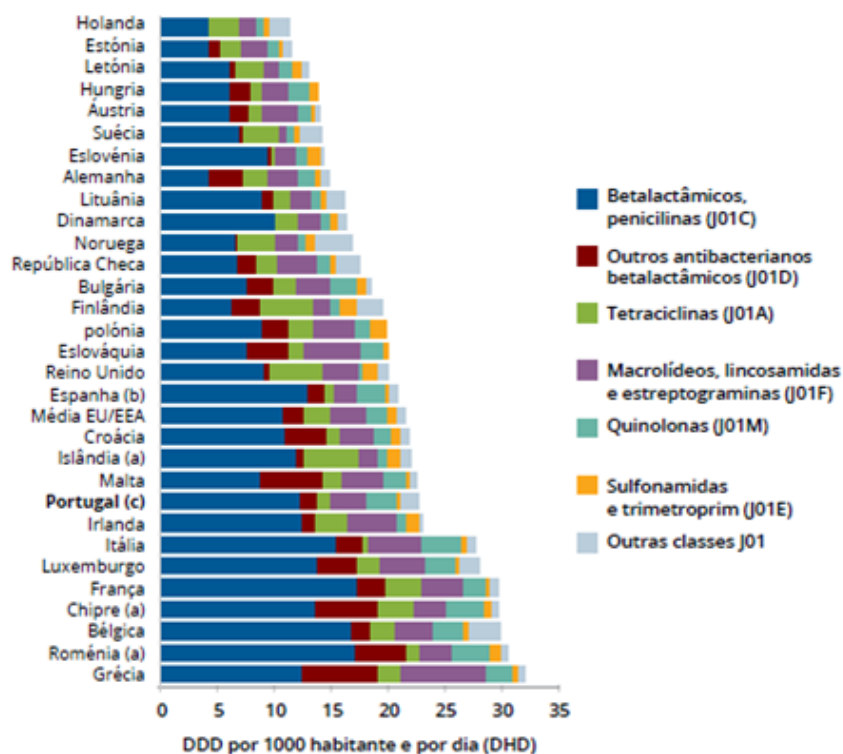


Figura 1. Consumo de antibacterianos de uso sistêmico (J01) na Europa em 2011, expresso em DHD. Adaptado de ESAC.³²



(a) Dados globais, incluindo o sector hospitalar.

(b) Dados referentes apenas a reembolsos, isto é, não incluem o consumo sem prescrição médica e outras formas não comparticipadas.

(c) Dados referem-se à colocação dos armazenistas nas farmácias

Gráfico 1. Consumo de antibacterianos de uso sistémico na comunidade (em DHD) na Europa em 2012. Adaptado de DGS.²⁹

Pela análise do gráfico 1 pode-se constatar que a Holanda e a Estónia são dos países que apresentam o menor consumo de antibióticos ao invés da Grécia, Roménia e Bélgica que apresentam os maiores consumos. Portugal está entre os 10 países europeus com mais elevado consumo de antibióticos na comunidade, como se pode constatar no gráfico 1, sendo que as penicilinas representam o grupo de antibacterianos (J01) de maior consumo, seguindo-se os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas. O grupo que apresenta uma menor percentagem de consumo é o das sulfonamidas e trimetoprim.

Relativamente ao consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal Continental, através do estudo “A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000-2009” levado a cabo por Ramalhinho *et al.*, verificou-se que o consumo anual de antibióticos sofreu uma diminuição de 24,12 para 22,03 DHD (dose diária definida por mil habitantes por dia), correspondendo a um decréscimo de 8,65% entre 2000 e 2009. No entanto, o mesmo estudo refere que nos últimos dois anos do período em análise (2008 e

2009) verificou-se um ligeiro acréscimo no consumo de antibióticos (+ 0,17 DHD).³⁴ Este aumento foi comprovado para os anos seguintes (tabela 1), onde se verificou que entre 2010 e 2011, o consumo de antibióticos variou entre 22,01 e 22,51 DHD e entre 2,51 e 2,53 PHD (número de embalagens por 1000 habitantes e por dia), o que corresponde a um acréscimo no consumo de 2,23% e de 0,65%, respetivamente. No que se refere ao consumo em ambulatório por Região de Saúde, verifica-se que a região com um maior decréscimo foi a região Norte (10,26% DHD e 3,28% PHD), enquanto que, o maior acréscimo no consumo se verifica na região Centro (4,74% DHD e 3,26% PHD).³⁵

Tabela 1. Consumo de antibióticos com prescrição (em DHD e em PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011). Adaptado de Pinho.³⁵

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	21,82	2,45	22,09	2,47	1,22	0,69
Algarve	21,90	2,47	22,10	2,44	0,89	-1,00
Centro	22,18	2,49	23,28	2,57	4,74	3,26
Lisboa e Vale do Tejo	22,45	2,47	23,48	2,54	4,36	2,67
Norte	23,17	2,58	21,01	2,50	-10,26	-3,28
Contínente	22,01	2,51	22,51	2,53	2,23	0,65

Em termos de consumo em ambulatório por distrito, pela análise da tabela 2, verifica-se que o distrito que apresentou o maior consumo de antibióticos em DHD foi Leiria, tendo um valor de 23,71 DHD em 2010 e de 24,59 DHD em 2011. Já o distrito onde o consumo em PHD apresentou valores mais elevados foi Aveiro, mais precisamente 2,65 PHD em 2010 e 2,70 PHD em 2011. Apesar do acréscimo referido para a globalidade do país, cinco distritos apresentaram um decréscimo, nomeadamente Portalegre, Braga, Porto, Viana do Castelo e Vila Real. O distrito de Guarda foi o que apresenta o maior acréscimo de consumo de antibióticos, com uma percentagem de variação de 7,89% (DHD) e de 7,22% (PHD).³⁵

Tabela 2. Consumo de antibióticos com prescrição (em DHD e PHD) em ambulatório por distrito (2010-2011). Adaptado de Pinho.³⁵

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Beja	21,94	2,44	22,26	2,45	1,43	0,31
Évora	21,15	2,34	21,82	2,42	3,09	3,47
Portalegre	22,66	2,63	22,26	2,56	-1,79	-2,80
Faro	21,90	2,47	22,10	2,44	0,89	-1,00
Aveiro	22,80	2,65	23,64	2,70	3,55	1,84
C. Branco	18,75	2,07	19,59	2,11	4,27	1,89
Coimbra	22,73	2,42	24,32	2,57	6,56	5,96
Guarda	20,06	2,33	21,78	2,51	7,89	7,22
Leiria	23,71	2,58	24,59	2,63	3,58	1,93
Viseu	21,14	2,43	22,37	2,53	5,49	4,04
Lisboa	23,39	2,54	24,29	2,59	3,69	1,81
Santarém	21,63	2,46	22,69	2,55	4,67	3,64
Setúbal	20,46	2,28	21,74	2,39	5,89	4,39
Braga	20,86	2,57	20,34	2,47	-2,52	-4,00
Bragança	19,96	2,42	20,31	2,45	1,74	0,97
Porto	22,08	2,64	21,62	2,56	-2,13	-3,50
V. Castelo	20,50	2,49	20,00	2,42	-2,51	-3,14
Vila Real	20,36	2,31	20,08	2,28	-1,42	-1,41
Continente	22,01	2,51	22,51	2,53	2,23	0,65

4. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

A descoberta dos antibióticos e a sua utilização em terapia anti-infecciosa constituiu um progresso inquestionável da medicina do século XX. No entanto, a eficácia destes agentes terapêuticos tem vindo a ser superada pela capacidade que as bactérias possuem de se oporem à sua ação.^{13,36}

Um antibiótico é considerado eficaz, se ele atingir o alvo, ligar-se a ele e interferir na sua função. Por outras palavras, a concentração de antibiótico no local da infeção deve ser suficiente para inibir o crescimento do microrganismo agressor.¹³

A concentração do fármaco no local da infeção deverá ser a necessária para inibir o microrganismo agressor, no entanto deve também permanecer abaixo dos níveis tóxicos para as células humanas. Se isto for conseguido, o microrganismo é considerado sensível ao antibiótico. Se não for possível obter com segurança uma concentração inibitória ou bactericida, o microrganismo é considerado resistente ao antibiótico.^{37,38}

A resistência aos antibióticos apresentada pelas bactérias pode ser considerada de dois tipos: a inata, que se refere a uma resistência que a bactéria já possui para determinado antibiótico e a adquirida, que ocorre quando a bactéria entra em contato com o antibiótico e se torna

insensível ao mesmo, por exemplo, através de um tratamento inadequado. No caso da resistência adquirida, as bactérias sobreviventes retêm os elementos que conferem a resistência no seu genoma, podendo transmitir essa informação às suas células-filhas.^{7,13,37,38}

Por outras palavras pode-se afirmar que as bactérias podem adquirir resistência aos antibióticos, quer modificando o seu genoma por mutação, quer incorporando genes provenientes de outros microrganismos por diferentes sistemas de transferência genética (transferência horizontal de genes).^{7,13,37}

Na figura 2 encontra-se esquematizado o desenvolvimento de resistência aos antibióticos.



Figura 2. Como ocorre a resistência aos antibióticos. Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention.²

É frequente encontrarem-se estirpes bacterianas resistentes a várias classes de antibacterianos.

A aquisição e a transferência de genes de resistência aos antibióticos associados à seleção exercida pelo uso intensivo destas substâncias explicam a situação alarmante em medicina humana à escala mundial. A utilização dos antimicrobianos de forma intensiva e desadequada, concomitante à capacidade de mutação das bactérias, favorece a seleção de estirpes resistentes e é a causa da transformação de populações bacterianas sensíveis em populações resistentes. Esta situação fez com que os antibióticos fossem progressivamente perdendo alguma da sua eficácia, conduzindo a falhas terapêuticas, aumento dos custos de saúde e em situação extrema à morte do doente.^{14,37,39}

O Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (CEPCD) estima que a resistência antimicrobiana esteja na origem de 25 000 mortes por ano e custe mais de 1500 milhões de euros em despesas com cuidados de saúde e perdas de produtividade.³⁹

Esta situação é ainda mais grave pelo facto de estes produtos se terem tornado um elemento

imprescindível da medicina moderna. Por exemplo, muitas intervenções cirúrgicas seriam inviáveis sem a utilização de antibióticos.^{37,39}

4.1. Mecanismos de Resistência

Quando um microrganismo é continuamente exposto a um nível sub-letal de um agente antimicrobiano, desenvolve mecanismos de resistência à sua ação. O referido pode ser causado por uma variedade de fatores, como alterações espontâneas na estrutura genética de uma célula ou pela incorporação estável de elementos genéticos móveis, que contêm genes de resistência antimicrobiana, que as bactérias transferem livremente entre elas. Os microrganismos têm assim a capacidade de se tornarem resistentes a uma vasta gama de agentes antimicrobianos.^{2,37}

Os mecanismos de resistência, tal como referido anteriormente, podem ser intrínsecos do microrganismo (inatos) ou adquiridos por transmissão de material genético ou mutação.^{7,40}

Pode-se afirmar que existem dois grandes mecanismos que conduzem à resistência antimicrobiana: a mutação num *loci* do cromossoma ou a transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes noutros microrganismos.³⁸ Os genes responsáveis pela resistência contidos em plasmídeos, habitualmente codificam enzimas que inativam os antibióticos ou reduzem a permeabilidade das células. Em contraste, a resistência conferida por mutações cromossomais envolve a modificação do alvo.^{41,42}

Resistência Adquirida

Na resistência adquirida podem-se considerar quatro grandes mecanismos de resistência aos antibióticos são eles: a alteração da permeabilidade, a alteração do local de ação, a bomba de efluxo e o mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.^{7,40}

Resistência Inata

A resistência natural ou inata é uma característica intrínseca de um microrganismo, que ocorre sem uma exposição prévia ao antibiótico. O conhecimento da resistência intrínseca das diferentes espécies ajuda a escolher as estratégias de tratamento empírico.^{7,40}

Importa ainda referir que, os microrganismos resistentes aos antimicrobianos podem

disseminar-se por diferentes vias (por exemplo, humanos, animais, meio ambiente ou alimentos). Pode-se assim considerar a existência de três compartimentos importantes:

- O meio ambiente - que compreende o solo e as águas, influenciado ou não pela presença do homem e dos animais;
- O homem - particularmente em meio hospitalar, um reservatório potencialmente importante, constituído por bactérias comensais.
- Os animais - nos quais os antibióticos são utilizados não só para fins terapêuticos, mas também para fins profiláticos. Também, neste caso, as bactérias comensais podem albergar genes de resistência com capacidade de transferência para as bactérias patogénicas.^{2,9}

Existem poucos estudos que relacionem os diferentes compartimentos. Os produtos alimentares vegetais ou animais podem constituir uma cadeia de transmissão entre estes compartimentos, como se pode constatar pela figura 3.

O desenvolvimento de resistência aos antibacterianos em bactérias presentes em animais/alimentos pode potencialmente comprometer o tratamento efetivo das doenças infecciosas em humanos. Em particular, existe uma grande preocupação sobre o desenvolvimento de resistência aos agentes antimicrobianos pelas bactérias *Campylobacter* e *Salmonella*, que constituem duas das mais reportadas infeções zoonóticas na União Europeia. Estas bactérias podem causar doença gastrointestinal, em que a sintomatologia envolve diarreia, vômitos, cólicas, entre outros, esta é geralmente auto-limitante e raramente fatal.^{9,43}

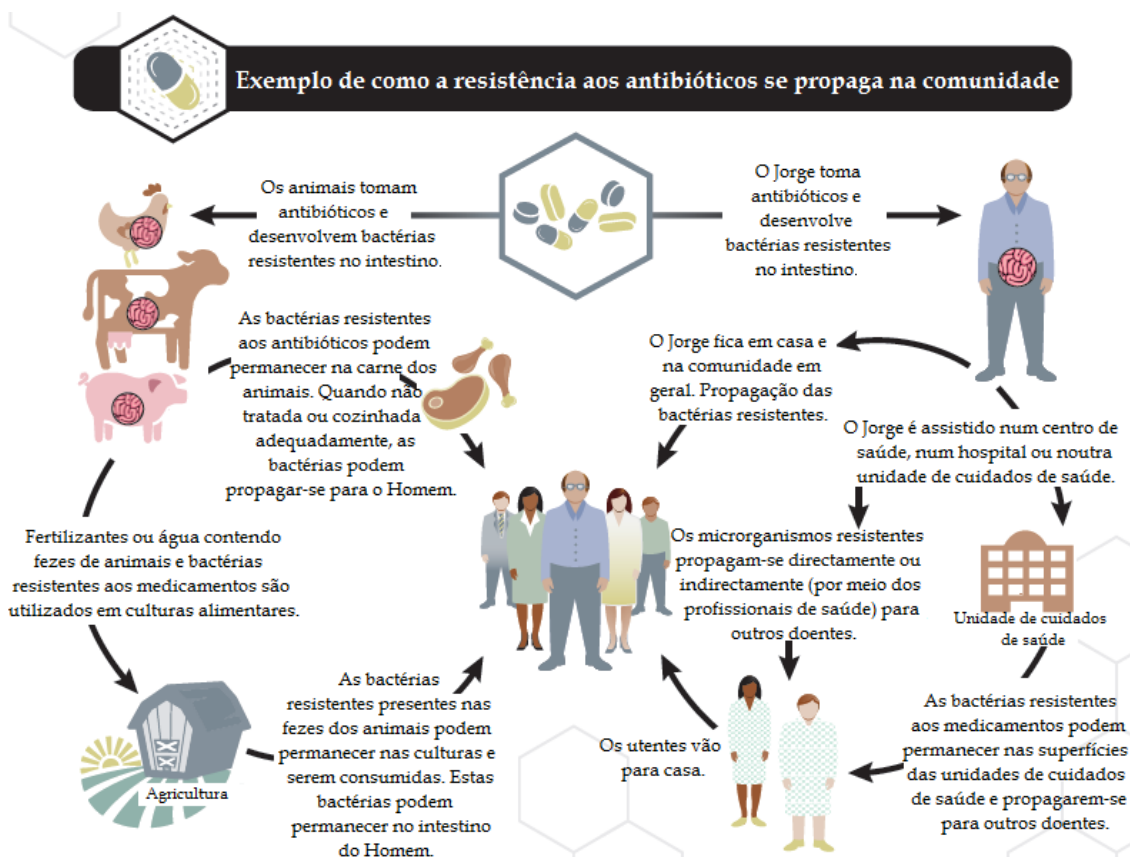


Figura 3. Exemplo de como a resistência aos antibióticos se propaga na comunidade. Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention.²

4.2. Caracterização das resistências aos antibióticos

A comunidade científica definiu um grupo de bactérias que constitui particular preocupação em termos de aquisição de resistência a antimicrobianos, as quais serão abordadas seguidamente.

Este grupo de bactérias foi designado pelo acrónimo ESKAPE, que corresponde às iniciais dos seguintes microrganismos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e diferentes espécies de *Enterobacter*. Algum tempo depois, o *Clostridium difficile* foi também integrado neste grupo.^{44,45,46}

Os agentes patogénicos ESKAPE são responsáveis por uma percentagem substancial das infeções hospitalares e representam a grande maioria dos isolados cuja resistência aos agentes antimicrobianos apresenta graves dilemas terapêuticos.^{47,48,49}

4.2.1. *Staphylococcus aureus*

Portugal apresenta um dos níveis mais elevados da Europa em termos de resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina (MRSA), como se pode constatar pela figura 4.

O primeiro isolado de MRSA surgiu no início da década de 1960. A notável capacidade para desenvolver resistência a múltiplas classes de antibióticos tornou o *S. aureus* num dos principais agentes patogénicos a nível mundial.⁵⁰

Na Europa, a prevalência global de MRSA a nível hospitalar atinge os 24%, verificando-se diferenças significativas entre os diversos países: a prevalência é consistentemente mais baixa na Escandinávia e Holanda e mais elevada no Sul da Europa e Europa de Leste. Portugal permanece o único país europeu com uma taxa superior a 50%.⁵⁰

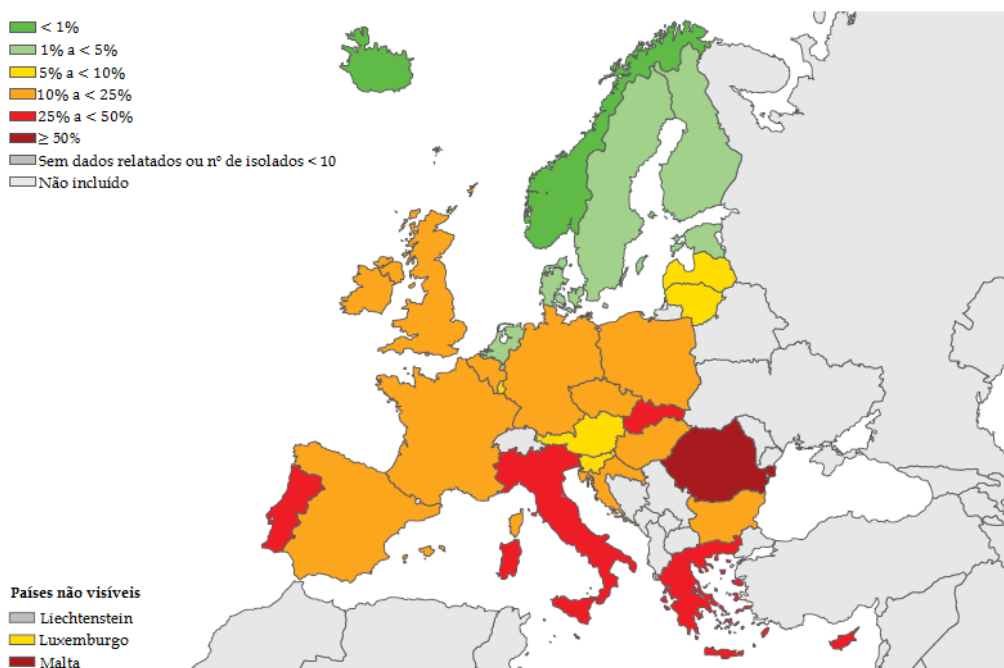


Figura 4. Percentagem de isolados invasivos de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

Pela análise do gráfico 2, verifica-se que entre 2003 (45,5%) e 2011 (54,6%) houve um aumento desta taxa de resistência, com uma ligeira redução (53,8%) em 2012. Os dados do ano de 2013 indicam uma taxa de resistência à meticilina de cerca de 47%, o que é indicador de uma melhoria deste parâmetro de 15% nos últimos dois anos e de 13% no último ano, em termos relativos.²⁹

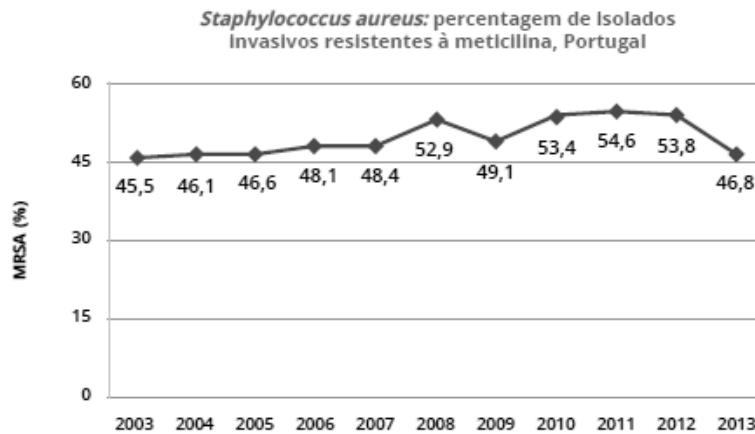


Gráfico 2. Percentagem de isolados invasivos de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) em Portugal entre 2003 e 2013. Adaptado de DGS.²⁹

Até à década de 1990, a presença de MRSA manteve-se confinada ao ambiente nosocomial. No entanto, tem vindo a conquistar novos reservatórios disseminando estirpes altamente virulentas na comunidade e na pecuária. Por exemplo, um estudo realizado por Silva *et.al* efetuou a primeira descrição de contaminação de transportes públicos por MRSA em Portugal, revelando uma prevalência alarmante (26%) numa rede de autocarros da cidade do Porto.⁵¹

4.2.2. *Enterococcus faecium*

Relativamente ao *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, outra das bactérias pertencentes ao grupo que constitui particular preocupação em termos de aquisição de resistência a antimicrobianos (grupo ESKAPE), verifica-se que Portugal apresenta uma taxa mais elevada que a média europeia, como se pode constatar pela figura 5.²⁹

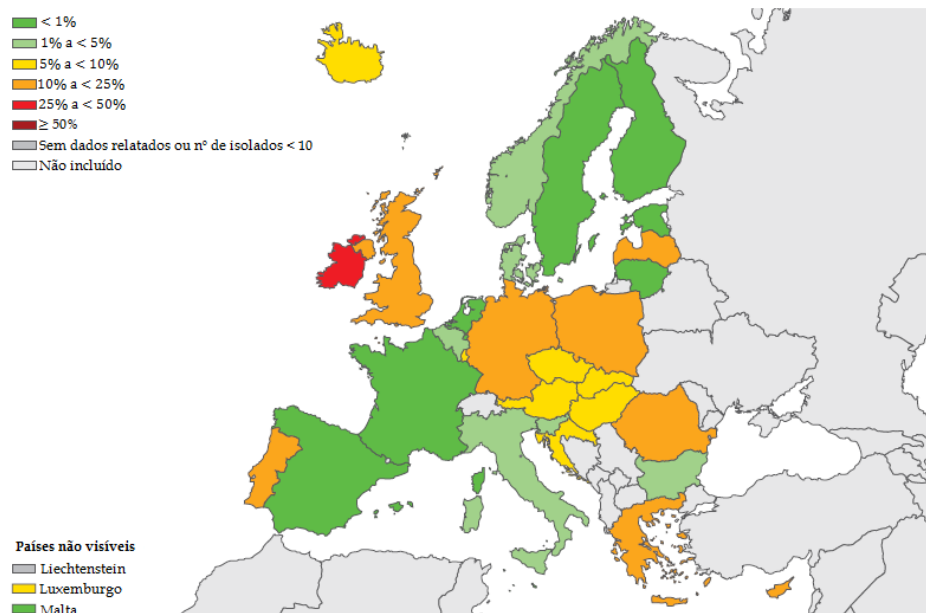


Figura 5. Percentagem de isolados invasivos de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

4.2.3. *Klebsiella pneumoniae*

No que diz respeito às bactérias Gram negativas, ocorrem crescentes taxas de resistências em toda a Europa, com exceção da Escandinávia. A resistência de *Klebsiella pneumoniae* às cefalosporinas de terceira geração é muito elevada e preocupante, na maioria dos países europeus, sobretudo no leste e sul da Europa (figura 6).¹⁰

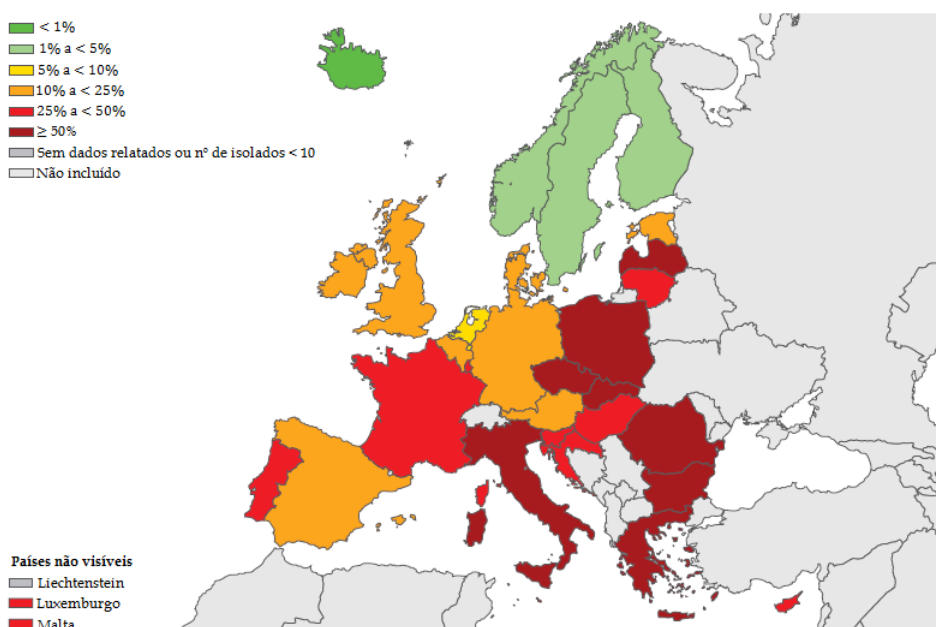


Figura 6. Percentagem de isolados invasivos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

Em Portugal, a bactéria *Klebsiella pneumoniae* mostra crescente resistência às cefalosporinas de terceira geração, como se pode verificar pelo gráfico 3. A taxa de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (resistente às cefalosporinas de 3.^a geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) é igualmente crescente entre 2006 (8,4%) e 2012 (25,1%), como se pode constatar pelo gráfico 4.

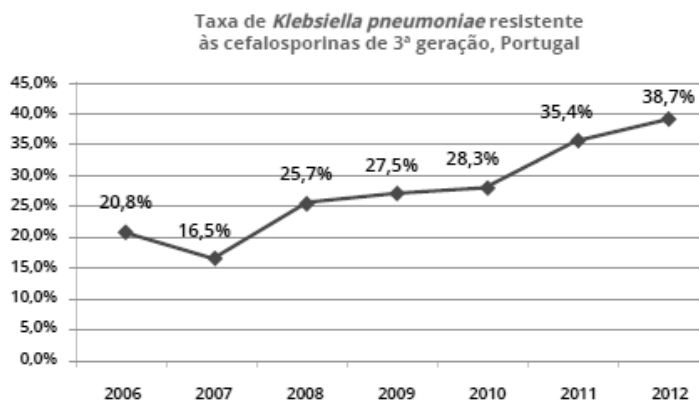


Gráfico 3. Percentagem de isolados invasivos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3.^a geração em Portugal entre 2006 e 2012. Adaptado de DGS.²⁹

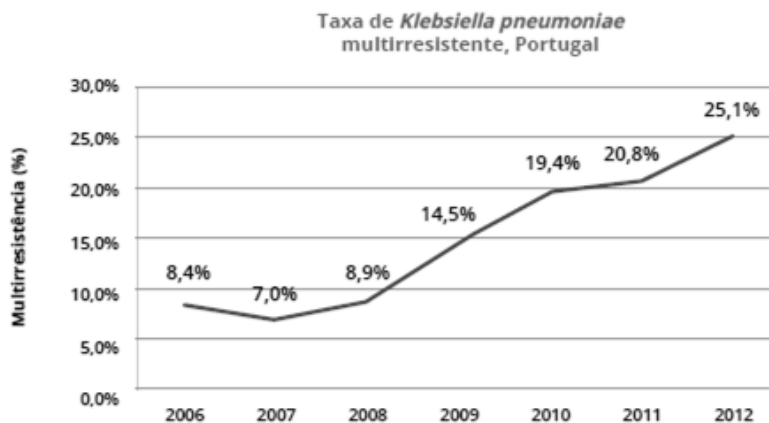


Gráfico 4. Percentagem de isolados invasivos de *Klebsiella pneumoniae* com resistência combinada (resistência às cefalosporinas de 3.^a geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) em Portugal entre 2006 e 2012. Adaptado de DGS.²⁹

Num estudo com o objetivo de conhecer o comportamento das estirpes mais prevalentes que provocam infeções do trato urinário e avaliar a evolução das suas resistências aos antibióticos na Unidade Local de Saúde da Guarda, constatou-se que em 2002, a bactéria *K. pneumoniae* estava entre as três mais frequentemente isoladas (*E. coli* com 64%, seguida de *Serratia marcescens* com 16% e *K. pneumoniae* com 14%). Em relação ao ano de 2007, predominou novamente a bactéria *E. coli* (66%), seguida da *P. aeruginosa* (14%). Este estudo concluiu

também que *K. pneumoniae* diminuiu a sua sensibilidade à amoxicilina (de 100% no ano 2002 para 25% no ano 2007), à cefalotina (de 85,7% em 2002 para 25% em 2007), ao trimetoprim (de 28,6% em 2002 para 75% em 2007) e tornou-se totalmente resistente à ampicilina.⁵²

4.2.4. *Escherichia coli*

As taxas de resistência às cefalosporinas e de multirresistência de *E. coli* são menores que as de *K. pneumoniae*, mas também crescentes (figura 7).²⁹ Situação igualmente preocupante é a resistência de *E. coli* às quinolonas, sobretudo nos países do sul e leste da Europa (figura 8). Em Portugal este tipo de resistência aumentou entre 2001 e 2012, de 18% para 30% (tabela 3).

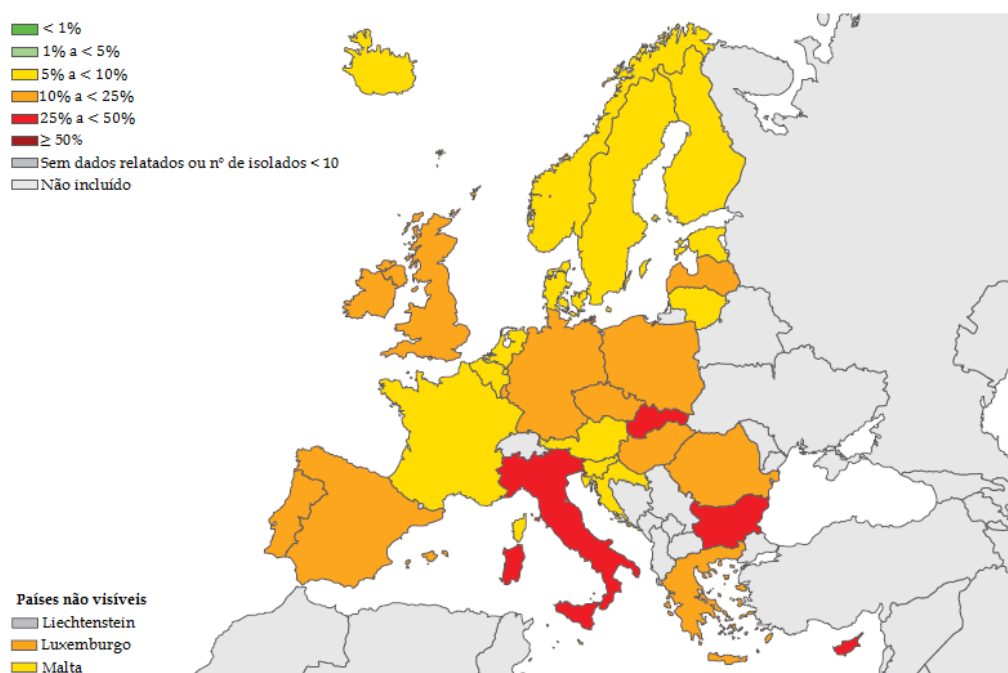


Figura 7. Percentagem de isolados invasivos de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª geração na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

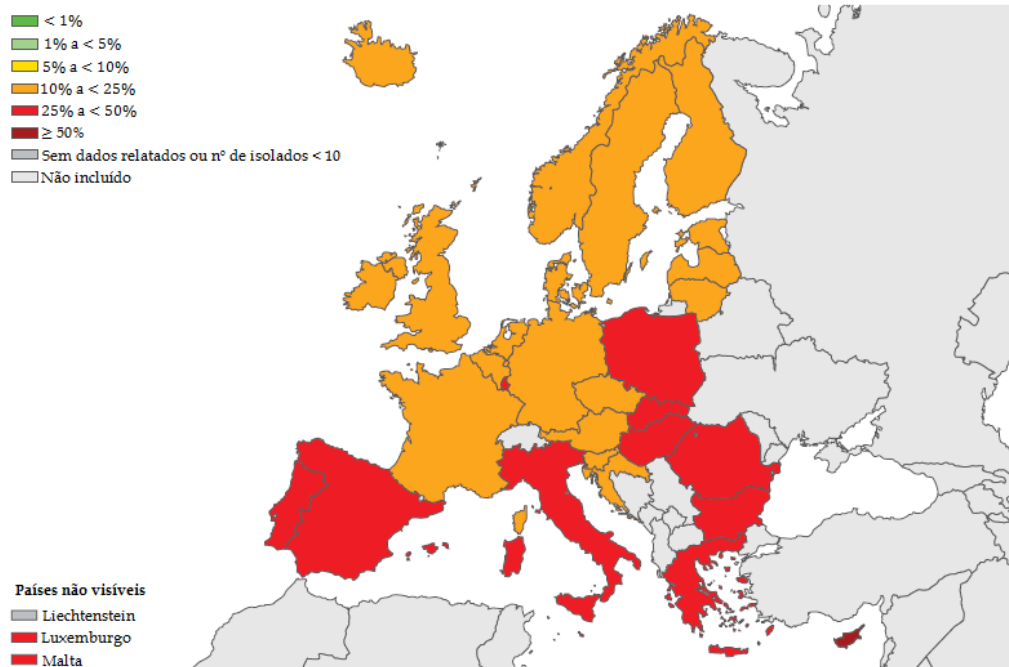


Figura 8. Percentagem de isolados invasivos de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

Tabela 3. Percentagem de isolados invasivos de *Escherichia coli* resistentes às fluoroquinolonas em Portugal. Adaptado de DGS.²⁹

Anos	Taxa de resistência às quinolonas da <i>E. coli</i>
2001	18%
2008	29%
2012	30%

Um estudo realizado por Narciso *et al.*, que tinha como objectivo principal conhecer a etiologia da infeção urinária da comunidade em Portugal e a resistência aos antibióticos, constatou que a bactéria *E. coli* é o principal agente responsável por infeções do trato urinário, quer na comunidade, quer no hospital e que a resistência à ciprofloxacina se aproximou dos 20%, sugerindo assim a necessidade de reforçar a reavaliação do uso de fluoroquinolonas no tratamento da ITU.⁵³

O mesmo se constatou pelo estudo ECO.SENS, a primeira pesquisa internacional de vigilância epidemiológica da prevalência e suscetibilidade a vários antimicrobianos dos agentes responsáveis por infeções urinárias não complicadas, adquiridas na comunidade. Este estudo verificou a presença de agentes patogénicos em 69,2% dos pacientes, sendo que a *E. coli* contribuiu para 77,0% dos isolados. Na *E. coli*, 42% dos isolados apresentaram resistência a pelo menos 1 dos 12 antibióticos estudados. Portugal foi o país com maior

resistência para a combinação de amoxicilina e ácido clavulânico (9,3%) e o segundo na resistência a quinolonas, ácido nalidíxico e ciprofloxacina (11,6% e 5,8%, respetivamente), logo a seguir à Espanha (26,7% e 14,7%, respetivamente). Este estudo constatou igualmente que a resistência foi mais baixa nos países do Norte da Europa e Áustria e mais alta em Portugal e Espanha.⁵⁴

4.2.5. *Enterobacteriaceae*

Uma outra situação que exige preocupação é o surgimento de bactérias da família *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes, classe de antibióticos de mais largo espectro.⁵⁵

Em Portugal, a resistência das *Enterobacteriaceae* aos carbapenemes tem sido sistematicamente inferior a 1% no inquérito de incidência (EARS-Net).¹⁰

Em alguns países como a Grécia e a Itália, as taxas de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes são muito elevadas. A emergência desta resistência é um problema ainda raro em Portugal, mas aparentemente emergente e francamente preocupante, já que constitui uma resistência de microrganismos frequentemente patogénicos à família de antibióticos de mais largo espectro. Assim, em 2013, o Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência a Antimicrobianos (PPCIRA), através de um protocolo DGS/INSA, instituiu uma rede de vigilância de microrganismos alerta, que tem entre outros, o objetivo de uma rápida deteção destes casos e a prevenção da sua transmissão cruzada, através da pronta instituição de medidas de controlo de infeção e confirmação da resistência e determinação do seu mecanismo. A adesão a esta rede por parte dos laboratórios foi muito significativa, havendo 66 laboratórios participantes e cerca de 270 casos de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes identificados e confirmados em 2013, no território nacional.²⁹

4.2.6. *Pseudomonas aeruginosa*

Outra das bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE é a *Pseudomonas aeruginosa* e a sua resistência aos carbapenemes (figura 9). Em Portugal verificou-se um ligeiro aumento desta taxa de resistência entre 2009 (16%) e 2012 (20%), como se pode verificar pela tabela 4.

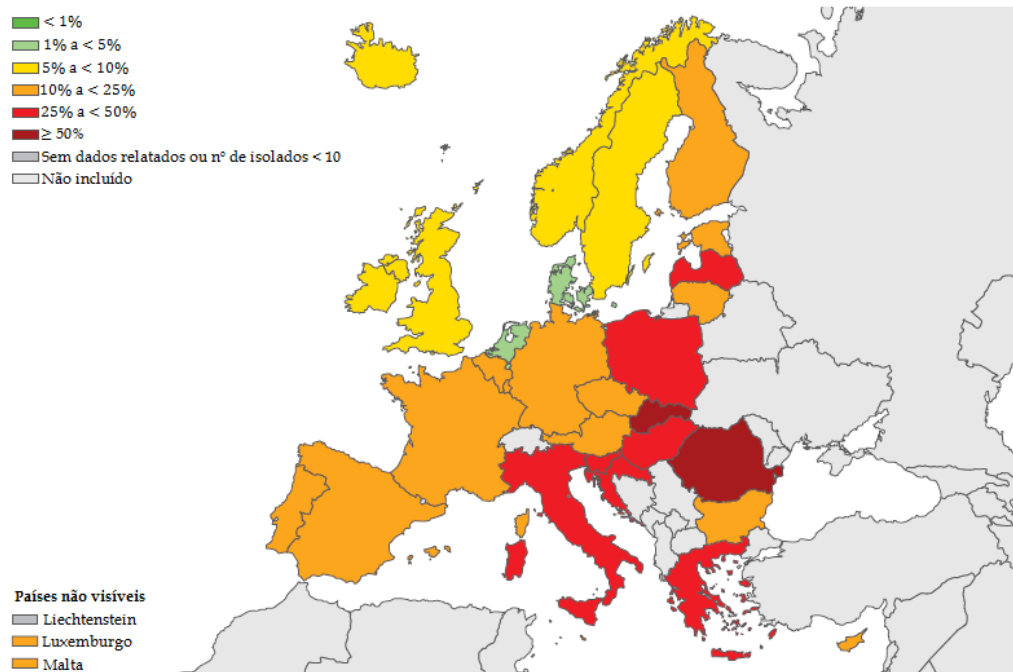


Figura 9. Percentagem de isolados invasivos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

Tabela 4. Percentagem de isolados invasivos de *Pseudomonas aeruginosa* com resistência a carbapenemes em Portugal. Adaptado de DGS.²⁹

Anos	Taxa de resistência
2009	16%
2010	16%
2011	20%
2012	20%

4.2.7. *Acinetobacter* spp.

Portugal está entre os países com elevada taxa de *Acinetobacter* spp. com resistência combinada a antibacterianos, nomeadamente resistência a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes, como se pode verificar pela análise da figura 10.

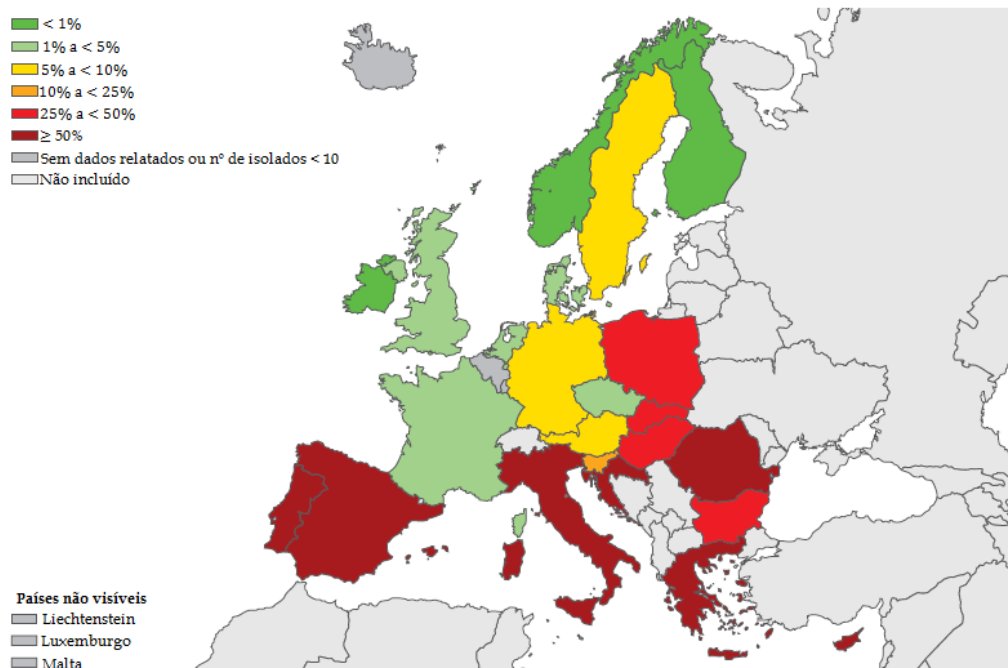


Figura 10. Percentagem de isolados invasivos de *Acinetobacter* spp. com resistência combinada a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes, na Europa em 2013. Adaptado de ECDC.¹⁰

O consumo de antimicrobianos em Portugal apresenta evidentes distorções, nomeadamente um consumo de quinolonas na comunidade excessivo, embora com tendência decrescente, um elevado consumo hospitalar de carbapenemes, uma excessiva duração da profilaxia antibiótica cirúrgica e uma excessiva prescrição e duração de terapêutica antimicrobiana, conforme dados da *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)*.¹⁰

Portugal apresenta das mais elevadas taxas de resistência antimicrobiana em *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Acinetobacter* spp. e como na maioria dos países europeus, verifica-se uma taxa de resistência crescente de *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporinas de terceira geração, quinolonas e até carbapenemes.^{10,29}

No entanto, em 2012 e sobretudo em 2013, inverteu-se essa tendência crescente na taxa de resistência à meticilina de *Staphylococcus aureus*, tendo ocorrido uma redução de 15% nos últimos dois anos e de 13% no último ano, em termos relativos.²⁹

A frequente utilização de profilaxia antibiótica a nível das cirurgias durante um período de tempo excessivo, o elevado consumo hospitalar de carbapenemes, o elevado consumo de quinolonas na comunidade e a exagerada duração da terapêutica antibiótica, são distorções de prescrição antibiótica que contribuem para as taxas de resistência observadas e que

necessitam de ser corrigidas. Alguns dos vários passos que foram dados nesse sentido, envolveram a publicação do despacho 15423/2013, datado de 18/11, que determina a criação e implementação de um programa de apoio à prescrição antibiótica em todas as instituições de saúde, hospitais, unidades locais de saúde e agrupamentos de centros de saúde, radicado no Grupo de Coordenação Local do PPCIRA, tendo como objetivo anular o uso de antibióticos em situações em que não estão indicados ou por tempo superior ao necessário.⁵⁶

Em Dezembro de 2013, procedeu-se à publicação da Norma de Profilaxia Antibiótica Cirúrgica, que determina as cirurgias que carecem de profilaxia antibiótica e define os seus tempos e doses, estabelecendo que não há qualquer razão para profilaxias antibióticas cirúrgicas com duração superior a 24 horas e que a esmagadora maioria requer apenas uma dose, habitualmente, nos 60 minutos que antecedem a cirurgia.⁵⁷

Outro dos passos para tentar controlar as taxas de resistência, envolveu a publicação da Norma de Duração da Terapêutica Antibiótica, em Julho 2013, que define que as infeções bacterianas devem ser tratadas com cursos de terapêutica antibiótica não superiores a 7 dias, identificando as situações em que está indicada terapêutica antibiótica com duração superior.⁵⁸

No entanto, o número de profissionais destinados às tarefas de controlo de infeção e de assistência à prescrição antibiótica nas unidades de saúde é insuficiente e significativamente inferior à média europeia, conforme expresso pelo inquérito de prevalência de infeção hospitalar e de uso de antimicrobianos do ECDC do ano 2011-2012. Só em fevereiro de 2013 se realizou a fusão do Programa Nacional de Controlo de Infeção com o Programa Nacional de Prevenção de Resistência aos Antimicrobianos e lhe foi dado carácter de programa de saúde prioritário.²⁹

5. SISTEMAS DE VIGILÂNCIA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Os sistemas de vigilância das resistências aos antimicrobianos é parte fundamental de uma resposta eficaz a esta ameaça e os resultados de vigilância constituem uma fonte essencial de informações sobre a magnitude e as tendências de resistência.^{59,60}

Tendo em conta que, a resistência aos antibióticos conduz a um perigo acrescido, sofrimento prolongado do indivíduo e aumento dos custos dos cuidados de saúde, constituindo assim um encargo para a sociedade, nesse sentido, são diversos os sistemas de vigilância nacionais e internacionais que estão a decorrer e outros encontram-se em fase de desenvolvimento. No

entanto uma das desvantagens existentes deve-se à ausência de metodologias uniformizadas que possam conduzir a uma visão representativa da resistência.^{6,36,60}

5.1. Panorama Internacional

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a emergência e a propagação da resistência aos antimicrobianos como um problema grave a nível mundial, afectando tanto os países desenvolvidos, como os países em desenvolvimento. Considerando que devem ser empreendidos esforços para retardar o aparecimento e a propagação da antibiorresistência, a incidir em diversos aspectos, nomeadamente, em sistemas de vigilância da resistência; na educação dos prescritores, dos profissionais de saúde e do grande público; na regulamentação, designadamente na promoção dos antibióticos pela indústria farmacêutica; na investigação, pelo estudo dos mecanismos de resistência e da sua disseminação, na obtenção de novos agentes atuando sobre novos alvos e também na prevenção da resistência pelo combate e prevenção da infeção.^{6,24,59,60}

O programa EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), financiado pelo *European Centre for Diseases Prevention and Control* (ECDC) da Comissão Europeia, é uma rede internacional de sistemas de vigilância nacionais, que reúne dados de resistência aos antibióticos relativos a estirpes bacterianas isoladas de infeções invasivas. Este tem em vista a informação atualizada e em permanência da resistência aos antibióticos em agentes patogénicos com consequências importantes em Saúde Pública, sendo esses dados recolhidos por diferentes países participantes (da União Europeia, Islândia, Noruega, Malta e Israel), com uma coordenação Europeia. Os seus resultados são publicados anualmente. O laboratório coordenador do EARSS a nível nacional é o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), nomeadamente através do Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos (LNR-RA) do Departamento de Doenças Infecciosas.⁶¹

5.1.1. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*

A Rede de Vigilância Europeia da Resistência Antimicrobiana (EARS-Net) é a continuação do *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), que foi desenvolvido pelo Instituto Nacional Holandês de Saúde Pública e Meio Ambiente (RIVM).¹²

Desde 1998, os laboratórios participantes recolhem dados de resistência aos antimicrobianos em mais de um milhão de isolados bacterianos invasivos. As várias instituições nacionais/organizações participantes no EARS-Net encontram-se no anexo 1.¹²

A partir de 2010, a gestão e administração do EARSS foi transferida do RIVM para o Centro Europeu de Prevenção e Controlo (ECDC) e a rede foi renomeada EARS-Net.¹⁰

As orientações científicas e apoio ao EARS-Net são fornecidos pelo Comité de Coordenação EARS-Net. Este grupo é composto por especialistas de doenças específicas e especialistas de outras organizações que estão envolvidas na vigilância da resistência antimicrobiana.¹⁰

As atividades do EARS-Net são coordenadas em estreita colaboração com duas outras grandes redes de vigilância: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net) e *Healthcare Associated Infections Surveillance Network* (HAI-Net).¹⁰

O EARS-Net colabora com a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), em especial com o Comité Europeu de susceptibilidade aos antimicrobianos (EUCAST) que é apoiado pelo ECDC / ESCMID.¹⁰

Os objectivos do EARS-Net são recolher dados de resistência aos antimicrobianos comparáveis, representativos e precisos; analisar as tendências temporais e espaciais dessas resistências na Europa; fornecer dados de resistência, que constituam uma base para decisões políticas; incentivar a implementação, manutenção e melhoria dos programas nacionais de vigilância da resistência aos antimicrobianos e apoiar os sistemas nacionais nos seus esforços para melhorar a precisão diagnóstica na cadeia de vigilância, oferecendo anualmente uma avaliação externa de qualidade (AEQ).¹²

Sendo o maior sistema para a vigilância da resistência antimicrobiana na Europa, os dados do EARS-Net desempenham um importante papel em documentar a ocorrência e propagação da resistência antimicrobiana na Europa e contribui para a elevação da sensibilização para o problema, a nível político, entre as autoridades de saúde pública, na comunidade científica e com o público em geral. Todos os países participantes têm livre acesso ao banco de dados do EARS-Net.^{10,12}

O acesso público aos dados descritivos (mapas, gráficos e tabelas) está disponível através de uma ferramenta da *web* de consulta de dados e uma análise mais detalhada é apresentada nos relatórios anuais e em publicações científicas.¹²

O EARS-Net realiza a vigilância da susceptibilidade aos antimicrobianos de sete agentes

etiológicos que mais frequentemente causam infecções em humanos: ¹⁰

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.

Os microrganismos patogênicos, o espécime e as combinações de agentes antibióticos a serem comunicadas estão listados no anexo 2. Apenas os dados de isolados invasivos (sangue e líquido cefalorraquidiano) são incluídos. Os duplicados dos mesmos pacientes devem ser removidos antes de submeter o ficheiro, considerando-se apenas o primeiro, por data de colheita da amostra e fonte isolada. Os duplicados são rejeitados pelo sistema e não permite submeter o ficheiro. ¹²

Os resultados dos testes de susceptibilidade antimicrobiana são recolhidos pelos laboratórios de referência nacionais em cada país participante. Os dados nacionais são posteriormente enviados para o Sistema Europeu de Vigilância (TESSy) no ECDC. O TESSy é um sistema baseado na *web* para a recolha, a validação e a limpeza de dados e destina-se a ser um ponto único para os Estados-Membros apresentarem e recuperarem dados sobre todas as doenças transmissíveis no âmbito de supervisão da UE. ^{10,12}

O TESSy filtra os registos enviados de acordo com a lista de bactérias, espécime e antimicrobianos incluídos no protocolo de vigilância da resistência aos antimicrobianos e obtém um registo por paciente, bactéria, antimicrobiano e ano. Depois do carregamento de dados, o responsável nacional recebe um relatório de validação e cada país aprova os seus próprios dados antes destes serem incluídos para análise. ¹²

Os dados devem ser apresentados ao ECDC num formato suportado pelo aplicativo TESSy: CSV (*Comma Separated Value*) ou XML (*eXtensible Markup Language*). ¹²

A recolha de dados para o EARS-Net é apoiada pelo WHONET (*Software* de Banco de Dados de Laboratório de Microbiologia), que é uma ferramenta útil para o processamento e análise de dados de resistência a antibióticos. Este fornece um procedimento de rotina para realizar a

entrada de dados e exportar dados em formato de troca EARS-Net e pode ser usado localmente pelos laboratórios participantes e centralmente pelos gerentes de dados do país. O *software* e respectivos manuais de utilização estão disponíveis em formato digital através do endereço <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>.^{62,63}

O *software* WHONET tem sido desenvolvido desde 1989 pelo centro colaborador da OMS para a vigilância da resistência e é utilizado pelos laboratórios clínicos, públicos de saúde, veterinária e alimentar em mais de 90 países para apoiar os programas de vigilância local e nacional. São dois os grandes objectivos deste programa, o primeiro está relacionado com a melhoria do uso local de dados de acordo com as necessidades locais, ou seja, pretende dar apoio à decisão clínica, à política de utilização de antimicrobianos, à detecção de controlo e foco de infeção, ao desempenho do teste de laboratório e à identificação e caracterização da epidemiologia microbiana e de resistência local. O outro grande objectivo do WHONET consiste na promoção de colaborações locais, nacionais, regionais e globais, através do intercâmbio de dados e partilha de experiências.^{62,63,64,65}

Algumas das características deste *software* são: permitir a entrada de dados de informações clínicas e microbiológicas de testes de diagnóstico de rotina ou de pesquisa; permitir uma configuração com vista à personalização do *software* para investigação clínica local e de acordo com as necessidades epidemiológicas; permitir a análise de resultados laboratoriais incluindo estatísticas de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, estudos de padrões de resistência a múltiplos fármacos e a detecção de surto hospitalar ou na comunidade; fornecer diretrizes de interpretação dos testes de susceptibilidade para metodologias mais padronizadas; entre outras.⁶²

5.1.2. Estratégias dos países para controlar a resistência antimicrobiana

Embora amplamente reconhecido como um problema urgente por muitas organizações internacionais e ministérios da saúde, nem todos os países têm um plano de resposta para enfrentar a resistência antimicrobiana.^{2,3,66,67,68}

Em 2011, no dia Mundial da Saúde, a OMS introduziu um conjunto de políticas para combater a resistência antimicrobiana, que lista as ações críticas de todas as partes interessadas. No entanto, algumas regiões enfrentam outros problemas mais prementes e muitos países não têm recursos para implementar mecanismos de resposta.^{1,6,69,70}

Na 67ª assembleia mundial da saúde, em maio de 2014, os Estados-Membros aprovaram uma resolução, designada de WHA67.25, solicitando à OMS, a elaboração de um plano de ação global sobre a resistência antimicrobiana. Este baseia-se em informação recebida durante amplas consultas multissetoriais com países, com organizações internacionais, com organizações não-governamentais e outras partes interessadas e estabelece cinco objectivos estratégicos: melhorar a consciência e compreensão acerca da resistência antimicrobiana; adquirir conhecimento através da vigilância e pesquisa; reduzir a incidência de infeção; otimizar a utilização de medicamentos antimicrobianos e assegurar um investimento sustentável na luta contra a resistência antimicrobiana. Englobando as seguintes atividades com vista ao combate à resistência: ^{6,69,70}

- Aderir a um plano nacional global;
- Reforçar a vigilância e capacidade laboratorial;
- Assegurar o acesso ininterrupto a medicamentos essenciais de qualidade garantida;
- Regular e promover o uso racional de medicamentos e assegurar o cuidado adequado do paciente;
- Melhorar a prevenção e controle de infeção;
- Promover a inovação e a investigação.

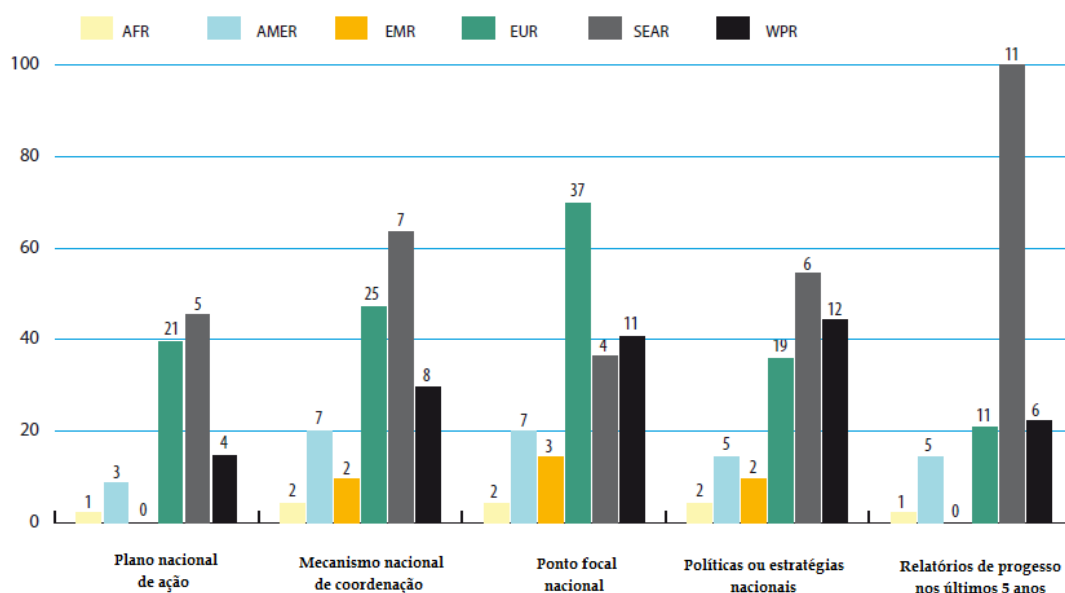
A análise por regiões que posteriormente será referenciada segue as regiões estabelecidas pela OMS e estão ilustradas na figura 11.



Figura 11. Regiões da Organização Mundial de Saúde. Adaptado de OMS.⁶⁹

5.1.2.1. Planos Nacionais

Um plano nacional financiado é essencial para controlar o desenvolvimento da resistência antimicrobiana, e o plano de ação global anteriormente referido encoraja todos os países a ter um plano desse tipo. O gráfico 6 mostra que a região do sudeste asiático apresenta a maior proporção de países com tais planos (45%) e a Europa acompanhou de perto, com 43%. Já noutras regiões é visível a necessidade de mais trabalho neste âmbito, incluindo países que têm fortes sistemas de saúde. Muitos países relatam também ter uma política nacional ou estratégia, mas poucos tinham publicado um relatório de progresso nos últimos cinco anos 60,70



(Nota: Os algarismos em cima das barras representam o número de Estados-Membros que responderam “sim”.)

Legenda: AFR – Região Africana da OMS; AMER – Região Americana da OMS; EMR – Região do Mediterrâneo Oriental da OMS; EUR – Região Europeia da OMS; SEAR – Região do Sudeste Asiático da OMS; WPR – Região do Pacífico Ocidental da OMS.

Gráfico 5. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos. Adaptado de OMS.⁶⁹

5.1.2.2. Capacidade Laboratorial e os Sistemas de Vigilância das Resistências

Os laboratórios bem equipados e com equipa multidisciplinar com as devidas competências e conhecimento, informando periodicamente sobre o funcionamento do sistema de vigilância, permitem a deteção e rastreio de microrganismos resistentes aos antibacterianos e uma pronta

notificação às autoridades competentes em caso de surto. Os dados de vigilância também permitem que os decisores políticos introduzam normas e regulamentações baseadas em evidências e que os gestores dos cuidados de saúde tomem decisões sobre as medidas mais adequadas.^{60,69,70}

As redes regionais apoiam o sistema de vigilância das resistências em muitos países, no entanto, nenhum sistema de vigilância inclui todos os países da sua respectiva região.⁷⁰

Normalmente, os países citam a falta de laboratórios com pessoal técnico competente suficiente, as fracas infraestruturas, a má gestão de dados e a falta de padrões como impedimentos para uma vigilância laboratorial eficaz.^{28,60,70}

A maior percentagem de países com laboratórios nacionais de referência em que a sensibilidade aos antibióticos pelas bactérias é testada encontra-se no continente americano. Os laboratórios nacionais de referência são muitas vezes os responsáveis pela implementação de sistemas nacionais de AEQ. Embora pelo menos um país em cada região relate ter um laboratório nacional de referência, muitos não participaram num controlo externo de qualidade de forma a garantir que os dados sobre a resistência antimicrobiana que foram recolhidos eram de qualidade confiável.^{60,69}

Embora a maioria dos países até possa fornecer informação sobre a vigilância da resistência antimicrobiana, no entanto, relatórios nacionais sobre este tema foram pouco frequentes, como se pode constatar pelo gráfico 7.

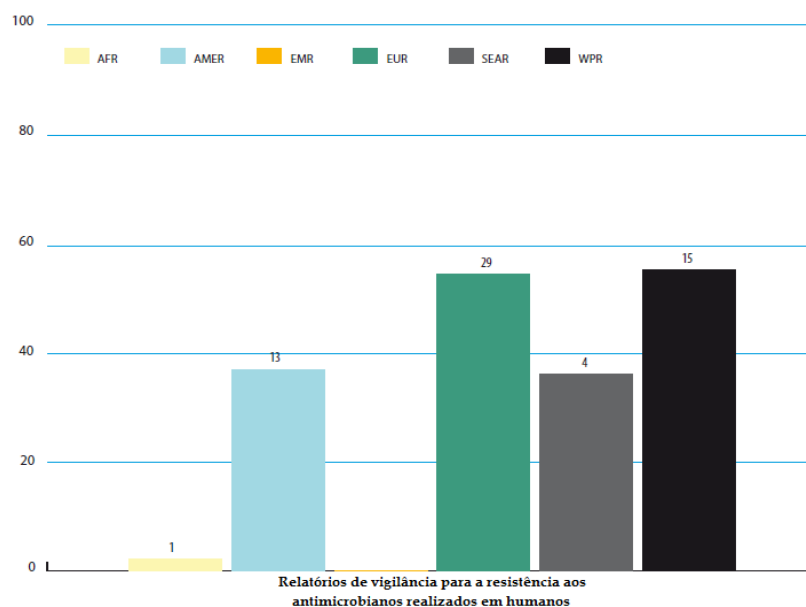
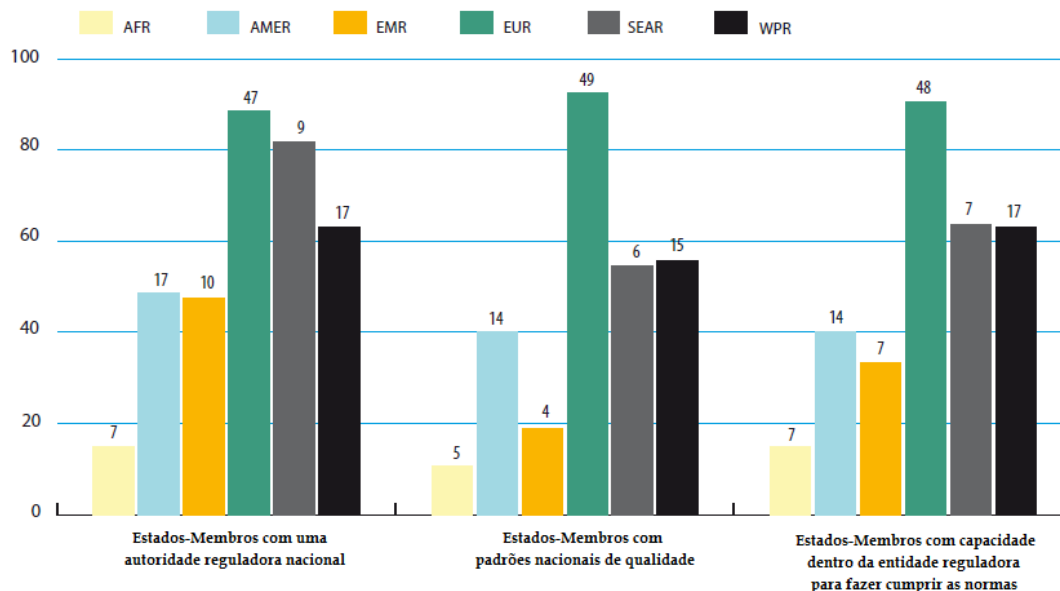


Gráfico 6. Percentagens de Estados-Membros com relatórios de vigilância para a resistência aos antimicrobianos elaborados nos últimos 5 anos. Adaptado de OMS.⁶⁹

5.1.2.3. Acesso a medicamentos antimicrobianos de qualidade garantida

O acesso aos medicamentos antimicrobianos com garantia de qualidade é importante para prevenir o aparecimento de novos microrganismos resistentes. Os medicamentos falsificados têm ainda sido relatados como um problema em muitas regiões. Os medicamentos de baixa qualidade podem não conter a quantidade correta de princípio ativo, resultando na administração de uma dose subterapêutica. Este problema pode ser superado com fortes regulamentações nacionais a nível da produção de medicamentos e do reforço da capacidade das autoridades para regular a indústria.^{28,60,70}

A situação descrita decorre de sistemas reguladores ineficazes e incapacidade de fazer cumprir a legislação. A ampla disponibilidade de medicamentos para venda direta a pacientes, por exemplo através da internet, continua a ser um problema para todas as regiões.^{28,60,69} No gráfico 8 pode-se verificar os países que em cada região relatam ter uma autoridade reguladora nacional, padrões nacionais de qualidade e capacidade dentro da entidade reguladora para fazer cumprir as normas. Nas regiões em que havia problemas de baixa qualidade e /ou medicamentos falsificados, poucos países tinham uma autoridade reguladora nacional, normas nacionais ou capacidade de aplicá-las.⁶⁹



(Nota: Os algarismos em cima das barras representam o número de Estados-Membros que responderam “sim”.)

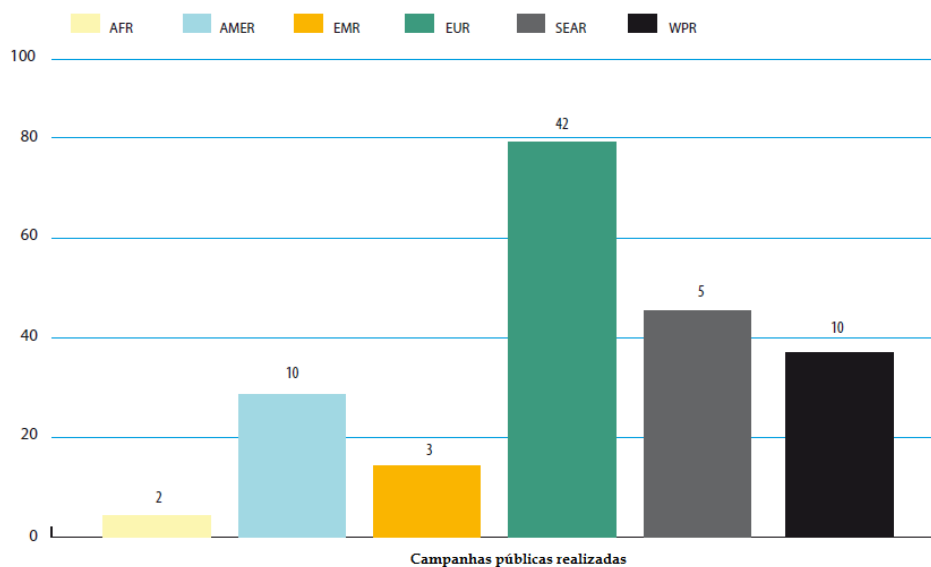
Legenda: AFR – Região Africana da OMS; AMER – Região Americana da OMS; EMR – Região do Mediterrâneo Oriental da OMS; EUR – Região Europeia da OMS; SEAR – Região do Sudeste Asiático da OMS; WPR – Região do Pacífico Ocidental da OMS.

Gráfico 7. Percentagens de Estados-Membros com uma autoridade reguladora nacional, padrões nacionais de qualidade e capacidade dentro da autoridade reguladora para fazer cumprir as normas. Adaptado de OMS.⁶⁹

5.1.2.4. A necessidade da consciencialização pública

A sensibilização do público relativamente ao problema crescente da resistência aos antimicrobianos parece ser baixa em todas as regiões (gráfico 9). Esta situação é alarmante, particularmente nos países onde os medicamentos antimicrobianos estão prontamente disponíveis sem receita médica.^{28,69,70}

A falta de consciência generalizada constitui um indicador de que a resistência antimicrobiana é susceptível de sofrer um acréscimo ainda maior, pois sem uma sensibilização suficiente, os regulamentos e normas adequadas não serão legislados.^{60,70}



(Nota: Os algarismos em cima das barras representam o número de Estados-Membros que responderam “sim”.)

Legenda: AFR – Região Africana da OMS; AMER – Região Americana da OMS; EMR – Região do Mediterrâneo Oriental da OMS; EUR – Região Europeia da OMS; SEAR – Região do Sudeste Asiático da OMS; WPR – Região do Pacífico Ocidental da OMS.

Gráfico 8. Percentagens de Estados-Membros que conduziram uma campanha pública de informação sobre o uso de antimicrobianos nos últimos 2 anos. Adaptado de OMS.⁶⁹

5.1.3. Análise das várias regiões em termos de combate à resistência aos antibióticos

5.1.3.1. Região Africana

A Região Africana da OMS compreende quarenta e sete Estados-Membros. Um estudo levado a cabo pela OMS entre 2013 e 2014 considerou apenas oito desses Estados-Membros (17%) para os quais a informação estava disponível. A baixa percentagem de Estados-

Membros considerados pode também conduzir a resultados pouco fiáveis. No entanto, verifica-se que a resistência antimicrobiana é um problema crescente nesta região.⁶⁹

Em 1998, os Estados- Membros aprovaram a “*Integrated Disease Surveillance Response Strategy*”, que veio ajudar a fortalecer a rede dos laboratórios públicos e a vigilância da resistência antimicrobiana e em 2003, o Regional Office publicou diretrizes para o estabelecimento de vigilância laboratorial.⁷¹

Como se pode verificar pelo gráfico 10 referente ao estudo da OMS, apenas um dos oito países relataram ter um plano nacional, quanto este é considerado crucial para controlar a resistência antimicrobiana em escala nacional. Além disso, poucos países relataram ter um mecanismo de coordenação nacional (dois países), políticas ou estratégias (dois países) ou feito um relatório de progresso (um país).

Através da análise do gráfico 11 é possível constatar que seis dos oito países considerados no estudo da OMS executaram alguma vigilância da resistência bacteriana, no entanto, em muitos casos, não foi coordenada a nível nacional como referido anteriormente, reduzindo assim a sua eficácia. No caso, por exemplo da tuberculose, como esta patologia está presente num certo número de países africanos, a vigilância da resistência nesta patologia é razoavelmente frequente (seis países), como se pode verificar pelo gráfico 11. No entanto, apenas um dos países tinha preparado um relatório sobre vigilância da resistência antimicrobiana nos seres humanos, nos últimos cinco anos.⁶⁹

Outro problema significativo da região africana é que em todos os países participantes do estudo da OMS, os antibióticos estão disponíveis sem prescrição médica, este facto combinado com a má consciencialização da resistência antimicrobiana traduz-se num risco significativo para o aumento das resistências (tabela 5). Além disso, os países da região africana possuem uma capacidade limitada de fazer cumprir os regulamentos existentes para o uso desses medicamentos na medicina humana e há também pouca vigilância da resistência antimicrobiana.⁶⁹

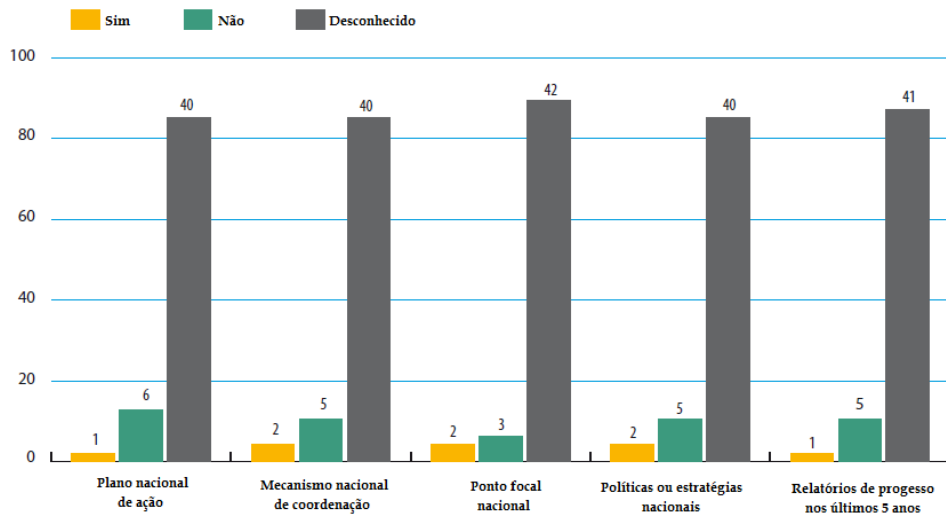


Gráfico 9. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm preparado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Africana da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

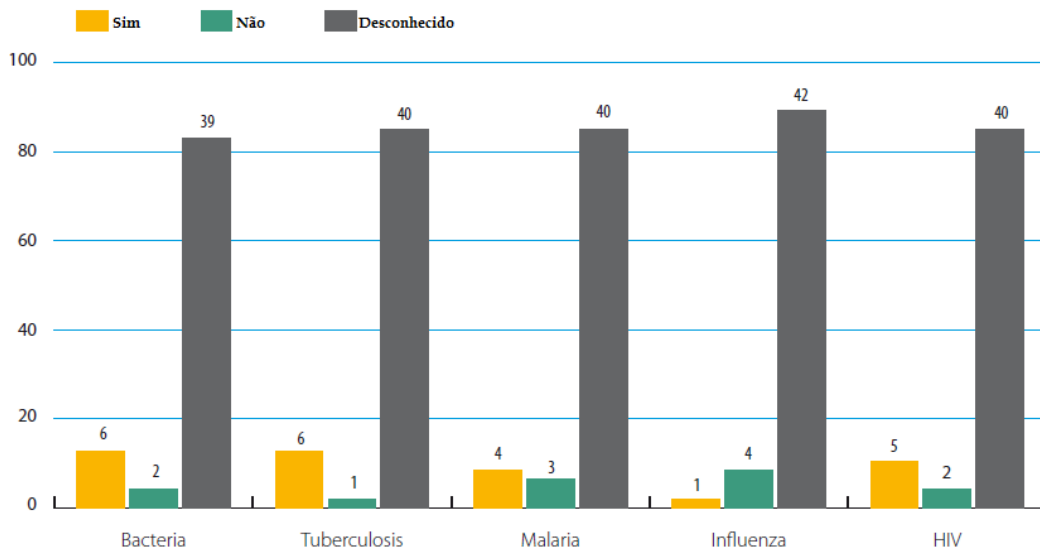


Gráfico 10. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Africana da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

Tabela 5. Monitorização do uso de antibióticos na Região Africana da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	17	0	83
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	11	4	85
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	6	6	88

5.1.3.2. Região Americana

Relativamente à Região Americana, o reconhecimento da grave ameaça representada pela resistência antimicrobiana ocorreu em meados da década 1990 e foi implementado um programa para melhorar a vigilância e para controlar a resistência antimicrobiana através do reforço da capacidade laboratorial para identificar bactérias e testar a susceptibilidade antimicrobiana.²

A região americana possui uma rede de vigilância para a resistência aos antibióticos designada “*Latin American Network for Antimicrobial Resistance Surveillance*”, que coordena a vigilância em vinte e um países. A rede inclui muitos países latino-americanos.⁶⁶

A Região Americana da OMS compreende trinta e cinco Estados-Membros. No estudo levado a cabo pela OMS foram considerados vinte e seis desses Estados- Membros (na sua maioria países de médio e baixo rendimento).⁶⁹ Pela análise do gráfico 12 referente a esse mesmo estudo, constata-se que são poucos os países que possuem um plano nacional (3 países), e apenas sete dos países possuem um mecanismo de coordenação nacional. Em termos de estratégias e políticas estas pouco frequentes e apenas cinco dos países emitiram um relatório de progresso nos cinco anos anteriores. Pela análise do gráfico 13 verifica-se que a vigilância da resistência antimicrobiana foi realizada em 57% dos países da região americana.

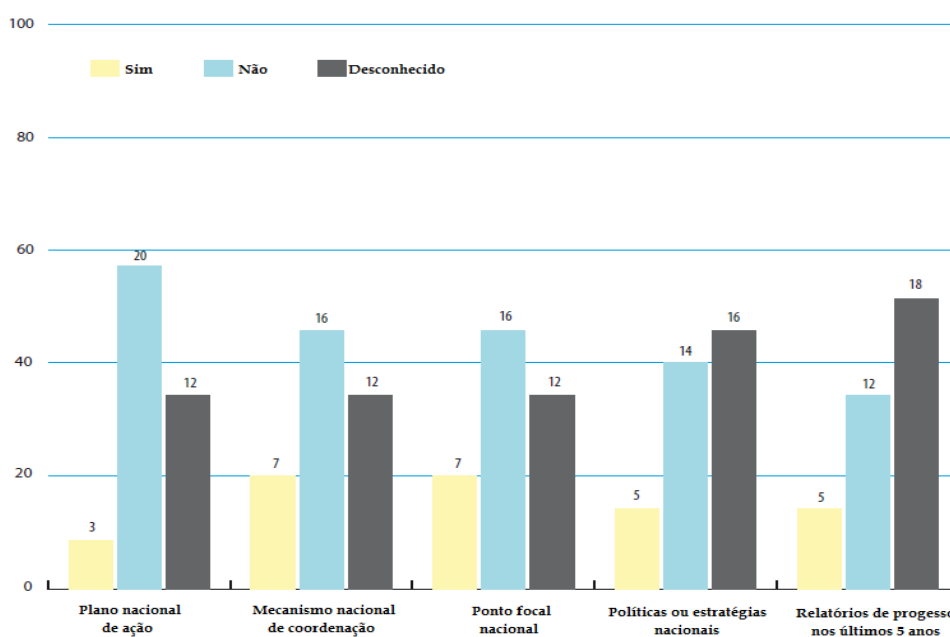


Gráfico 11. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Americana da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

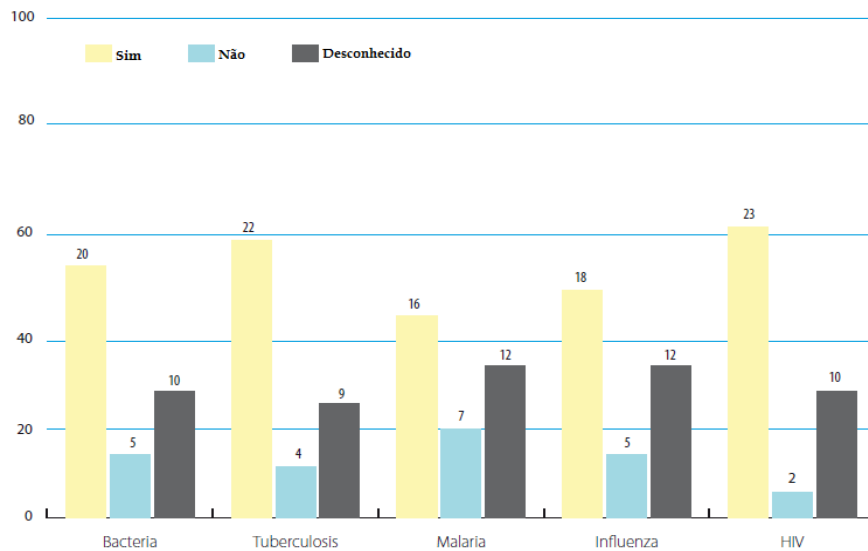


Gráfico 12. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Americana da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

A rede Pan-Americana destinada à harmonização da regulamentação farmacêutica foi iniciada pelo Regional Office da OMS e pelas autoridades reguladoras, que desempenham funções de regulação da saúde recomendadas pela PAHO / OMS, para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos nacionais. Apenas dezassete dos países têm uma autoridade reguladora nacional; catorze têm normas de qualidade e o mesmo número pode cumprir essas normas.⁶⁹

Existem iniciativas benéficas na região americana para melhorar o acesso a medicamentos seguros e de alta qualidade, no entanto, muitos países ainda não apresentam um controlo rigoroso. Em mais de 50% dos países desta região (tabela 6), os medicamentos antimicrobianos estão livremente disponíveis sem necessidade de uma prescrição. Outro factor que agrava o problema prende-se com o facto da sensibilização do público ser relativamente baixa, apenas cerca de 29% dos países é referenciado como tendo realizado uma campanha de informação pública nos últimos dois anos. Muitos países reconhecem que educar o público é importante no que diz respeito ao combate do problema da resistência antimicrobiana, no entanto verifica-se uma consciência geral pobre a nível do sector político, dos cuidados de saúde e dos *media*.⁶⁹

Tabela 6. Monitorização do uso de antibióticos na Região Americana da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	51	14	35
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	40	11	49
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	17	26	57

5.1.3.3. Região do Mediterrâneo Oriental

Muitos países que compõem esta região estão a enfrentar emergências na área da saúde, turbulência política e conflitos internos. Esta é uma região que recebe um grande número de refugiados (50% do total mundial), o que aumenta a complexidade do controlo da resistência antimicrobiana e outras questões de saúde pública.⁶⁹

A Região do Mediterrâneo Oriental da OMS compreende vinte e um Estados-Membros. No estudo levado a cabo pela OMS foram considerados treze desses Estados-Membros (na sua maioria países de médio e baixo rendimento). Muitos dos países de baixo rendimento apresentam sistemas de saúde subdesenvolvidos ou sobrecarregados que são incapazes de lidar com o problema da resistência antimicrobiana. Não há um acesso uniforme aos cuidados de saúde e assim muitas pessoas procuram obter medicamentos antimicrobianos sem aceder aos serviços de saúde, eliminando o custo e o tempo necessário para tal.⁶⁹

Como se pode verificar pela análise do gráfico 14, dos treze Estados-Membros avaliados pela OMS, nenhum país relatou ter um plano de ação nacional para a resistência antimicrobiana, que tal como já referido anteriormente, é considerado uma prioridade e um indicador de resultado de medidas de controlo.

A consciencialização acerca da resistência antimicrobiana é muito pobre em todos os sectores incluídos no estudo da OMS, desde autoridades nacionais, sociedade civil e pessoas envolvidas nos cuidados de saúde, bem como, na área farmacêutica. O investimento na vigilância da resistência antimicrobiana é relativamente baixo: oito dos vinte e um países mencionam fazer a vigilância de bactérias resistentes (gráfico 15). Os laboratórios que realizaram testes de resistência antimicrobiana geralmente não têm capacidade suficiente para testes abrangentes e precisos. Menos de metade dos países têm laboratórios nacionais de referência para testes de sensibilidade aos antibióticos e segundo o estudo da OMS apenas cinco participam em AEQ. Nenhum dos países terá preparado um relatório sobre a vigilância

da resistência antimicrobiana, nem apresentou dados sobre a prevalência da resistência, que são necessários para quantificar e executar uma eficiente abordagem do problema.⁶⁹

De acordo com a tabela 7, nesta região este tipo de medicamentos está disponível sem receita médica em cerca de 43% dos países. Existem lacunas no conhecimento sobre as políticas e práticas de utilização de medicamentos antimicrobianos, como se pode constatar pelas altas percentagens de "desconhecido" registadas nas várias categorias presentes na tabela 7.

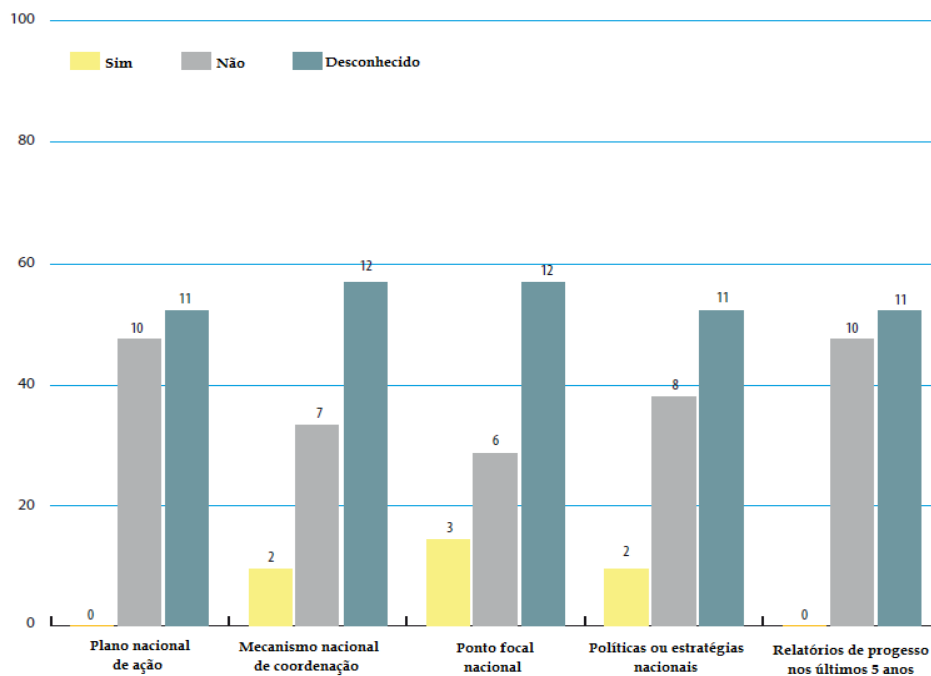


Gráfico 13. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

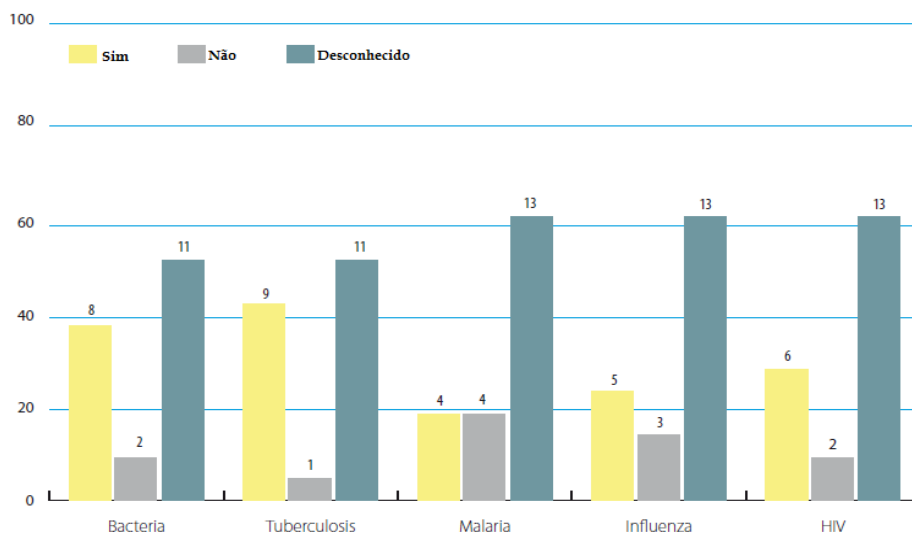


Gráfico 14. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

Tabela 7. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	43	5	52
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	33	9	58
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	19	24	57

5.1.3.4. Região Europeia

A Região Europeia da OMS compreende cinquenta e três Estados-Membros. No estudo levado a cabo pela OMS foram considerados quarenta e nove desses Estados-Membros (mais de metade são países de alto rendimento, cerca de 58%). Ao contrário do que foi descrito até agora para as diferentes regiões da OMS já referenciadas, a nível europeu existem vários planos e estratégias para lidar com a resistência antimicrobiana.⁶⁹

Pela análise do gráfico 16, verifica-se que cerca de 40% dos países têm um plano de ação e muitos apresentam um mecanismo de coordenação nacional (47%). Os planos de ação nacionais são importantes para combater a resistência antimicrobiana tanto a nível nacional como globalmente. Verifica-se também que, menos de 40% dos países apresentam políticas ou estratégias para neutralizar a resistência antimicrobiana e cerca de 21% emitiu um relatório recente sobre atividades relevantes.

As campanhas de informação pública são comuns na região, no entanto, uma pesquisa realizada em 2013 na União Europeia indicou que cerca de metade da população ainda acreditava que os antibióticos são eficazes contra vírus. Isto reflete que continua a haver uma necessidade de campanhas de informação dirigidas, mesmo em países com um esforço de longa data nesta área.⁶⁹

Existem boas infraestruturas disponíveis para combater a resistência antimicrobiana, como resultado muitos países podem se concentrar em indicadores de progresso e em otimizar os seus sistemas. Existe reconhecimento das implicações da resistência antimicrobiana para a saúde pública mundial, havendo consequentemente iniciativas internacionais e inter-regionais para abordar o problema. Por exemplo, em 2011, todos os cinquenta e três países que compõem a região europeia adoptaram um plano de ação estratégica com as seguintes áreas de atividade: fortalecer a coordenação intersectorial; reforçar a vigilância da resistência aos antibióticos; promover o uso racional e reforçar a vigilância do consumo de antibióticos; reforçar o controlo da infeção e vigilância em ambientes de cuidados de saúde; promover a inovação e a investigação sobre novas drogas e melhorar a sensibilização e a segurança do paciente.⁶⁹

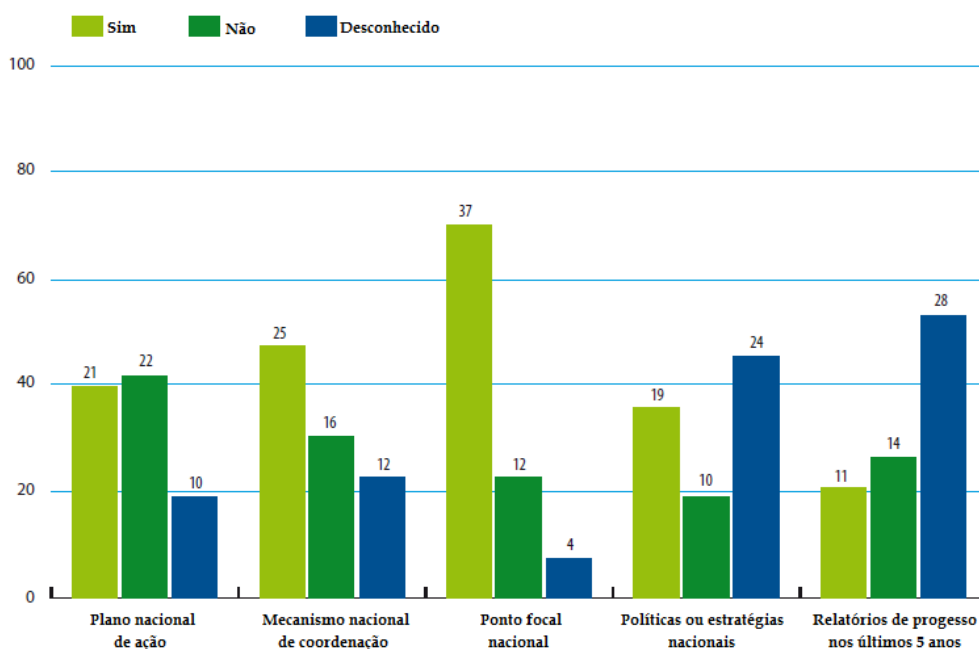


Gráfico 15. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região Europeia da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

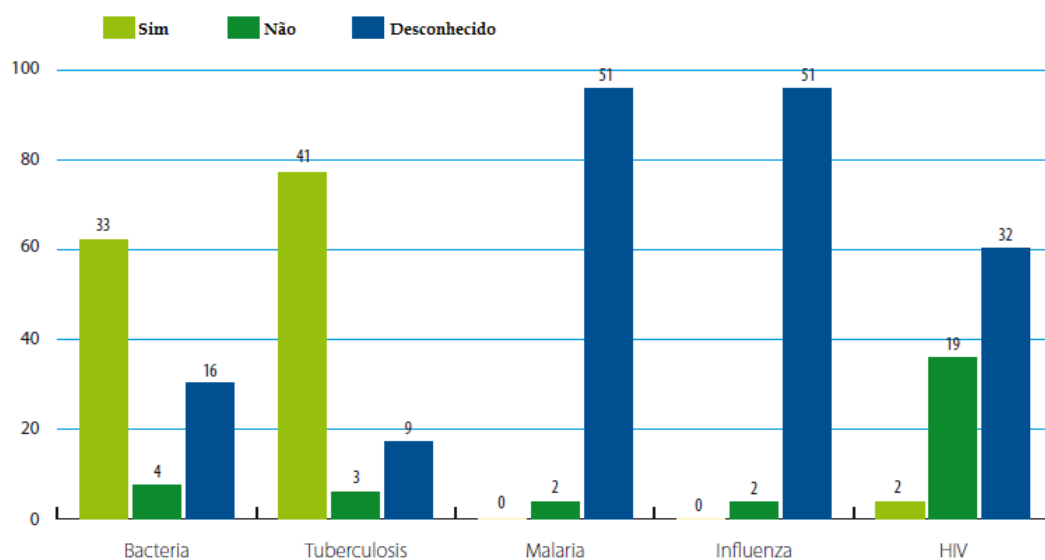


Gráfico 16. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região Europeia da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

Em trinta e seis países da Região Europeia está presente um laboratório de referência nacional para testar a sensibilidade aos antibióticos. Em quarenta países, os laboratórios efetuam AEQ.⁶⁹

No gráfico 17 pode-se verificar que 62% dos países recolhem dados de vigilância das resistências aos antimicrobianos pelas bactérias.

Tal como referido pela OMS, a qualidade dos medicamentos antimicrobianos é alta nesta região. Cerca de quarenta e sete países (89%) possuem uma agência reguladora nacional e quarenta e nove (92%) apresentaram padrões de qualidade. Além disso, quarenta e oito países (91%) fazem cumprir as normas de qualidade.⁶⁹ No entanto, verifica-se que em 43% dos países, os medicamentos antimicrobianos ainda podem ser vendidos sem receita médica (tabela 8).

Tabela 8. Monitorização do uso de antibióticos na Região Europeia da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	43	36	21
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	43	9	48
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	66	4	30

Todos os países que são membros da UE realizam a vigilância da resistência em bactérias através do EARS-Net, o qual é disponibilizado ECDC, já referido anteriormente. Desde 2012, os países que não são membros da União Europeia recebem apoio do “*Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Network*” (CAESAR). O CAESAR foi iniciado pela OMS juntamente com outros parceiros, para fortalecer a vigilância da resistência antimicrobiana nestes países não pertencentes à UE. A rede CAESAR irá fornecer dados compatíveis com o sistema EARS-Net, no sentido de completar a visão geral das tendências da resistência antimicrobiana em toda a região europeia.⁶⁶

Outra colaboração importante de referir é a “*Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance*”, uma colaboração entre a União Europeia e os Estados Unidos da América, também incentiva o uso terapêutico adequado de medicamentos antimicrobianos, prevenção de infeções resistentes a estes agentes terapêuticos em unidades de saúde e comunidades e estratégias para melhorar a eficácia de novos medicamentos antimicrobianos.⁷²

Analisando todos os factos e comparando com as regiões até agora descritas sugere-se assim que há uma boa monitorização do uso de antimicrobianos a nível europeu.

5.1.3.5. Região do Sudeste Asiático

A nível asiático existe um reconhecimento de que a resistência antimicrobiana constitui um grave problema mundial que requer respostas regionais. Em 2011, os ministros da saúde desta região adotaram a “*Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance*”, que afirma que o combate à resistência antimicrobiana deve ser uma prioridade para os governos nacionais.⁷³ Neste sentido, o Regional Office preparou uma estratégia para apoiar os países na introdução de legislação e políticas para reger a utilização de medicamentos antimicrobianos; para o estabelecimento de bases de dados laboratoriais para a vigilância da resistência antimicrobiana; para assegurar a utilização racional desta classe de medicamentos em todos os cuidados de saúde e para promover a consciencialização da comunidade sobre o problema da resistência. A estratégia regional também incentiva a pesquisa e o desenvolvimento ou melhoria de medicamentos antimicrobianos.⁶⁹

A Região do Sudeste Asiático da OMS compreende onze Estados-Membros, sendo que no estudo da OMS foram considerados todos eles e apontada como principal causa da resistência o uso inadequado desta classe de fármacos, devido tanto a sua disponibilidade sem receita

como à baixa adesão dos profissionais de saúde às normas e diretrizes.⁶⁹

Pela análise do gráfico 18, verifica-se que cinco países (45%) apresentam um plano nacional, sete (64%) apresentam um mecanismo de coordenação nacional e seis (55%) possuem políticas ou estratégias.

Todos os onze países que compõem esta região recolhem dados de vigilância sobre a resistência antimicrobiana em bactérias (gráfico19).

A OMS refere que nesta região, nove países possuem laboratórios de referência nacionais para o teste de sensibilidade aos antibióticos e seis participam de AEQ. Existe uma agência reguladora nacional em nove países e seis apresentam padrões de qualidade. A OMS verifica que os medicamentos falsificados são um problema significativo nesta região.⁶⁹

Pela análise da tabela 9, pode-se constatar que a disponibilidade de medicamentos antimicrobianos sem receita médica em 64% dos países. São também poucos os que realizam campanhas de informação sobre a resistência antimicrobiana, embora todos os países relatem a preparação de diretrizes de tratamento padrão para sensibilizar os profissionais de saúde sobre o tratamento de infecções (tabela 9). Outro dos problemas desta região prende-se com a escassa monitorização do uso de antimicrobianos (tabela 9).⁶⁹

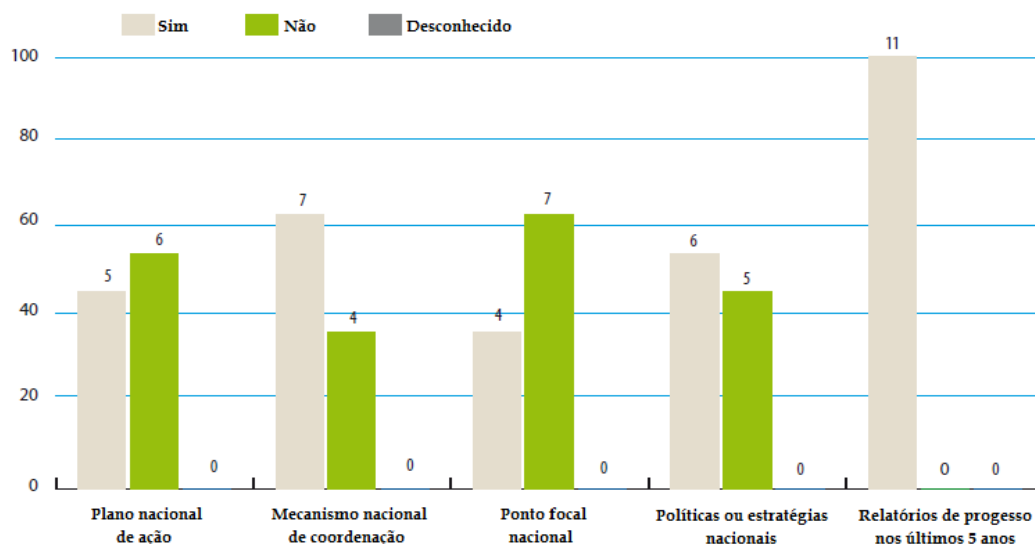


Gráfico 17. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Sudeste Asiático da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

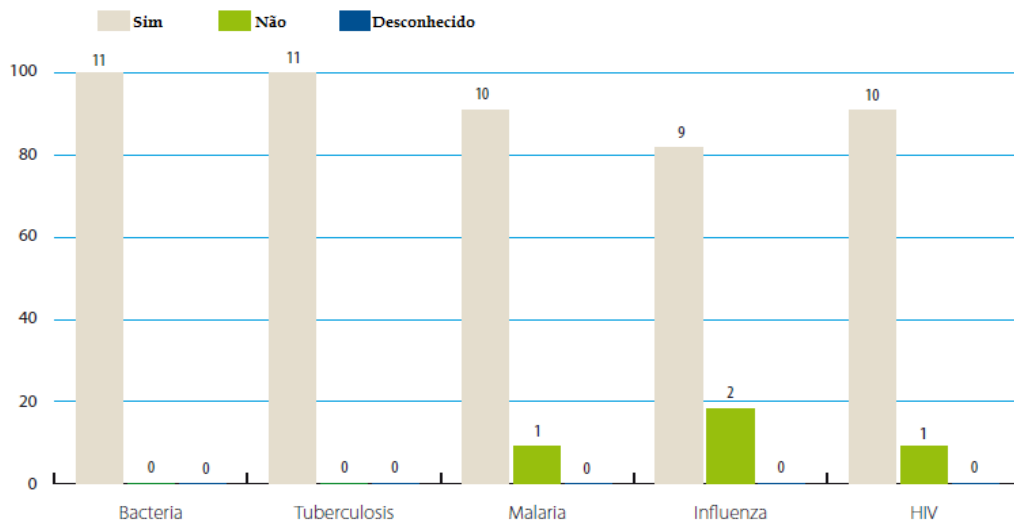


Gráfico 18. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Sudeste Asiático da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

Tabela 9. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Sudeste Asiático da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	64	9	27
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	100	0	0
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	9	64	27

5.1.3.6. Região do Pacífico Ocidental

O Regional Office da OMS para o Pacífico Ocidental foi o primeiro da OMS em 1982, para implementar recomendações sobre a vigilância da resistência aos antimicrobianos. No entanto, outros problemas de saúde pública (por exemplo, a síndrome respiratória aguda grave e a gripe aviária) têm retardado o progresso nesta área.⁷⁴

A escala do problema da resistência antimicrobiana na Região do Pacífico Ocidental varia. Alguns países de alto rendimento relatam que é um problema principalmente em hospitais, enquanto para países de médio rendimento referem que o uso inadequado de medicamentos antimicrobianos é prevalente.⁷⁴

A Região do Pacífico Ocidental da OMS compreende vinte e sete Estados-Membros (que incluem alguns dos países mais subdesenvolvidos do mundo). No estudo levado a cabo pela OMS onde foram considerados vinte e seis desses Estados-Membros, obteve-se os resultados

expressos no gráfico 20, onde se pode constatar que quatro países desta região possuem um plano de ação nacional para conter a resistência antimicrobiana e menos de metade possui mecanismos de coordenação nacional, políticas ou estratégias. Verifica-se também que, apenas seis países emitiram um relatório de progresso nos últimos cinco anos. Estes dados indicam lacunas nas estratégias e políticas para conter a resistência antimicrobiana a níveis nacional e regional.⁶⁹

Pouco mais de 70% dos países descrevem a realização de alguma vigilância bacteriana (gráfico 21).

O estudo da OMS refere que dezoito países (67%) têm um laboratório nacional de referência, no qual a sensibilidade aos antibióticos é testada e dezassete (63%) tinham laboratórios que participam na AEQ.⁶⁹

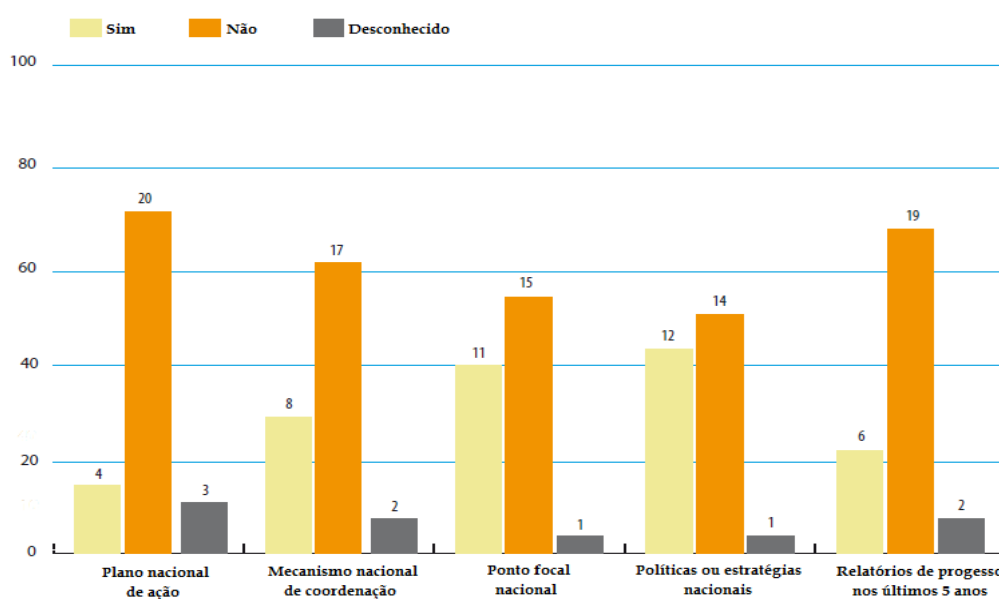


Gráfico 19. Percentagens de Estados-Membros que têm um plano nacional para a resistência antimicrobiana, um mecanismo de coordenação, um ponto focal, políticas nacionais e que têm elaborado relatórios de progresso nos últimos 5 anos, na Região do Pacífico Ocidental da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

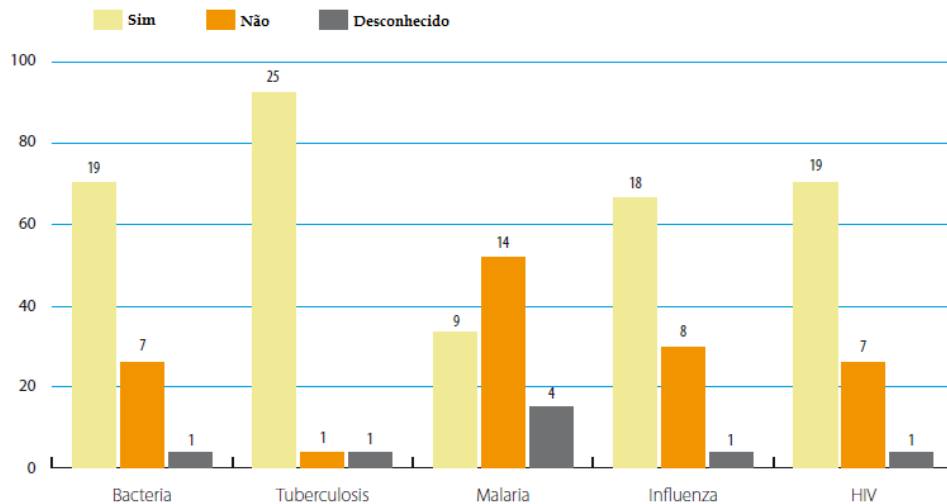


Gráfico 20. Percentagens de Estados-Membros que têm efetuado vigilância para a resistência aos antimicrobianos para as bactérias no geral e especificamente para os agentes causadores de tuberculose e malária, para o vírus influenza e HIV, na Região do Pacífico Ocidental da OMS. (Nota: Os algarismos por cima das barras representam o número de respostas) Adaptado de OMS.⁶⁹

A vigilância bacteriana será bem-sucedida, se os laboratórios poderem garantir a qualidade dos testes e a confiabilidade dos resultados (ou seja, controlo interno de qualidade). O *Clinical and Laboratory Standards Institute* nos Estados Unidos da América e a Comissão Europeia sobre susceptibilidade antimicrobiana (EUCAST) publicam métodos de ensaio normalizados, sendo que a maioria dos países da região do pacífico ocidental segue os mesmos.⁷⁴

Em 2013, surgiu o “*Western Pacific Antimicrobial Resistance Surveillance Network*” (WePARS), que consiste numa rede para monitorização e deteção precoce da resistência antimicrobiana. Este sistema identificou o reforço das capacidades laboratoriais e a harmonização dos métodos laboratoriais como elementos cruciais na contenção da resistência antimicrobiana na Região do Pacífico. O foco principal do WePARS será a resistência apresentada por bactérias em sectores que não são cobertos por outros programas, tais como resistências na tuberculose.⁷⁴

A OMS refere que mais de metade dos países da região do pacífico ocidental (56%) possui relatórios elaborados sobre vigilância da resistência antimicrobiana. Cerca de dezassete países possui uma autoridade reguladora nacional e a autoridade poderia impor padrões de qualidade. No entanto, alguns afirmam que apesar de terem uma autoridade reguladora nacional, são incapazes de fazer cumprir as normas, enquanto outros relataram que poderiam

fazer cumprir as normas, mas não têm uma autoridade reguladora.⁶⁹ O Regional Office está a reforçar os sistemas nacionais de vigilância dos países e os dados obtidos serão utilizados para acompanhar o progresso para o uso adequado de antimicrobianos e informar os decisores políticos no estabelecimento de planos e políticas nacionais.⁷⁴

Pela análise da tabela 10, pode-se depreender que existe a possibilidade de comprar medicamentos antimicrobianos sem receita médica em 52% dos países e 59% dos países descrevem a possibilidade de desenvolver diretrizes de tratamento. Verifica-se igualmente que, cerca de metade dos países que foram objecto de estudo da OMS na região do pacífico, descrevem a existência de monitorização do uso de medicamentos antimicrobianos em seres humanos.

Tabela 10. Monitorização do uso de antibióticos na Região do Pacífico Ocidental da OMS. Adaptado de OMS.⁶⁹

	Sim (%)	Não (%)	Desconhecido (%)
Antibióticos disponíveis sem prescrição médica	52	41	7
Desenvolvimento de diretrizes de tratamento	59	26	15
Uso de antibióticos monitorizado nos últimos 5 anos	52	41	7

Assim de uma forma geral verifica-se que, apenas alguns países de todas as regiões da OMS apresentam um plano global nacional baseado numa abordagem multisectorial e com financiamento sustentável. No entanto, mais países apresentam um plano focal nacional para a resistência antimicrobiana e um mecanismo de coordenação nacional, outros apresentam estratégias e políticas relevantes. O progresso é assim necessário mesmo em países com fortes sistemas de cuidados de saúde. A vigilância da resistência antimicrobiana é variável dependendo do tipo de resistência e do país. Consta-se que em muitos países, a fraca capacidade laboratorial, as fracas infraestruturas e uma gestão dos dados ineficiente impede uma vigilância eficaz. Apesar da existência, em cada região da OMS, de laboratórios de referência nacionais capazes de efetuar os testes de sensibilidade aos antibióticos, muitos deles não participam em ensaios de AEQ. A vigilância da resistência antimicrobiana é assim pouco frequente. Embora em três regiões, mais da metade dos países afirmem ter uma vigilância da resistência antimicrobiana nos seres humanos.⁶⁹

A venda de medicamentos antimicrobianos sem prescrição foi generalizada e muitos países

carecem de diretrizes de tratamento padrão direcionadas aos profissionais de saúde. Assim, o uso excessivo de antimicrobianos pelo público e pela classe médica constitui um problema potencial em todas as regiões referenciadas. Para além de que são poucos os países que possuem um sistema para monitorizar o uso de medicamentos antimicrobianos. Além disso, as regulamentações sobre a venda de medicamentos sujeitos a receita médica, não poderiam ser amplamente aplicadas em várias regiões.⁶⁹

A consciencialização do público acerca do problema mundial da resistência antimicrobiana é geralmente baixa em todas as regiões da OMS. Mesmo em alguns países onde campanhas nacionais de sensibilização do público são realizadas, ainda se verifica a crença generalizada de que os antibióticos são eficazes contra infeções virais. Outro ponto a referir prende-se com o facto de o nível de consciência sobre a resistência antimicrobiana também ser baixa nos sectores de cuidados de saúde, na política, nos *media*, entre outros. Mais educação e campanhas de sensibilização em colaboração nestes sectores será estritamente necessário. Pois se estes sectores não estão bem informados, os regulamentos e normas apropriados acabam não legislados e outros sectores não terão as informações para implementá-los de forma eficaz.⁶

5.1.4. Caracterização dos sistemas de vigilância em alguns países

5.1.4.1. Croácia

Na Croácia, a vigilância da resistência aos antibióticos a nível nacional começou em 1996, quando foi criado o Comité de Vigilância da Resistência aos Antibióticos (CARS), fundado pela Academia Croata de Ciências Médicas. Os objetivos do comité são a padronização dos métodos relativamente aos testes de sensibilidade a antimicrobianos em laboratórios de todo o país, a recolha de dados locais sobre a resistência antimicrobiana e a partilha das informações com médicos e empresas farmacêuticas, tendo em vista uma utilização mais adequada deste grupo de fármacos na terapia empírica de doenças infecciosas.¹¹

Inicialmente, dezassete laboratórios de microbiologia representando as principais regiões geográficas do país, integraram a comissão. Em 1999, vinte e dois laboratórios já tinham aderido ao comité. Atualmente, este reúne chefes de mais de 90% dos laboratórios de microbiologia do país e especialistas em doenças infecciosas e em farmacologia clínica, no campo da terapia antimicrobiana. Esta rede de laboratórios de microbiologia prontamente se

juntou ao projeto europeu EARSS, que foi transferido em 2009 para o programa EARS-Net contínuo do ECDC.¹¹

O comité reúne-se duas vezes por ano para identificar agentes patogénicos e agentes antimicrobianos a serem pesquisados no período de estudo seguinte (entre 1 junho a 31 dezembro). Um grupo de trabalho é criado para organizar a vigilância e produzir formulários para a recolha de dados. Os formulários são enviados para os centros de colaboração, e posteriormente, voltam para o grupo de trabalho para análise. A cada ano, o comité resume os resultados obtidos em relatórios enviados aos centros de colaboração e que são posteriormente disponibilizados.¹¹

O primeiro simpósio croata sobre resistência aos antibióticos foi organizado em 1993. Após o Comité de Vigilância da Resistência aos antibióticos ter sido fundado, este assumiu a responsabilidade de organizar estes simpósios a cada 3 anos. A comissão também organiza um *workshop* bienal sobre a resistência aos antibióticos no congresso croata de doenças infecciosas. Todos os anos, em colaboração com a associação médica croata, a comissão organiza uma reunião sobre a resistência a antibióticos em diferentes municípios. Além disso, organiza também um curso anual sobre métodos laboratoriais, este é obrigatório e gratuito para os responsáveis dos laboratórios colaboradores.^{68,75}

As atividades do CARS contam com grande apoio do ministério *Health Reference Centre* (RC), para a vigilância da resistência aos antibióticos, que foi criado em 2003, no Hospital Universitário de Doenças Infecciosas Dr. F. Mihaljevic.⁶⁸

Todas as atividades relacionadas com o controlo de resistência a antibióticos são coordenadas pelo mecanismo de coordenação intersectorial croata (ICM) no Ministério da Saúde, o chamado "*Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike*" (ISKRA), fundado em 2006. Devido ao ISKRA, dados do consumo e da resistência aos antibióticos foram incorporados em outras atividades que visam o controlo das resistências, como na educação, no desenvolvimento de diretrizes e de campanhas junto do público.^{75,76}

5.1.4.2. Coreia

A *Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases* (APFID) fundada em 1999 pelo Dr. Jae-Hoon Song do *Samsung Medical Center*, em Seoul (Coreia), foi a primeira fundação internacional asiática para a investigação, controlo e prevenção das doenças infecciosas e da resistência aos antimicrobianos. A APFID dirige quatro grandes programas internacionais: a

rede asiática para vigilância de agentes patogênicos resistentes (ANSORP), o *Asian Bacterial Bank* (ABB), o simpósio internacional sobre agentes antimicrobianos e resistência (ISAAR) e iniciativas para controlar a resistência antimicrobiana (I CARE). A APFID tem desenvolvido esforços para servir de infraestrutura básica para o controle e prevenção de doenças infecciosas e de resistência aos antimicrobianos, na região asiática, através de investigação, desenvolvimento tecnológico, intercâmbio de ideias e informações, entre outros.⁷⁷

Em 1996, Dr. Jae-Hoon Song juntamente com outros médicos de países asiáticos organizou a rede asiática para vigilância de agentes patogênicos resistentes (ANSORP), com vista à vigilância internacional da resistência antimicrobiana na região asiática. A ANSORP foi o primeiro e único grupo de estudo para colaboração na pesquisa sobre doenças infecciosas e resistência aos antimicrobianos na região asiática. Inicialmente era composta por 14 hospitais de 11 países asiáticos. A partir de 2013, a ANSORP passou a ser composta por 120 hospitais em 14 países ou áreas na região asiática (Coreia, China, Japão, Hong Kong, Índia, Indonésia, Malásia, Filipinas, Singapura, Sri Lanka, Taiwan, Tailândia, Vietnam e Arábia Saudita), para colaboração internacional. Durante os últimos 16 anos, a ANSORP tem vindo a realizar estudos de vigilância multinacionais sobre a resistência aos antimicrobianos, incluindo por exemplo, a resistência em *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* na comunidade (MRSA), bem como, sobre as principais doenças infecciosas, como a pneumonia adquirida na comunidade ou em ambiente hospitalar em países asiáticos. Os dados do programa ANSORP, que têm sido publicados em mais de 100 artigos de revistas internacionais, revelaram a grave situação da resistência aos antibióticos nos países asiáticos.⁷⁷

Initiatives to Control Antimicrobial Resistance (I CARE) é uma estratégia internacional para controlar e prevenir a resistência aos antimicrobianos na região asiática. Esta estratégia consiste de 6 partes principais: vigilância e aumento da consciencialização relativamente à resistência aos antimicrobianos; utilização adequada de antibióticos na prática clínica e pecuária; controle eficaz da infeção; melhoria da vacinação e implementação de políticas e regulamentos direcionados ao uso e resistência aos antibióticos na região asiática. Tendo em consideração que o mau uso de antibióticos é a principal causa para o surgimento da resistência, o primeiro plano e o mais urgente é aumentar a consciencialização acerca desta temática e promover o uso adequado e racional dos antibióticos. Por esta razão, os principais planos estratégicos da I CARE estão focados em reforçar a supervisão internacional e introduzir um programa internacional para aumentar a consciência do público em geral e dos

profissionais de saúde relativamente à resistência aos antimicrobianos.⁷⁸

5.1.4.3. Áustria

Embora a Áustria tenha uma situação relativamente consolidada, em comparação a outros membros da região europeia ainda há muitos esforços necessários para implementar mecanismos eficazes para prevenir e controlar a resistência aos antimicrobianos.⁷⁹

Desde 2011 existe no Ministério Federal da Saúde a plataforma da resistência aos antimicrobianos, onde o sector da medicina humana e da medicina veterinária estão continuamente a colaborar. Em 2012, a *National Initiative to Fight Against AMR* (NI-AMR) foi lançada na sequência de três princípios: uma abordagem multisectorial; atividades internacionais na área da resistência aos antimicrobianos e orientação sobre modelos de boas práticas.¹¹

Em 2013, foi estabelecido o plano de ação nacional para combater a resistência aos antibióticos (NAP-AMR), que finalmente contém ações concretas para melhorar a segurança do paciente e o uso prudente de antibióticos em humanos e sector veterinário.⁷⁹

5.1.4.4. Brasil

Foi criada em 2005, a *Microbial Resistance Network* - Rede Nacional de Monitorização da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, cujo objetivo principal era criar e organizar uma rede de 114 laboratórios de referência em hospitais brasileiros. Esta rede trabalha de forma colaborativa para reduzir o surgimento e propagação da resistência antimicrobiana em serviços de saúde no país, através do conhecimento do perfil de sensibilidade dos agentes patogénicos, a sua prevenção e controlo.¹¹

Em 2013, a *Microbial Resistance Network* era composta já por 317 hospitais públicos, 946 hospitais privados e 44 institutos de saúde pública, sendo observada a evolução em termos quantitativos e qualitativos da vigilância e monitorização da resistência antimicrobiana, com a atualização da lista de microrganismos prioritários e instrumentos adequados de notificação (perfis de sensibilidade).¹¹

A 1 de abril de 2013, foi lançado o Programa Nacional de Segurança do Paciente, este tem como objecto de trabalho a prevenção de infeções relacionadas à assistência à saúde, especialmente aquelas causadas por microrganismos multirresistentes. O desafio é produzir, organizar e partilhar conhecimento sobre o risco de resistência microbiana a que os

pacientes e população estão sujeitos.¹¹

O objectivo destas ações será uma vigilância integrada sobre a resistência antimicrobiana e chegar a um consenso sobre um projeto para implementar um sistema de vigilância integrado da resistência antimicrobiana no país. Agindo no sentido de evitar o mau uso destes agentes terapêuticos.⁸⁰

5.1.4.5. Índia

Os hospitais indianos têm relatado taxas de resistência antimicrobiana muito altas. Não há atualmente nenhuma política a funcionar para conter a resistência antimicrobiana na Índia.⁸¹

Foi organizado em Chennai, a 24 de agosto de 2012, a primeira reunião da comunidade médica na Índia - “*A Roadmap to Tackle the Challenge of Antimicrobial Resistance - A Joint Meeting of Medical Societies in India*” - onde foi debatido o tema da luta contra a resistência antimicrobiana.⁸²

A reunião teve a participação de representantes da maioria das sociedades médicas na Índia, decisores políticos de ambos os governos central e estadual, representantes da OMS, do Conselho Nacional de Acreditação de Hospitais, do Conselho Médico da Índia, do *Drug Controller General of India* e do Conselho de Pesquisa Médica indiano.^{81,82}

Desta reunião saiu a Declaração de Chennai, a declaração debruçou-se sobre todos os principais aspectos do problema, sugeriu soluções práticas para racionalizar o uso de antibióticos, estratégias para o controle de infeção, entre outros.⁸²

A declaração de facto mudou a atitude das sociedades médicas e autoridades indianas no sentido deste problema da resistência. Este documento tornou definitivamente as autoridades mais receptivas, o que de facto se refletiu na publicidade em relação ao uso de antibióticos em jornais, pela primeira vez na história indiana.^{81,82}

A declaração certamente irá ganhar muito mais dinâmica a longo prazo e pode ser a principal força motriz por trás de uma política de antibiótico na Índia e em muitos outros países em desenvolvimento.^{81,82}

5.1.4.6. Alemanha

O combate à Resistência aos Antimicrobianos é da mais alta prioridade para a Alemanha. Em 2008, foi desenvolvido o *German Antimicrobial Resistance Strategy* (DART) e posteriormente publicado, em colaboração conjunta do Ministério Federal da Saúde, do

Ministério Federal da Alimentação, Agricultura e Defesa do Consumidor e do Ministério da Educação e Investigação, juntamente com outras partes interessadas do sistema de saúde. É constituído por duas partes, uma de medicina humana e outra de medicina veterinária. Na parte de medicina humana são abrangidas as seguintes áreas: os sistemas de vigilância da resistência antimicrobiana e consumo de antibióticos; as medidas de prevenção e controle para reduzir as resistências antimicrobianas; a cooperação e a coordenação, e a pesquisa e avaliação.^{3,83,84}

De entre as várias atividades implementadas com sucesso na Alemanha temos, entre outras:^{3,84}

- Um sistema de vigilância da resistência aos antibióticos – *Antibiotic resistance surveillance system* (ARS) - no Instituto Robert Koch, este sistema tem vindo a ser continuamente desenvolvido. Atualmente, os dados de mais de 270 hospitais e 4 300 instalações de ambulatório estão disponíveis no ARS.
- Um sistema de vigilância de consumo de antibióticos. Desde 2011 os hospitais são legalmente obrigados a definir uma vigilância do consumo deste tipo de medicamentos.
- Um sistema de apoio à prescrição de antibióticos, com o objetivo de avaliar e melhorar continuamente a prescrição de antibióticos em hospitais.
- Estabelecimento de redes de âmbito regional sobre a prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos envolvendo os parceiros necessários a partir do atendimento no sector de ambulatório. O seu objetivo é chegar a acordo sobre medidas coerentes para prevenção e controle de agentes patogénicos resistentes, para dar formação a nível local e para assegurar um atendimento de alta qualidade.

O combate à resistência antimicrobiana só pode ter sucesso através de esforços e estreita colaboração internacional e a Alemanha está interessada em parcerias internacionais e está preparada para partilhar o conhecimento e experiência no combate às resistências antimicrobianas.^{3,83,84}

5.1.4.7. Malásia

O programa nacional de vigilância da resistência aos antibióticos na Malásia está estabelecido desde 1990. Todos os hospitais participantes utilizam uma metodologia padrão (CLSI), bem como, os painéis de antibióticos padrão. Os resultados são recolhidos e analisados utilizando o *software* WHONET. Foi igualmente estabelecido um programa de garantia de qualidade em

testes de sensibilidade aos antibióticos. Além disso, há a monitorização nacional de microrganismos alerta nomeadamente de MRSA, de *Klebsiella* ESBL e de microrganismos resistentes aos carbapenemes. Os hospitais compilam os dados de todos os pacientes infectados ou colonizados e enviam-nos para uma base de dados da *Quality Assurance Division of Ministry of Health*, a qual publica a taxa de incidência com base no número de novos doentes infectados ou colonizados por 100 admissões. Constatou-se algum sucesso na redução das taxas de transmissão e de prevalência global para o MRSA.⁸¹

O Ministério da Saúde da Malásia com a assistência da OMS preparou, em 2003, uma estratégia nacional para a contenção da resistência antimicrobiana. As medidas incluíram o estabelecimento do *Infection and Antibiotic Control Committees* (IACC) em hospitais, o reforço do sistema de vigilância da resistência aos antibióticos no país, o desenvolvimento e implementação de *guidelines* de prescrição de antibióticos para hospitais e clínicas públicas, a melhoria da qualidade de instalações de diagnóstico microbiológico, o aumento da consciência do público sobre a resistência aos antibióticos e o controlo e regulamentação do uso de antibióticos na agricultura.⁸¹

Ao longo dos anos, o número de hospitais participantes no fornecimento de dados tem vindo a aumentar, incluindo já alguns hospitais privados para além de hospitais públicos.¹¹

Relativamente ao sector privado, os hospitais particulares estão autorizados a modificar as *guidelines* sobre a utilização de antibióticos, publicadas pelo Ministério da Saúde da Malásia, para que estas correspondam melhor às suas necessidades. No sector privado, os médicos têm a liberdade de usar qualquer produto, desde que este esteja registado na *Drug Control Authority*. O controlo de o uso de antibióticos é, portanto, difícil no sector não-governamental.

No que diz respeito à educação dos prescritores e dos consumidores ainda são um esforço em grande parte descoordenado. Constata-se também um progresso mais lento a nível da regulação do uso de antibióticos na agricultura.⁸¹

Verifica-se assim que, a Malásia estabeleceu algumas medidas relativamente à administração de antibióticos, no entanto há um longo caminho a percorrer, a cooperação entre todas as principais partes interessadas deve ser reforçada e a sensibilização do público ainda precisa de grandes avanços, bem como um maior envolvimento do sector privado.⁸¹

5.1.4.8. Holanda

O uso de antibióticos na área da saúde humana na Holanda é um dos mais baixos em comparação com outros países europeus.⁸⁵

No sistema de saúde holandês, o uso prudente de antibióticos e a prevenção da transmissão de infecções são trabalhados através do desenvolvimento de diretrizes e são apoiados financeiramente pelo governo holandês. As diretrizes são aplicadas pela Inspeção de Saúde.¹¹

Nos Países Baixos é impossível a aquisição de antibióticos sem prescrição médica. No entanto, existe um alto uso de antibióticos no sector agropecuário, procurando a Holanda reduzir esse elevado consumo. Nos últimos anos já se registou uma grande redução do uso no sector veterinário. A Holanda é muito a favor de preservar a utilização dos antibióticos apenas para os cuidados de saúde, proibindo o uso na agropecuária.⁸⁵

5.1.4.9. Reino Unido

Um programa de trabalho para enfrentar a resistência aos antimicrobianos está em curso em todo o Reino Unido, nos sectores da saúde humana e animal. A primeira estratégia do Reino Unido, publicada em 2000, foi desenvolvida em resposta às recomendações contidas no relatório do Comité Consultivo Médico (*Standing Medical Advisory Committee*), "*Path of Least Resistance*", elaborado em 1998. Isto conduziu a algumas mudanças significativas, incluindo melhorias no uso de antibióticos, o aumento do financiamento para os programas de descoberta de novos medicamentos e apoio adicional para a investigação no domínio da resistência aos antimicrobianos no Reino Unido.^{5,86}

O Reino Unido reconhece que a resistência aos antimicrobianos requer melhor controlo em todos os sectores (agricultura, ambiente, produção de alimentos, saúde animal e saúde humana). O Governo britânico está assim empenhado em tomar uma abordagem integrada para enfrentar o desafio da resistência aos antimicrobianos como parte da agenda da saúde, a nível nacional e internacional. O Governo juntamente com os seus parceiros-chave reconhece a necessidade de agir rapidamente e de forma abrangente para minimizar as implicações para saúde humana e animal e evitar um retorno à era pré-antibiótica.^{5,86}

A estratégia do Reino Unido estabelece uma abordagem que visa conservar os antibióticos que temos, garantir que são usados de forma otimizada tanto em seres humanos como nos animais, reduzir o risco de infeção cruzada e revisar arranjos para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e tecnologias para permitir o diagnóstico rápido e o respectivo

tratamento. Pretende-se assim uma intervenção nas seguintes áreas:^{5,86}

- 1) Otimizar a prática de prescrição através da promoção de uma prescrição responsável para uma administração eficaz dos agentes antimicrobianos;
- 2) Melhorar a prevenção e controle de infecção nas práticas humana e animal;
- 3) Sensibilizar e mudar comportamentos, melhorar o conhecimento público e profissional;
- 4) Melhorar conhecimentos sobre a resistência aos antimicrobianos e sobre tratamentos alternativos;
- 5) Desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas, novos meios de diagnósticos e tratamento;
- 6) Melhorar a base de dados epidemiológicos e sistema de vigilância;
- 7) Fortalecimento da colaboração internacional.

5.1.4.10. Canadá

No Canadá existe um programa nacional de vigilância da resistência antimicrobiana financiado pelo governo, designado de CIPARS - *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance*. Existem também outros dois programas que resultam da colaboração entre instituições acadêmicas e indústria farmacêutica, estes realizam uma amostragem voluntária sobre a vigilância da resistência aos antibióticos através dos centros localizados em todo o Canadá. Existem igualmente programas provinciais e locais que também fornecem informações a nível local e iniciativas que estão a ser desenvolvidas mas os dados ainda não estão disponíveis. Até à data, apenas a *British Columbia* fornece um relatório formal dos dados recolhidos.⁸⁷

O CIPARS é um programa nacional que recolhe, combina, analisa e divulga informações sobre o uso de antibióticos e sobre a resistência de agentes bacterianos selecionados a partir de amostras de origem humana, animal, ambientais e alimentares, em todo o território do Canadá.⁸⁷

Este programa coordena e unifica metodologicamente vários componentes de vigilância representativos das fontes mencionadas acima, com o fim de estudar a relação que existe entre os animais destinados ao consumo humano e os antimicrobianos usados no homem, bem como, os efeitos sanitários associados.¹¹

Esta informação irá permitir formular políticas com suporte científico destinadas a controlar o

uso de antibióticos nos diferentes hospitais, prolongar a eficácia destes mesmos fármacos e determinar as medidas adequadas para conter a emergência e propagação de bactérias resistentes nos animais, alimentos e pessoas.¹¹

O CIPARS começou em 2002 e é coordenado pelo Laboratório de Zoonoses transmitidas por alimentos, pelo Centro de Prevenção e Controlo de Doenças Infecciosas e pelo Laboratório Microbiologia Nacional.⁸⁸

Os dados relacionados com a utilização de antibióticos em medicina humana são recuperados através de um acordo com a *IMS Health* no Canadá (também conhecida como *IMS Brogan*). A *IMS Health* é uma empresa privada que recolhe dados de farmácias em prescrições de antibióticos orais, com o objectivo de prever a utilização global de antimicrobianos e outros medicamentos. Os dados são analisados por medicamento e por província. Os dados de hospitais não estão disponíveis, embora o CIPARS esteja atualmente a trabalhar para reunir esses dados.¹¹

O programa CIPARS também integra informações sobre a incidência da resistência antimicrobiana em agropecuária, estes dados sobre a utilização de antimicrobianos foram recolhidos a partir do Instituto da Saúde Animal Canadiense (CAHI).⁸⁷

O programa CIPARS prossegue a expansão das suas estruturas e filiações, com o fim de reunir toda a informação pertinente e representativa acerca da resistência bacteriana aos antimicrobianos. Os planos futuros passam por ampliar a vigilância ao comércio minoritário de carne, incluir mais microrganismos bacterianos e mais alimentos. A vigilância permanente para deteção das resistências permitirá analisar as tendências ao longo do tempo.^{87,88}

5.1.4.11. Argentina

A rede de vigilância da resistência aos antimicrobianos na Argentina é designada por WHONET-Argentina e foi estabelecida em 1986, sendo composta por 89 laboratórios sentinela distribuídos por todo o país. O laboratório coordenador desta rede de vigilância da resistência aos antibióticos é o Instituto Nacional de Enfermidades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán, sendo responsável por promover informação a nível nacional sobre os perfis de resistência aos antimicrobianos em agentes patogénicos hospitalares e na comunidade, sendo também responsável pelo programa nacional de controlo de qualidade na área da bacteriologia.^{88,89,90}

Os laboratórios realizam provas de sensibilidade aos antimicrobianos a bactérias de origem

clínica, seguindo protocolos estandardizados e sob um estrito controlo de qualidade. Os dados gerados são inscritos no *software* WHONET, criado e atualizado periodicamente pelo Dr. John Stelling do “*WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance*” e distribuído gratuitamente pela OMS em mais de 90 países para permitir a vigilância da resistência a nível local, nacional e regional.^{88,89}

Os objectivos principais desta rede de vigilância argentina são: utilizar estratégias de diagnóstico e vigilância da resistência para orientação da terapia empírica; realizar a detecção precoce de novos mecanismos de resistência e avaliar seus mecanismos de disseminação; participar na prevenção, detecção e controlo das infeções hospitalares e colaborar no desenvolvimento de estratégias locais, regionais e nacionais para o uso racional destes agentes terapêuticos e respectivo controlo da resistência.^{89,90}

5.1.4.12. Colômbia

O grupo de microbiologia do Instituto Nacional de Saúde realiza, desde 1997, a prova de idoneidade em microbiologia clínica (PIMC) com o propósito de avaliar a qualidade na identificação de microrganismos bacterianos nos laboratórios que prestam serviços de microbiologia. Tem em consideração a similaridade dos itens de ensaio e com o objectivo de melhorar a avaliação do desempenho dos participantes, a prova PIMC foi integrada com a prova de determinação da susceptibilidade antimicrobiana, portanto a partir de 2014 passou a designar-se por prova de avaliação externa do desempenho em bacteriologia e de resistência aos antimicrobianos.^{88,91}

Em 2009, integravam a rede de vigilância da Colômbia, 124 laboratórios de 23 departamentos do país. A coordenação é realizada pelo departamento de bacteriologia do Instituto Nacional de Saúde Pública.⁸⁸

A rede colombiana, designada de PREVINS, funciona de apoio à formulação e implementação de políticas nacionais para a prevenção, vigilância e controlo de infeções nosocomiais e resistência aos antimicrobianos em âmbito hospitalar e comunitário, promovendo a articulação de ações intersectoriais que fortaleçam os processos de educação e divulgação, afectando positivamente a prevenção e controlo daqueles eventos.⁹¹

5.1.4.13. Estados Unidos da América

O sistema nacional de monitorização da resistência aos antimicrobianos para bactérias entéricas (*National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria* -

NARMS) é uma colaboração entre o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a *Food and Drug Administration* (FDA) e o departamento de agricultura (USDA).^{2,88}

O CDC monitoriza a resistência aos antimicrobianos pelas bactérias entéricas de origem alimentar isoladas de seres humanos. Outras agências do NARMS estão a monitorizar a resistência de bactérias patogénicas de origem alimentar isoladas dos mesmos, isto encontra-se a cargo do Centro de Medicina Veterinária do FDA. Já a monitorização de agentes patogénicos isolados em animais, encontra-se a cargo dos serviços de investigação agrícola do USDA.^{2,88}

Muitas das atividades do NARMS são parte do programa de infeções emergentes (*Emerging Infections Program* - EIP), do programa de epidemiologia e capacidade laboratorial (ECL) e da rede de vigilância ativa para as enfermidades transmitidas pelos alimentos (*FoodNet*), todos constituem elementos do CDC.⁸⁸

No entanto, o objectivo principal do NARMS consiste em monitorizar a resistência antimicrobiana nas bactérias entéricas transmitidas por alimentos e isoladas no Homem.⁸⁸

Antes da criação do NARMS em 1996, o CDC monitorizava periodicamente a resistência antimicrobiana de *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, a partir de amostras recolhidas em laboratórios sentinela. O NARMS foi posteriormente criado para elevar a monitorização da resistência em estirpes de *Salmonella* que não *Salmonella* Typhi e em *E.coli* O157 em 14 locais. No ano de 1997, iniciou-se a análise de *Campylobacter* isolada em humanos em cinco locais participantes do *FoodNet*.^{2,88}

A partir de 2003, os cinquenta estados do país estavam a enviar para o NARMS amostras representativas de isolamentos de *Salmonella* Typhi e não-Typhi, *Shigella* e *E. coli* O157, para determinar a susceptibilidade aos antibióticos; outros 10 estados que participam no *FoodNet* participam na vigilância de *Campylobacter*.⁸⁸

Para além da vigilância da resistência aos microrganismos enteropatogénicos, o programa NARMS inclui investigação em saúde pública relacionada com os mecanismos de resistência, educação para promover o uso prudente dos antibióticos e estudos da resistência em organismos comensais.^{2,88}

5.1.4.14. Venezuela

O instituto nacional de higiene Rafael Rangel é o centro de referência nacional para a vigilância da resistência aos antibióticos. A vigilância é efetuada para *Salmonella* spp.,

Shigella spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, com o objectivo de investigar os serotipos emergentes, a prevalência e padrões de sensibilidade a um painel de antibióticos pré-estabelecido, com a participação de laboratórios de todo o país.⁸⁸

No caso das estirpes de *Salmonella*, para além da participação de laboratórios clínicos incluem-se instituições que isolam estes microrganismos a partir do meio ambiente, alimentos e animais.⁸⁸

A vigilância da resistência aos antibióticos por agentes patogénicos não-entéricos é realizada pelo hospital Vargas, o qual emite relatórios semestrais utilizando o programa WHONET. Estes relatórios são de uso interno nos centros hospitalares e são disponibilizados pela Sociedade Venezuelana da Infecçiology.⁸⁸

5.2. Panorama Nacional

Em Portugal, a resistência aos antibióticos é igualmente um assunto importante e de preocupação. Um número não negligenciável de estudos é conduzido no sentido de se conhecer a situação da resistência aos antibióticos a nível nacional. De acordo com dados apresentados pelo ECDC, Portugal é um dos países da Europa com taxas elevadas de resistência aos antibióticos em diferentes bactérias potencialmente causadoras de infeções graves no homem.^{29,61}

No nosso país a entidade responsável pelo controlo da resistência aos antibióticos é o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). O INSA desenvolve a sua atividade na área da resistência aos antibióticos, consciente do grave problema que a emergência e propagação da resistência a estes agentes terapêuticos constituem na Europa e a nível mundial, ao qual Portugal não está alheio. Essa atividade encontra-se a cargo do Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos (LNR-RA), do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA. O LNA-RA encontra-se estruturado em 5 sectores que funcionam de forma coordenada: o sector de referência, o sector de bacteriologia, o sector de bioquímica, o sector de biologia molecular e o sector bioinformático. Para além dos estudos sobre a resistência aos antibióticos em bactérias humanas, o LNA-RA alargou os estudos a bactérias de origem animal, com a finalidade de compreender se existe transmissão de resistências entre animal e homem e vice-versa.⁶¹

Em 2013, um protocolo realizado entre DGS e o INSA promoveu o alargamento da Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos de 22 laboratórios de microbiologia (todos eles públicos e hospitalares) para cerca de 120 (públicos e privados, hospitalares e não hospitalares). Destes 120 laboratórios de microbiologia, cerca de 66 estão a introduzir ativamente dados para a rede de vigilância.⁶¹

Em 1998, realizou-se em Copenhaga uma reunião sobre o tema da resistência aos antibióticos, intitulada “*The Microbial Threat – Health of the population. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micro-organisms*”, esta originou posteriormente em Portugal, um debate alargado, intitulado “*Resistência aos Antibióticos: um problema de Saúde Pública*”. Posteriormente a esta, outras manifestações seguiram-se, atendendo à preocupação da matéria e à dificuldade na implementação de medidas de controlo das resistências aos antibióticos em todo o mundo. Assim sendo, a reunião realizada na Suécia, em 2001, intitulada “*The Microbial Threat. Progress Report on Antimicrobial Resistance*” teve como objetivo efetuar o ponto da situação no que diz respeito ao estabelecido em Copenhaga em 1998. Foram abordadas quatro áreas de interesse: ações multidisciplinares; vigilância e registo de resistência a antibióticos; monitorização da utilização de agentes antimicrobianos e aplicação das *guidelines* para uma utilização prudente dos antimicrobianos. Constatou-se que todas as partes envolvidas tinham noção da gravidade da situação e tomaram uma série de iniciativas. Isto foi demonstrado por relatórios nacionais, bem como, por relatórios de organizações internacionais, tais como a *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), a *World Organisation for Animal Health* (OIE), a OMS e por fabricantes de agentes antimicrobianos. Verificou-se também uma atitude muito positiva em relação à cooperação entre as organizações, tanto as governamentais, como as não-governamentais, na procura de novos caminhos relativamente aos problemas associados com a resistência antimicrobiana.^{61,92} O EARSS foi descrito como exigência mínima em termos de programa de vigilância nacional. No entanto, nem todos os países da União Europeia participam neste programa. O programa de monitorização dinamarquês (DANMAP) foi considerado um exemplo de boa coordenação entre a vigilância da resistência em bactérias do ser humano, de origem alimentar e de origem veterinária. O sistema sueco (SRGA) foi considerado um exemplo de boa coordenação entre a vigilância e a qualidade no controlo. Uma das lacunas existente prende-se com o facto da maioria dos países europeus ainda carecerem de sistemas de vigilância para as bactérias de origem alimentar e

veterinária.⁹²

O LNR-RA participou em ambas as reuniões supracitadas e colaborou igualmente na redação de uma Proposta de Recomendação do Conselho, relativa ao “*Uso Prudente de Agentes Antimicrobianos na Medicina Humana*”.⁶¹ O objetivo desta proposta foi a recomendação de um conjunto de medidas específicas destinadas a conter a propagação da resistência antimicrobiana através do uso prudente dos agentes antimicrobianos no homem e pelo homem, a nível da comunidade europeia. Tendo como linhas fundamentais de ação estratégica no combate à resistência antimicrobiana: a vigilância, a prevenção, a investigação e a cooperação internacional. O LNR-RA tem procurado desenvolver trabalho em todas estas frentes. São exemplos, a ação a nível da prevenção, realizada através da formação, a divulgação dos seus resultados e a participação em projetos visando o esclarecimento da situação portuguesa, nomeadamente num contexto europeu.⁶⁷

Algumas das resistências mais comuns são: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) ou apresentando susceptibilidade diminuída à vancomicina (VISA), *Enterococos* resistentes à vancomicina (VRE), estirpes multirresistentes de pneumococos, bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro alargado, meningococos com susceptibilidade diminuída à penicilina. O LNR-RA tem trabalhado nestas resistências, as quais existem em Portugal, à exceção do VISA.⁶¹

A vigilância epidemiológica torna possível a deteção imediata de surtos ou a emergência de microrganismos com resistências particulares, permitindo o planeamento e execução de respostas rápidas para o seu controlo. O programa de vigilância permite assim fundamentar a implementação de uma política de prescrição e consumo de antimicrobianos e implementar, caso se justifique, medidas para evitar a disseminação por transmissão cruzada através das boas práticas de controlo de infeção. Neste sentido, é necessário procurar agilizar o sistema de vigilância epidemiológica de forma a efetuar a monitorização contínua do aparecimento de microrganismos com resistência intermédia ou multirresistência. O sistema de vigilância epidemiológica de microrganismos resistentes deverá ainda ser baseado num processo mais participado por todos os que dele possam usufruir, de modo a permitir a construção de uma base de dados mais representativa da situação nacional.^{3,10,93}

A dinamização do sistema de vigilância de microrganismos com resistência aos antibióticos faz-se a partir do já proporcionado pelo programa EARS-Net, a decorrer em Portugal desde 1999, tornando mais eficaz a utilização da sua base de dados. Este sistema deverá também

permitir avaliar a evolução das taxas de resistência aos antibióticos, avaliar o impacto da introdução de medidas corretivas, detetar e dar resposta a surtos e dar cumprimento às obrigações descritas pelas Recomendações da Comissão Europeia.^{12,93}

A vigilância epidemiológica das resistências aos antimicrobianos a nível nacional é regulamentada pela norma da Direção Geral de Saúde (DGS) 004/2013 de 21 de Fevereiro.

O objectivo desta norma consiste na prevenção da emergência e da transmissão cruzada de microrganismos com resistência ou resistência intermédia aos antimicrobianos tendo em conta que a resistência a estes agentes terapêuticos é um problema emergente nos cuidados de saúde, com implicações diretas na morbidade e mortalidade.^{9,93}

Primeiramente importa diferenciar dois conceitos importantes referenciados na norma, são eles o de microrganismo “alerta” e o de microrganismo “problema”. Segundo a norma 004/2013 da DGS, consideram-se microrganismos alerta, “*os que apresentam um padrão de resistência ou resistência intermédia aos antimicrobianos pouco habitual ou de baixa prevalência na Unidade de Saúde e que, por esta razão, implica implementar medidas urgentes para a sua contenção. Os critérios utilizados para definir estes microrganismos são baseados nas recomendações do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*”.⁹³

Assim são considerados microrganismos alerta designadamente:⁹³

- *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia (VISA) ou resistentes à vancomicina (VRSA);
- *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia ou resistência ao linezolid;
- *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp. com resistência intermédia ou resistência à daptomicina;
- *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* com resistência intermédia ou resistência à vancomicina em Unidades de Saúde em que o rácio deste tipo de *Enterococcus* sobre o total de *Enterococcus* isolados seja inferior a 0,05%;
- *Enterobacteriaceae* com resistência intermédia ou resistência aos carbapenemes e/ou presumíveis produtoras de carbapenemases;
- *Pseudomonas aeruginosa* com resistência intermédia ou resistência a, pelo menos, um dos agentes antimicrobianos em todas as categorias, exceto duas ou menos (isto é, suscetível a antimicrobianos de não mais de duas classes);
- *Acinetobacter* spp. não suscetível a pelo menos um dos agentes antimicrobianos em todas

as classes, exceto uma ou menos (isto é, suscetível a antimicrobianos de não mais de uma classe).

No que diz respeito aos microrganismos “problema”, a norma 004/2013 da DGS considera microrganismos problema, “os microrganismos que causam frequentemente doença e com taxas de resistência epidemiologicamente significativa”.⁹³

Neste programa de vigilância epidemiológica, são considerados microrganismos problema e considera-se o registo do isolamento das espécies bacterianas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae* com origem no sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo determinada a suscetibilidade aos antimicrobianos indicados nos quadros respetivos presentes no anexo 3, registado e reportado o resultado como suscetível, intermédio, ou resistente. Pela sua especificidade e frequente relação com a terapêutica antibiótica, inclui-se neste grupo de microrganismos “problema” o registo das infeções causadas por *Clostridium difficile*.⁹³

A dinamização do Sistema de Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos implica a notificação imediata de microrganismos “alerta” e a notificação de microrganismos “problema” com uma periodicidade trimestral.⁹³

De acordo com o estabelecido pela norma da DGS 004/2013 é obrigatória a notificação à DGS dos microrganismos “alerta” e “problema”, por todos os laboratórios de patologia clínica/microbiologia do Sistema Nacional de Saúde.

Segundo o descrito pela norma 004/2013 da DGS, no caso dos microrganismos “alerta”, a notificação deverá ser imediata, até um máximo de 48 horas, considerando que:⁹³

- Estes microrganismos devem ser notificados, independentemente do tipo de amostras em que forem isolados, sejam os exames destinados ao diagnóstico etiológico da infeção, ao estudo de colonização ou ainda a avaliação ambiental em instituições de saúde;
- O microrganismo isolado deve ser conservado e enviado, em cultura pura, ao INSA, a fim de ser validado o padrão de resistência e, sempre que se justifique, estudado o respetivo mecanismo de resistência.

Já no que aos microrganismos “problema” diz respeito, a norma 004/2013 da DGS estabelece a notificação com uma periodicidade de 3 meses (no máximo), considerando que:²⁹

- Todos estes microrganismos são notificados, independentemente da sua suscetibilidade aos antimicrobianos que constam na “folha de registo de dados” da plataforma já utilizada pelo EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*);
- O envio dos resultados dos microrganismos “problema” ao INSA será efetuado de acordo com cada microrganismo e com o seu significado epidemiológico;
- O envio dos microrganismos “problema” ao INSA, em cultura pura, será efetuado apenas para uma amostragem com significado epidemiológico, a indicar pelo INSA, para cada agente microbiano.

Todos os laboratórios têm obrigatoriamente que se registar junto da DGS e INSA mediante o preenchimento e devolução do “formulário de registo do laboratório” (anexo 4).⁹³

A notificação e o envio da estirpe são da responsabilidade do Diretor Técnico do Laboratório, ou quem detenha função equivalente.⁹³

A notificação é obrigatória e realizada por via electrónica pelo laboratório, utilizando o formato já utilizado para o EARS-Net. As folhas de registo dos resultados podem ser obtidas no site do INSA através do endereço <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>. Se o laboratório / instituição assim o entender, poderá enviar estes microrganismos para outro centro de investigação com quem tenha protocolos de colaboração.^{93,94}

Ao INSA compete verificar e registar a recepção dos microrganismos. A DGS e o INSA tomam conhecimento da notificação do microrganismo “alerta” em simultâneo. O INSA informa posteriormente a DGS e o laboratório de origem sobre a confirmação do resultado do microrganismo “alerta” isolado. No caso dos microrganismos “problema”, o INSA envia à DGS os resultados acumulados sobre estes microrganismos com uma periodicidade não superior a 6 meses.⁹³

Compete à DGS promover o contato com o laboratório de microbiologia e com as Comissões de Controlo da Infecção e de Antimicrobianos da instituição de origem para que, a nível local se proceda: à notificação interna da deteção do microrganismo para a Direção Clínica e Direção de Enfermagem; se adoptem as medidas adequadas para o controlo e prevenção de transmissão cruzada e seja disponibilizada a colaboração técnico-científica que a instituição possa necessitar.⁹³

Importa referir também que outro dos passos importantes a nível nacional para o combate à resistência aos antimicrobianos foi a criação do PPCIRA, referido anteriormente. Este programa estabelecido através do Despacho n° 2902/2013 de 22 de fevereiro, foi considerado um programa de saúde prioritário. O PPCIRA apresenta como objetivos gerais a redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos.^{95,96,97}

Com vista à atingir estes objetivos foram criados os Grupos de Coordenação Regional e Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos.⁹⁷

A composição do grupo de coordenação regional deve integrar no mínimo três elementos e incluir médicos e enfermeiros, representantes dos cuidados hospitalares, dos cuidados de saúde primários e dos cuidados continuados. Os grupos devem ter também elementos com experiência na área da prevenção e controlo de infeção e uso de antimicrobianos e deve ser coordenado por um médico que preste pelo menos 12 horas semanais a esta função. É importante também ser apoiado cientificamente por especialistas nas áreas da saúde pública, de epidemiologia, de farmácia, de saúde ocupacional e de saúde ambiental. O grupo de coordenação regional tem como funções coordenar e apoiar as atividades de prevenção e controlo de infeção, o uso adequado de antimicrobianos e a prevenção de resistências a antimicrobianos nas Unidades de Saúde de cada região, entre outras tarefas. Aos grupos locais compete supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos, bem como garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica de infeção associada a cuidados de saúde e de resistências aos antimicrobianos, nomeadamente a vigilância e notificação de microrganismos-problema e de microrganismos alerta e a implementação de auditorias internas, entre outras incumbências.^{97,98}

5.3. Passos para criação de uma rede de vigilância laboratorial da resistência aos antibióticos

No quadro 2 é apresentado um resumo dos principais passos na criação de uma vigilância laboratorial da resistência aos antimicrobianos.

Importa referir que muitos factores, como a capacidade do laboratório de referência em bacteriologia, as realizações dos programas nacionais para a resistência aos antimicrobianos e outros elementos podem influenciar os passos aqui indicados, sendo o quadro seguinte meramente ilustrativo dos passos gerais que envolvem a criação de um sistema de vigilância.^{64,99}

No que diz respeito à seleção dos microrganismos a incluir no sistema de vigilância, temos de considerar que são vários os microrganismos que colonizam e infectam os seres humanos, mas apenas alguns destes causam doenças graves. Nem todos os microrganismos que causam doenças têm de ser incluídos no programa de vigilância. O critério de seleção deve ser aplicado com base na prevalência local e regional das doenças. Já relativamente à seleção dos agentes antimicrobianos é um processo dinâmico e por isso a lista dos antibióticos escolhidos pode necessitar de uma revisão constante, com base na introdução de novos medicamentos, alterações dos antibióticos comuns na lista de medicamentos essenciais utilizados pelos médicos, na natureza da informação pedida pelo sistema nacional de vigilância e nas recomendações das orientações internacionais.^{64,99}

Quadro 2. Passos para a criação de uma rede de vigilância laboratorial da resistência aos antibióticos. Adaptado de OMS.⁹⁹

PASSO	PONTOS FUNDAMENTAIS A CONSIDERAR	PAPEL DA OMS
Adopção do guia de vigilância laboratorial genérico sobre a AMR	<ul style="list-style-type: none"> - Reunião técnica para adoptar os principais elementos do guia. Isto irá permitir ao pessoal envolvido na vigilância da AMR aprender e cumprir os seus objetivos e conteúdo, mesmo que as orientações do Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI) possam ser alteradas anualmente. - Divulgação do guia conforme apropriado. 	Apoio técnico na adaptação ou adopção do guia
Nomeação do laboratório nacional de referência em bacteriologia para a AMR	<ul style="list-style-type: none"> - Seleção de um laboratório nacional de referência em bacteriologia com capacidade para o teste de susceptibilidade antimicrobiana (TSA) da meningite e de patogénicos entéricos e outros. - Definição ou atualização dos termos de referência do laboratório nacional de referência relacionado com a vigilância da AMR. 	Advocacia
Nomeação da comissão técnica	<ul style="list-style-type: none"> - Criação e desenvolvimento dos termos de referência. - Partilha dos dados de contactos do ponto focal com as partes interessadas. 	Advocacia

Quadro 2. Passos para a criação de uma rede de vigilância laboratorial da resistência aos antibióticos (cont.). Adaptado de OMS.⁹⁹

PASSO	PONTOS FUNDAMENTAIS A CONSIDERAR	PAPEL DA OMS
Avaliação da capacidade para a vigilância da AMR, identificação das lacunas e desenvolvimento de um plano nacional	- Autoavaliação da capacidade do laboratório utilizando ferramentas padrão da OMS já existentes. As principais atividades propostas têm de ser apoiadas com base nas descobertas da avaliação e nos requisitos das orientações nacionais sobre a AMR.	Apoio técnico para ajudar a desenvolver um plano apropriado
Implementação de uma vigilância laboratorial da AMR	- As principais ações podem incluir, mas não estão limitadas a: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atualizar ou criar novos procedimentos operacionais normalizados (PON); ▪ Obter reagentes e abastecimentos essenciais para o laboratório nacional de referência; ▪ Assegurar que o laboratório possui pessoal adequado e uma formação contínua de pessoal; ▪ Participar ativamente no Programa de Avaliação da Qualidade Externa; ▪ Recolher e partilhar dados sobre a AMR com os ministérios da saúde e a OMS; ▪ Fornecer relatórios anuais regulares sobre a AMR; ▪ Monitorizar, avaliar e melhorar o processo de implementação. 	Apoio técnico aos Estados-Membros através das atividades da rede de laboratórios da RAM

5.3.1. Perspectiva de criação de um sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário (ITU) encontram-se entre as infeções mais frequentes e podem ocorrer em qualquer idade, tanto em pessoas saudáveis como em pessoas portadoras de outras patologias. A prevalência deste problema de saúde é mais elevada nas mulheres. Encontra-se descrito na literatura que nos EUA, as infeções urinárias são responsáveis por cerca de 7 milhões de consultas médicas e por 15% dos antimicrobianos prescritos na comunidade. Em Portugal, a incidência real da ITU adquirida na comunidade é difícil de estimar. Em 2008, com o objetivo de atualizar dados sobre o impacto das infeções urinárias em Portugal, foi realizado um questionário a 148 médicos, 86,3% de medicina geral e familiar e 13,7% urologistas. Em média, cada médico consultava 115 doentes por semana, sendo que 7,1% dos casos correspondiam a consultas por infeções urinárias. Nestas consultas foram diagnosticadas cistites complicadas em 13,1% dos casos e infeções urinárias recorrentes em 22,6%.^{100,101,102,103}

A terapêutica empírica é normalmente utilizada nas ITU não complicadas. As culturas de urinas e os consequentes testes de suscetibilidade aos antimicrobianos são utilizados mais frequentemente em casos de ITU complicada, de falha terapêutica, entre outros.^{100,104}

Existem protocolos para tratamento empírico das ITU propostos por inúmeras associações científicas. A Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda os regimes terapêuticos descritos na tabela 12.

Quadro 3. Regimes terapêuticos aconselhados pela DGS para a ITU. Adaptado de DGS.¹⁰⁴

Paciente/ITU	Fármaco	Dose	Duração
Cistite aguda não complicada da mulher não grávida e homens	Nitrofurantoína ^{a)}	100 mg de 6/6 h	5-7 dias
	Fosfomicina ^{b)}	3000 mg /dia	1 dia
	Amoxicilina+ácido clavulânico	625 mg (500+125 mg) de 8/8h	5-7 dias
	Quinolonas ^{c)}		
Cistite aguda não complicada e bacteriúria assintomática na mulher grávida	Fosfomicina	3000 mg /dia	1 dia
	Amoxicilina+ácido clavulânico ^{d)}	625 mg (500+125 mg) 8/8h	5-7 dias
Pielonefrite casos ligeiros a moderados	Ceftriaxone seguido de Cefuroxima-axetil	1 gr IV ou IM (1 toma) e 500 mg 12/12 horas PO	7 a 14 dias
	Levofloxacina ^{e)}	750 mg /dia	5 dias
Pielonefrite casos graves	Ceftriaxona	1 gr IV ou IM	Decisão hospitalar
	Gentamicina seguido de antibioterapia dirigida por antibiograma		
Crianças (3 meses – 12 anos)	Amoxicilina+ácido clavulânico	20-45 mg mg/kg Peso corporal	3-4 dias ITU não febril e 7-14 dias ITU febril
	Cefuroxime axetil	20-30 mg/Hg/Peso corporal	

Legenda: a) Excepto em homens e em pacientes com depuração de creatinina <10 ml/min ou em hemodiálise
 b) Excepto em pacientes com depuração de creatinina <10 ml/min ou em hemodiálise
 c) Reservadas aos casos com contraindicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos
 d) Deve ser evitada no primeiro trimestre de gravidez.
 e) Em doentes intolerantes a β -lactâmicos.
 IV – Intravenoso
 IM - Intramuscular

Segundo um estudo sobre o padrão de prescrição de antibióticos no Algarve, levado a cabo por Ramalhinho *et al.*, foram as infeções do aparelho respiratório que conduziram a um maior número de prescrições de antibióticos nesta região, seguidas depois das infeções do aparelho urinário. No que se refere a estas últimas, este estudo não quantificou em específico a cistite, mas esta é tida como a infeção do aparelho urinário mais frequente.¹⁰⁵ Assim sendo, para esta

patologia, a DGS recomenda a nitrofurantoína e a fosfomicina como fármacos de primeira linha e em alternativa a combinação de amoxicilina com ácido clavulânico.¹⁰⁴ No entanto, o estudo acima referido constatou que cerca de 51% das infeções do aparelho urinário são tratadas com quinolonas, sendo o antibiótico mais prescrito a ciprofloxacina (32,8%), seguida depois da fosfomicina (11,6%) e do cotrimoxazol (11,1%). Verificou-se um baixo uso de nitrofurantoína (4,2%) e fosfomicina (11,6%) no tratamento das infeções urinárias. Sugere-se neste estudo que os médicos participantes, na ausência de dados de resistência bacteriana, optam por uma terapêutica de espectro mais alargado, apesar desta ser mais dispendiosa.¹⁰⁵

Para a utilização da terapêutica empírica é importante, para além da identificação do tipo de ITU, o conhecimento da prevalência dos agentes e dos seus padrões de resistência aos antimicrobianos na área geográfica considerada.¹⁰⁰ Daí a importância da criação de um sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário, este terá como objectivo permitir averiguar a evolução da resistência aos antibióticos nesta área geográfica, com uma atualização constante de dados, permitindo orientar na prescrição clínica neste tipo de patologia.

Atualmente os dados mais recentes sobre a prevalência de resistências a antibióticos de bactérias associadas a infeções urinárias no Algarve, foram obtidos de um estudo efectuado em 2013. Este teve como objetivo o conhecimento da prevalência dos agentes etiológicos responsáveis por ITU na região, assim como o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. Foram estudadas 3109 uroculturas de um Laboratório de Análises Clínicas, provenientes de diferentes zonas do Algarve, durante o ano de 2012. Nas uroculturas positivas, a bactéria *Escherichia coli* foi a mais frequente (73,7%). Relativamente ao estudo de suscetibilidade aos antibióticos, verificou-se que 43% das estirpes de *E. coli* eram suscetíveis à ampicilina, 68% à amoxicilina + ácido clavulânico, 78% à ciprofloxacina, 77% à levofloxacina e 66% ao cotrimoxazol. Dos antimicrobianos estudados os que apresentaram maiores percentagens de isolados suscetíveis foram a amicacina com 80%, a fosfomicina com 85% e a nitrofurantoína com 81%. A elevada suscetibilidade à fosfomicina e à nitrofurantoína permite que estes antibióticos sejam opções terapêuticas válidas na terapêutica empírica das ITU. Tendo em conta o descrito, o estudo sugere que os protocolos terapêuticos propostos pela DGS revelam-se adequados para a região algarvia.¹⁰⁶ No entanto, com vista a obtenção de dados sempre atualizados relativamente a este tópico, permitindo um apoio fundamentado a nível da prescrição clínica, bem como, a obtenção de dados acerca desse problema crescente que

constitui as resistências aos antibióticos, sugere-se o desenvolvimento de um sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário que envolva o contributo de todos os laboratórios sediados na região algarvia (tabela 13).

Quadro 4. Laboratórios da Região Algarvia.

LABORATÓRIOS DA REGIÃO ALGARVIA	
Faro	Moduslab; Cedilab; Gnóstica; Labgarb e Laboratório Dr. Joaquim Chaves
Tavira	Artlabos
Loulé	Chagas Lda.
Albufeira	Aqualab
Portimão	Laboratório de Análises Clínicas Dra. Luísa Martins e Dra. Mavilde Vargues
	Laboratório de Análises António Mergulhão co.
	Laboratório de Análises Clínicas Dr. João Josino da Costa, Lda
Lagos	Fisiolabor – Análises Clínicas

Para a criação deste sistema, sugere-se numa fase inicial a aplicação de um inquérito prévio aos diferentes laboratórios (presente no anexo 5), com o intuito de averiguar a possibilidade de disponibilização de dados acerca da resistência aos antibióticos a nível das ITU na região algarvia, tais como, quais os métodos de estudo da resistência aos antibióticos por eles utilizados, quais os métodos de registo da resistência, a possibilidade de fornecer de forma fácil informações sobre a prevalência de estirpes e sobre a prevalência de resistências e verificar se os métodos por eles utilizados são comparáveis. Posteriormente seguir-se-ia o desenvolvimento de um *software* que permita o registo e compilação dos dados referidos anteriormente de forma contínua, para posterior tratamento estatístico e epidemiológico pelo grupo de trabalho da Universidade do Algarve. Este grupo de trabalho inicialmente envolveria alunos e docentes dos cursos de Ciências Farmacêuticas, Biologia e Medicina. Por outras palavras, os laboratórios participantes compilavam a informação e enviariam para o grupo de trabalho com uma periodicidade previamente estabelecida, essa informação depois de recebida seria trabalhada estatisticamente e introduzida pelo grupo de trabalho na referida plataforma informática. Seria desta forma criada uma base de dados, permitindo assim uma informação sempre atualizada acerca do padrão de resistência aos antibióticos para as ITU na região do Algarve, criando-se uma ferramenta bastante útil no apoio à prescrição clínica e no traçar da evolução dos padrões de resistência aos antibióticos nas ITU. Com vista a permitir um acesso a esta informação pelos alunos e demais profissionais interessados na área, bem como, pelo público em geral, toda a informação seria publicada na página da internet da

Universidade do Algarve. Importa também referir que, uma opção a ser criada neste sistema envolveria um registo na plataforma dos clínicos que assim estivessem interessados, onde deixariam contacto electrónico, para o qual seria enviada a informação a cada atualização. Uma outra vantagem deste sistema seria a sua possível conexão com a Administração Regional de Saúde do Algarve, esta constituiria igualmente uma parceria a considerar por ambas as partes, no decorrer do aperfeiçoamento deste sistema aqui proposto.

Como se pode constatar este sistema de apoio à prescrição de antimicrobianos no Algarve a nível de ambulatório para as infeções do trato urinário seria bastante vantajoso, fornecendo um contributo valioso não só a nível do uso racional de antibióticos mas também no controlo e redução de resistências nesta região. Para além de que, esta parceria entre alunos e docentes da Universidade do Algarve, clínicos, laboratórios e eventualmente Administração Regional de Saúde conduziria a um trabalho desafiante e gratificante para todas as partes envolvidas, uma vez que se estaria a trabalhar para obtenção de resultados benéficos no controlo deste problema cada vez maior que constituem as resistências aos antibióticos e ao qual Portugal não está imune.

6. CONCLUSÃO

A resistência aos antibióticos é uma ameaça crescente e já de dimensões consideráveis à escala mundial, cujos contornos multifatoriais e as repercussões clínicas e socioculturais lhe conferem o estatuto de um dos maiores problemas de Saúde Pública das sociedades modernas.

Os representantes políticos de cada país, os profissionais de saúde e o público em geral são elementos chave para que a luta contra esta ameaça seja eficaz e para que a entrada numa era pré-antibiótica não ocorra com a maior brevidade possível. Estes fármacos são cruciais no tratamento de inúmeras patologias e portanto é de extrema importância garantir o seu uso racional, para que continuem a ser uma opção viável de tratamento por muito tempo e enquanto outras soluções terapêuticas são desconhecidas.

Os sistemas de vigilância das resistências aos antimicrobianos são parte fundamental de uma resposta eficaz a esta ameaça e os resultados de vigilância constituem uma fonte essencial de dados acerca da magnitude e das tendências de evolução das resistências. Por isso mesmo, são diversos os sistemas de vigilância nacionais e internacionais que estão a decorrer e outros encontram-se em fase de desenvolvimento. O programa EARSS financiado pelo ECDC é a rede internacional de sistemas de vigilância nacionais. Em Portugal, o laboratório coordenador do EARSS é o INSA.

Assim, através daquilo que foi descrito neste trabalho se pode concluir que seria de todo vantajoso o futuro desenvolvimento de uma rede de vigilância regional para controlo das resistências ao nível das ITU. Esta é uma patologia relativamente frequente e onde se verifica cada vez mais resistências aos antimicrobianos disponíveis. Tendo em conta que nas ITU muitas vezes se recorre à terapêutica empírica, os resultados das uroculturas, respetivos testes de sensibilidade aos antimicrobianos e o seu estudo periódico, permitem dispor dos dados necessários para o conhecimento dos diversos agentes etiológicos mais importantes na nossa região e dispor assim de informação acerca dos seus padrões de suscetibilidade. Estas informações são determinantes para traçar um perfil terapêutico empírico adequado, conseqüentemente a rede de vigilância seria uma solução viável neste aspecto, traçando o padrão de resistências no Algarve e sua evolução, criando-se uma ferramenta importante de apoio à prescrição.

7. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana - Opções de Ação. Genebra: World Health Organization; 2012.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in United States, 2013. Estados Unidos da América: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
3. Federal Ministry of Health. DART - German Antimicrobial Resistance Strategy. Berlim: Federal Ministry of Health; 2008.
4. Healthcare Ontario. Antibiotic resistance : Emerging risks and the partnership solution. Healthcare Ontario; s.d.
5. Public Health England. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) Report 2014. Londres: Public Health England; 2014.
6. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Suíça: World Health Organization; 2001.
7. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology Molecular Biology Reviews*. 2010 Sept; 74: 417–33.
8. Diazgranados C, Cardo D, McGowan J. Antimicrobial resistance: international control strategies, with a focus on limited-resource settings. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 32: 1–9.
9. Roca I, *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. *New Microbes and New Infections*. 2015; 6: 22–29.
10. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance Report - Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. [Internet]. Stockholm: ECDC 2013[Acedido em 2015 Mar 31]. Disponível em http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Documents/2013_EARS-Net_Reporting-Protocol.pdf
11. Song J-H. *et al.* Antibiotic Resistance - a Threat to Global Health Security and the Case for Action. ABR- side event during WHA66. 2013 May 21;1–30.
12. European Center for Disease Prevention and Control. The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet]. Stockholm: ECDC 2013[Acedido em 2015 Mar 31]. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
13. Grunbo T. General Principles of Antimicrobial Therapy. In: Laurence L. Brunton, John S. Lazo KLP, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2011.
14. Medley. Antibióticos. Programa de Desenvolvimento Profissional ao Farmacêutico.

- 2007; 9: 1-3.
15. Leekha S, Terrell C, Edson R. General principles of antimicrobial therapy. Symposium on Antimicrobial Therapy. 2011 February; 86 (2): 156–167.
 16. Pankey G, Sabath L. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positives bacterial infections. Oxford Journals. 15 Mar 2004; 38(6): 864–870.
 17. Katzung B, Masters S, Trevor A, editors. Basic and Clinical Pharmacology, 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
 18. Lago J. Mecanismos de Resistência e Seleção de Antibióticos. Lisboa: Jornadas bioMérieux; 2011.
 19. Brody, Larner e Minneman. Human Pharmacology. 3^a ed. Missouri: Mosby; 1998.
 20. Tenover F. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. American Journal of Infection Control. 2006 Jun; 34 (5): S3 - S10.
 21. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles. [Internet]. Norway: Norwegian Institute of Public Health. 2011[Acedido em 2015 Jun 12] . Disponível em http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
 22. Katzung B, *et al.* Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
 23. Osswald W, editor. Prontuário Terapêutico 10^a ed. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério de Saúde. 2011.
 24. Simonsen G, Tapsall J, Allegranzi B, Talbot E, Lazzari S. The antimicrobial resistance containment and surveillance approach — a public health tool. Bulletin of the World Health Organization. 2004 Dec; 82(12): 928 - 934.
 25. Veronese E, Silva F, Netto C. Profilaxia e ocorrência de endocardite bacteriana por procedimentos odontológicos: uma revista da literatura. FOL - Faculdade de Odontologia de Lins. 1999; 11(2): 45 - 51.
 26. Berardi R, *et al.* Handbook of Nonprescription Drugs. An interactive Approach to Self-Care. 16th ed. New York: American Pharmacists Association; 2009.
 27. Pinto A. Fisiopatologia. Fundamentos e Aplicações. 2^a ed. Lisboa: LIDEL; 2007.
 28. Sirinavin S, Dowell S. Antimicrobial resistance in countries with limited resources: unique challenges and limited alternatives. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2004 April; 15(2): 94–98.
 29. Direção Geral de Saúde. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números- 2014. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e

- de Resistência aos Antimicrobianos. Lisboa. 2014.
30. Adriaenssens N, *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 Dec; 66(6): vi3-vi12.
 31. Vander Stichele R, Elseviers M, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004 Mar 29; 58(4): 419–428.
 32. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. [Internet]. Stockholm: ECDC 2013 [Acedido em 2015 Mar 31]. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-surveillance-2011.pdf>
 33. Elseviers M, Ferech M, Stichele R, Goossens H and ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997 – 2002): trends , regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007; 16: 115–123.
 34. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Cabrita J. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental. *Acta Médica Portuguesa*. 2012;25(1):20–28.
 35. Pinho S. O Consumo de Antibióticos em ambulatório de acordo com dados de vendas totais e dados de vendas com prescrição. [Dissertação] Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade do Algarve; 2014.
 36. Steciwko A, Lubieniecka M, Muszynska A. Antibiotics in primary care. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2011 May; 30(179): 323-326.
 37. Tenover F, McGowan J. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1996 Jan; 311(1): 9-16.
 38. Dzidic S, Suskovic J, Kos B. Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. *Food Technology. Biotechnology*. 2008; 46(1): 11-21.
 39. European Commission. Antimicrobial Resistance. [Internet]. European Commission. Health and Food Safety [Acedido em 2015 Jun 4]. Disponível em http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_pt.htm
 40. Rice L, Bonomo R. Genetic and Biochemical Mechanisms of Bacterial. In: Victor Lorian, M. D. editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 5th ed. New York; 2005.
 41. Neihardt F. Bacterial genetics. In: Ryan K, Ray C. editors. *Sherris Medical Microbiology - An introduction to infectious diseases*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.

42. McCarter Y. Modes and Mechanisms - Antimicrobial Modes of Actions. In: Coyle M. editor. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology; 2005.
43. European Food Information Council. Antimicrobial Resistance: a shared responsibility. [Internet]. European Food Information Council. 2013 [Acedido em 2015 Jul 3]. Disponível em http://www.eufic.org/article/pt/artid/Antimicrobial_resistance_a_shared_responsibility/
44. Boucher H, *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jan; 48: 1–12.
45. Pendleton J, Gorman S, Gilmore B. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2013; 11(3): 297–308.
46. Perez E, Attanasio A, Khan K. A Closer Look At Multidrug-Resistant Organisms And Nosocomial Pathogens. *Podiatry. Today*. 2012 Apr; 25(4).
47. Rice L. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010 Nov; 31(1): S7-10.
48. Llaca-Díaz J, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2012 Aug; 58: 475–481.
49. Carmeli Y. Strategies for managing today's infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Apr; 14(3): 22-31.
50. Sousa M. Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA): um pesadelo para a saúde pública. *Salutis Scientia - Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP*. 2012 Nov; 4: 18-30.
51. Simões R. *et al.* High prevalence of EMRSA-15 in portuguese public buses: a worrisome finding. *PLoS One*. 2011 Mar; 6(3): e17630.
52. Rodrigues F, Barroso A. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infeções do tracto urinário. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2011 Mai; 29(2):123–131.
53. Narciso A, Eusébio A, Fonseca F, Duarte A. Infeções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 2012 Jan; 8(1): 7-12.
54. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51: 69–76.
55. Calisto F, *et al.* Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 2012 Sep; 8(3): 127–134.
56. Ministério da Saúde. Despacho 15423/2013. Diário da República, 2ª série, N°229, de

- 26 de novembro 2013; 2013. p.34563-34565.
57. Direção Geral de Saúde. Profilaxia antibiótica cirúrgica na criança e no adulto. Norma nº 031/2013 de 31/12/2013. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2013.
 58. Direção Geral de Saúde. Duração de Terapêutica Antibiótica. Norma 006/2014 de 08/05/2014. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2014.
 59. Sahm D, Tenover F. Surveillance for the emergence and dissemination of antimicrobial resistance in bacteria. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997 Dec; 11(4): 767 - 783.
 60. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action. Geneva: World Health Organization; 2012.
 61. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Resistência aos Antimicrobianos. [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2010 [Acedido em 2015 Jul 24]. Disponível em <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>
 62. World Health Organization. Drug Resistance. WHONET Software. [Internet]. World Health Organization. 2015 [Acedido em 2015 Jul 24]. Disponível em <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>
 63. O'Brien T, Stelling J. Integrated Multilevel Surveillance of the World's Infecting Microbes and Their Resistance to Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011 Apr; 24(2): 281–295.
 64. O'Brien T, Stelling J. The world's microbiology laboratories can be a global microbial sensor network. *Biomédica*. 2014 Apr; 34 (1): 9-15.
 65. Teodoro D, *et al.* Building a Transnational Biosurveillance Network Using Semantic Web Technologies: Requirements, Design and Preliminary Evaluation. *Journal of Medical Internet Research*. 2012 May 29; 14(3): e73.
 66. Antimicrobial Resistance Standing Committee. National surveillance and reporting of antimicrobial resistance and antibiotic usage for human health in Australia. Austrália: Antimicrobial Resistance Standing Committee; 2013 Jun.
 67. Council of the European Union. Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Bruxelas: Council of the European Union; 2002 Jan 14.
 68. Andrašević A, *et al.* Surveillance for Antimicrobial Resistance in Croatia. *Emerging Infectious Diseases*. 2002 Jan; 8(1): 14–18.
 69. World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015 Apr.

70. World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2001 Oct; 10(4): 284 - 294.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Integrated Disease Surveillance and response (IDSR). Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, Center for Global Health - Division of Public Health Systems and Workforce Development; 2011 Nov.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance : Progress report. Recommendations for future collaboration between the US e EU. Centers for Disease Control and Prevention; 2014 May.
73. World Health Organization. Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance. [Internet]. World Health Organization. 2011 Sep 6 [Acedido em 2015 Jul 10]. Disponível em http://www.searo.who.int/entity/world_health_day/media/2011/whd-11_amr_jaipur_declaration_.pdf
74. World Health Organization. Antimicrobial Resistance in the Western Pacific Region. A Review of Surveillance and Health Systems Response. Genebra: World Health Organization; 2015.
75. Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance. Antibiotic resistance in Croatia in 2013. [Internet]. ISKRA. 2008 [Acedido em 2015 Jul 23]. Disponível em <http://iskra.bfm.hr/eng/Resistance.aspx?id=64>
76. Erdeljić V, Francetić I, Macolić V, Bilusić M, Huić M, Merćep I, *et al.* Evaluation of justification for antibiotic use at the Internal Medicine Clinic of the Clinical Hospital in Zagreb. *Acta Médica Croata*. 2004; 58(4): 293 - 299.
77. Song J-H, *et al.* Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 Jul; 28: 1206–1211.
78. Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. [Internet]. APFID. 2011 [Acedido em 2015 Jul 27]. Disponível em http://www.ansorp.org/06_ansorp/ansorp_01.htm
79. Strauss R, Muchl R, Metz-Gercek S, Sagl M, Allerberger F, Hrabcik H, *et al.* AURES – the first Austrian report on antimicrobial resistance – perspective of the human sector. *Eurosurveillance*. 2007 Dec 13; 12(50): pii=3329.
80. Cerqueira M. The Brazilian Health Surveillance Agency - ANVISA. South Cooperation : the experience of ANVISA in the Americas, Africa and Asia. Singapura: The Brazilian Health Surveillance Agency; 2010.
81. World Health Organization. Laboratory-based surveillance of antimicrobial resistance. Chennai: World Health Organization; 2011 Mar.
82. Walia K, Ohri V, Mathai D, Antimicrobial Stewardship Programme of ICMR. Antimicrobial stewardship programme (AMSP) practices in India. *The Indian Journal*

- of Medical Research*.2015Aug; 142(2):130-138.
83. De With K, Bergner J, Bühner R, Dörje F, Gonnermann C, Haber M, *et al.* Antibiotic Use at German University Hospitals (Project INTERUNI-II). Results for Medical Intensive Care, Hematology-Oncology, and Other Medical Service Areas. *Medizinische Klinik*.2004 Jul 15; 99(7): 347-354.
 84. De With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, Hoffmann S, Steib-Bauert M, *et al.* Antibiotic use in Germany and European comparison. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*.2004 Sep 17; 129(38):1987 - 1992.
 85. Vandembroucke-Grauls C. Antimicrobial resistance in the Netherlands: a natural experiment. *Frontiers in Public Health*; 2014 Jan 24; 2(5): 1-2.
 86. Reynolds R. Antimicrobial resistance in the UK and Ireland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 64(1):. i19–i23.
 87. Grant J, Saxinger L and Patrick D. Surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial utilization in Canada. Winnipeg, Manitoba: National Collaborating Centre for Infectious Diseases; 2014 Jun.
 88. Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/ Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2010. Costa Rica: World Health Organization; 2010.
 89. WHONET Argentina. Protocolo de Trabajo. Red WHONET Argentina. Córdoba: WHONET Argentina;2014.
 90. Servicio Antimicrobianos. Departamento Bacteriología del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI). Argentina.WHONET Argentina. [Internet]. INEI. 2011 [Acedido em 2015 Jul 27]. Disponível em <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/>
 91. Bautista A, Hidalgo A. Protocolo programa EED-B-RA- 2015. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2015 Jun.
 92. Socialstyrelsen. The Microbial Threat. Progress Report on Antimicrobial Resistance. Suécia: Socialstyrelsen- The Nacional Board of Health and Welfare; 2001 Jun.
 93. Direção Geral de Saúde. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. Norma 004/2013 de 21/02/2013. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2013.
 94. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2010 [Acedido em 2015 Jul 23]. Disponível em <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>
 95. Paiva J, Pina E, Silva M, Nogueira P, Coelho A, Diniz J, *et al.* Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). Lisboa: Direção

- Geral de Saúde; 2012.
96. Silva M. Controlo de infeção em Portugal : evolução e atualidade. *Salut Scientia - Revista de Ciências da Saúde ESSCVP*. 2013 Jul 26; 5: 2-8.
 97. Ministério da Saúde. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) no Algarve. [Internet]. Administração Regional de Saúde do Algarve, I.P. [Acedido em 2015 Jul 19]. Disponível em <http://www.arsalgarve.min-saude.pt/portal/?q=node/3678>
 98. Tecno Hospital. Criados grupos de coordenação regional e local do PPCIRA. [Internet]. *Revista de Engenharia e Gestão da Saúde*. 2013 Nov 21 [Acedido em 2015 Jul 19]. Disponível em <http://www.tecnohospital.pt/scid/webTH/defaultArticleViewOne.asp?articleID=1185&categoryID=780>
 99. Kasolo F, Yahaya A, Ndiokubwayo J, Impouma B, Oxenford C, Cognat S. Guia para criar uma vigilância laboratorial para a resistência antimicrobiana. República do Congo: World Health Organization; 2013.
 100. McCarter Y, Burd E, Hall G, Zervos M. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections. *Washington Cumitech Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology*; 2009.
 101. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American Journal of Medicine*. 2002 Jul 8; 113 (1A): 5S-13S.
 102. Grabe M, Bishop M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Lobel B, *et al*. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology; 2008 Mar.
 103. Rolo F, Parada B, Moreira P. Guia de Prática Clínica. Cistite não complicada na mulher. Associação Portuguesa de Urologia; 2008.
 104. Direção Geral de Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário. Norma 015/2011 de 30/08/2015. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2015.
 105. Ramalhinho I, Gomes L, Filipe C, Cavaco A, Cabrita J. Padrão de prescrição de antibióticos no Algarve: características do doente e dispersão da terapêutica. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2015.
 106. Magalhães J. Estudo da prevalência de resistências a antibióticos de bactérias associadas a infeções urinárias no Algarve. [Dissertação] Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade do Algarve; 2013.

8. ANEXOS

ANEXO I

Instituições Nacionais/Organizações participantes no EARS-Net

INSTITUIÇÕES NACIONAIS/ORGANIZAÇÕES PARTICIPANTES DO EARS-NET

Aústria

Federal Ministry of Health
 Medical University Vienna
 Elisabethinen Hospital, Linz
www.elisabethinen.or.at

Bélgica

Scientific Institute of Public Health
www.iph.fgov.be
 University of Antwerp

Bulgária

Alexander University Hospital, Sofia
 National Center of Infectious and Parasitic Diseases

Croácia

Reference Center for Antimicrobial Resistance
 Surveillance, Ministry of Health
 Zagreb University Hospital for Infectious Diseases
 'Dr. Fran Mihaljević'

Chipre

Nicosia General Hospital

República Checa

National Institute of Public Health
www.szuo.cz
 National Reference Laboratory for Antibiotics

Dinamarca

Statens Serum Institut, Danish Study Group for
 Antimicrobial Resistance Surveillance (DANRES)
www.danmap.org

Estónia

Health Board
 East-Tallinn Central Hospital
 Tartu University Hospital

Filândia

National Institute for Health and Welfare, Finnish
 Hospital Infection Program (SIRO)
www.thl.fi/siro
 Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe)
www.finres.fi

França

Pitié-Salpêtrière Hospital
 National Institute for Public Health Surveillance
www.invs.sante.fr
 French National Observatory for the Epidemiology of
 Bacterial Resistance to Antimicrobials (ONERBA): Azay-
 Résistance, Île-de-France and Réussir networks
www.onerba.org
 National Reference Centre for Pneumococci (CNRP)

Alemanha

Robert Koch Institute
www.rki.de

Grécia

Hellenic Pasteur Institute
 National School of Public Health
 National and Kapodistrian University of Athens, Medical
 School
www.mednet.gr/whonet

Hungria

National Centre for Epidemiology
www.oek.hu

Islândia

National University Hospital of Iceland
 Centre for Health Security and Infectious Disease
 Control

Irlanda

Health Protection Surveillance Centre (HPSC)
www.hpsc.ie

Itália

National Institute of Health
www.siml.iss.it/antibiotico_resistenza.htm

Letónia

Paul Stradins Clinical University Hospital
 State Agency 'Infectology Centre of Latvia'

Lituânia

National Public Health Surveillance Laboratory
www.mvsl.lt
 Institute of Hygiene
www.hi.lt

Luxemburgo

National Health Laboratory
 Microbiology Laboratory, Luxembourg's Hospital Centre

Malta

Mater Dei Hospital, B'Kara

Holanda

National Institute for Public Health and the Environment
www.rivm.nl

Noruega

University Hospital of North Norway
 Norwegian Institute of Public Health
 St. Olav University Hospital, Trondheim

ANEXO I

Instituições Nacionais/Organizações participantes no EARS-Net (Cont.)

INSTITUIÇÕES NACIONAIS/ORGANIZAÇÕES PARTICIPANTES DO EARS-NET

Polónia

National Medicines Institute
Department of Epidemiology and Clinical Microbiology
National Reference Centre for Susceptibility Testing

Portugal

National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge
www.insarj.pt
Ministry of Health
Directorate-General of Health

Roménia

National Institute of Public Health

Eslováquia

National Reference Centre for Antimicrobial Resistance
Public Health Authority of Slovakia
Regional Public Health Authority Banska Bystrica

Eslovénia

National Institute of Public Health
University of Ljubljana

Espanha

Health Institute Carlos III
www.isciii.es
National Centre of Microbiology

Suécia

The Public Health Agency of Sweden
www.folkhalsomyndigheten.se

Reino Unido

Public Health England
www.gov.uk/government/organisations/public-health-england
Health Protection Scotland
Public Health Agency Northern Ireland

ANEXO II

Microrganismos patogênicos, espécime e combinações de antibióticos a serem comunicados ao EARS-Net.

Microrganismo	Espécime	Antibiótico
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sangue LCR	Penicilina Oxacilina Ceftriaxona Cefotaxima Eritromicina Claritromicina Azitromicina Norfloxacin Ciprofloxacina Ofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sangue	Oxacilina Meticilina Flucloxacilina Cloxacilina Dicloxacilina Cefoxitina Norfloxacin Ciprofloxacina Ofloxacina Levofloxacina Rifampicina Linezolida
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Sangue	Ampicilina Amoxicilina Gentamicina Vancomicina Teicoplanina Linezolida
<i>Escherichia coli</i>	Sangue LCR	Ampicilina Amoxicilina Gentamicina Tobramicina Amicacina Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima Ciprofloxacina Ofloxacina Levofloxacina Imipenem Meropenem

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sangue LCR	Gentamicina Tobramicina Amicacina Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima Ciprofloxacina Ofloxacina Levofloxacina Imipenem Meropenem
<i>Acinetobacter spp</i>	Sangue LCR	Ciprofloxacina Levofloxacina Gentamicina Tobramicina Imipenem Meropenem Doripenem

ANEXO III

Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos por microrganismo segundo a norma da DGS 004/2013.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilina anti-pseudomona + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefalosporinas anti-Pseudomonas	Ceftazidima Cefepima	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Carbapenemes	Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina e/ou Levofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Aminoglicosídeos	Gentamicina Tobramicina e/ou Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Polimixinas	Colistina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>

<i>Staphylococcus aureus</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Beta-lactâmico anti-estafilocócico (ou cefamicina)	Oxacilina (ou cefoxitina)	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Glicopéptidos	Vancomicina Teicoplanina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Oxazolidinonas	Linezolid	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lipopeptidos	Daptomicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lincosaminas	Clindamicina	
Macrólidos	Eritromicina	
Glicilciclina	Tigeciclina	
Fenicol	Cloranfenicol	
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	
Aminoglicosídeos	Gentamicina	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fucidianos	Ácido fusídico	
Ansamicina	Rifampicina	
Tetraciclina	Tetraciclina Minociclina	

ANEXO III

Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos por microrganismo segundo a norma da DGS 004/2013 (Cont.).

<i>Acinetobacter spp</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilina + Inibidor das beta-lactamases	Amoxicilina+Ácido clavulânico, Ampicilina-Sulbactame	NOTA: Não existe comercializado para terapêutica
Penicilina anti-pseudomona + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone, Ceftazidima Cefepima	
Carbapenemes	Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Monobactam	Aztreonam	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Aminoglicosídeos	Gentamicina Tobramicina Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	
Polimixinas	Colistina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Tetraciclina	Tetraciclina Minociclina	
<i>Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilinas	Ampicilina	
Glicopéptidos	Vancomicina Teicoplanina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Oxazolidinonas	Linezolid	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lipopeptidos	Daptomicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Gliciliclinas	Tigeciclina	
Aminoglicosídeos (alta concentração - HC)	Gentamicina HC (30) Estreptomicina HC (300)	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Tetraciclina	Doxiciclina Minociclina	
Nota: Não incluídos os carbapenems porque da susceptibilidade à Ampicilina se infere a susceptibilidade a esta categoria de antimicrobianos		

ANEXO III

Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos por microrganismo segundo a norma da DGS 004/2013 (Cont.).

Enterobacteriaceae		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilinas	Ampicilina ou Amoxicilina	
Penicilina + Inibidor das beta-lactamases	Amoxicilina-Ácido clavulânico	
Penicilina anti-pseudomonas + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração	Cefalotina Cefradina Cefaloridina ou Cefazolina Cefuroxima	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone Ceftazidima Cefepima	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefamicinas	Cefoxitina	
Carbapenemes	Ertapenemo Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Monobactam	Aztreonam	
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	
Aminoglicosídeos	Gentamicina Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i> (quando resistência à gentamicina registar e notificar obrigatoriamente a suscetibilidade à amicacina)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina e/ou Levofloxacina e/ou Ofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fenicol	Cloranfenicol	
Glicilciclinas	Tigeciclina	
Tetraciclinas	Tetraciclina Minociclina	
Polimixinas	Colistina	
Ácido fosfónico	Fosfomicina	

ANEXO III

Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos por microrganismo segundo a norma da DGS 004/2013 (Cont.).

<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Beta-lactâmicos	Penicilina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Macrólidos	Eritromicina e/ou Claritromicina e/ou Azitromicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefalosporinas de 3ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina Levofloxacina ou Moxifloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>

ANEXO IV

Formulário de registo do laboratório.

**VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS RESISTÊNCIAS AOS ANTIMICROBIANOS****REGISTO DOS LABORATÓRIOS****Dados do Laboratório:**

- Hospitalar
 Privado

Nome do Laboratório ou Hospital onde está sediado: _____

Código do Laboratório (EARS-Net, caso exista): _____

Região de Saúde: _____

Código Postal e Localidade: _____

Hospital(is) associado(s) ao Laboratório (A, B, ...)*:

Código EARS-Net	Designação	Código Postal/Localidade	Tipo de Hospital**
PT____A			
PT____B			
PT____C			
PT____D			
PT____E			
PT____F			
PT____G			

* Apenas aplicável a Laboratórios hospitalares

** Tipo de Hospital (de acordo com critérios da OMS):

1. Nível primário, hospital distrital ou de primeiro nível de referência:
 - a) Tem capacidade entre 30 e 200 camas
 - b) Tem algumas especialidades: a medicina, principalmente interna, obstetria/ginecologia, pediatria e cirurgia geral, ou só a clínica geral; serviços de laboratório limitados, de uso geral.
2. Nível secundário ou hospital de província:
 - a) Tem capacidade entre 200 a 800 camas
 - b) Altamente diferenciados por função, com 10 a 15 especialidades clínicas.
3. Nível terciário, hospital central ou regional:
 - a) Tem capacidade entre 300 e 1500 camas.
 - b) Com pessoal técnico e equipamento altamente especializado, por exemplo, cardiologia, UCI e unidades de imagem especializadas;
 - c) Serviços clínicos são altamente diferenciados por função; podem ter atividades de ensino;
4. Hospital especializado, por exemplo, militar, pediátrico, etc.

(Rubrica)

INSA-IME0_04

ANEXO IV

Formulário de registo do laboratório (Cont.).



Dados Microbiológicos:

1) Qual(is) o(s) método(s)/técnica(s) que utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

- Método de difusão em disco
 Determinação da CIM
 Automatizados. Quais? _____
 Comerciais. Quais? _____
 Outros. Quais? _____

Observações:

2) Quais as normas de interpretação que utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

- EUCAST CLSI SFM
 BSAC Outros. Quais? _____


3) O Laboratório realiza controlo de qualidade (CQ) na área da determinação da suscetibilidade aos antibióticos:

- CQ Interno. Qual(is) e qual a periodicidade? _____
 CQ Externo. Qual(is) e qual a periodicidade? _____

Assinatura (e carimbo respetivo ou do Hospital)
 (Diretor Técnico do Laboratório, ou função equivalente)

ANEXO V

Inquérito a aplicar aos laboratórios para recolha de informações pertinentes ao estabelecimento de uma possível rede de vigilância a nível regional.



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
 Faculdade de Ciências e Tecnologia - Departamento de Química e Farmácia
 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Título da Monografia: Sistemas de Vigilância da Resistência aos Antibióticos
Mestranda: Patrícia Sofia Tomé de Sousa, nº32424
Orientadora: Professora Doutora Isabel Ramalhinho
Coorientadora: Professora Doutora Maria Leonor Faleiro

FICHA DE RECOLHA DE DADOS

Dados Gerais sobre o Laboratório

Nome: _____

Direção Técnica: _____

Morada: _____

Dados Relativos à Resistência aos Antibióticos (RA)

Método de estudo da RA:

- Qual(is) o(s) método(s)/técnica(s) que se utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

Método de difusão em disco

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Automatizados. Quais? _____

Comerciais. Quais? _____

Outros. Quais? _____

- Quais as normas de interpretação que se utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

EUCAST CLSI SFM

BSAC Outros. Quais? _____

- É realizado controlo de qualidade (CQ) na área da determinação da suscetibilidade aos antibióticos:

CQ Interno.

Qual(is)? _____

Qual a periodicidade? _____

CQ Externo.

Qual(is)? _____

Qual a periodicidade? _____

Observações: _____

ANEXO V

Inquérito a aplicar aos laboratórios para recolha de informações pertinentes ao estabelecimento de uma possível rede de vigilância a nível regional (Cont.).

Método de registo da RA:

- Qual o método de registo da RA?

Folha de registo de resultados da RA disponibilizada pelo INSA em <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>

Outro. Qual? _____

- É efectuado o envio dessa informação para a entidade responsável pelo controle na área da resistência aos antibióticos a nível nacional (INSA)?

Sim. Qual a periodicidade? _____

Não. Fica apenas como registo interno do laboratório.

Observações: _____

Disponibilização de informação acerca da RA por parte do laboratório

- Possibilidade de fornecer os dados acerca da RA

- Possibilidade de fornecer informação sobre prevalência de estirpes

- Possibilidade de fornecer informação sobre prevalência da RA