



## Artigo de revisão

# O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução



Rui João Loureiro<sup>a,\*</sup>, Fátima Roque<sup>a,b</sup>, António Teixeira Rodrigues<sup>a,c</sup>,  
Maria Teresa Herdeiro<sup>a,d</sup> e Elmano Ramalheira<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciências Médicas, Instituto de Biomedicina - iBiMED, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

<sup>b</sup> Centro de Potencial e Inovação de Recursos Naturais (CPIRN) da Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior, Instituto Politécnico da Guarda (UDI/IPG), Guarda, Portugal

<sup>c</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>d</sup> CESPU, IINFACTS, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Gandra, Portugal

<sup>e</sup> Hospital Infante D. Pedro, EPE, Aveiro, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Palavras-chave:

Antibióticos  
Resistência bacteriana  
Portugal  
Bactérias

### R E S U M O

A resistência bacteriana aos antibióticos é atualmente um dos problemas de saúde pública mais relevantes a nível global, dado que apresenta consequências clínicas e económicas preocupantes, estando associada ao uso inadequado de antibióticos. Portugal é, no contexto europeu, um país com um elevado consumo de antibióticos, apesar de uma diminuição no consumo destes fármacos nos últimos anos. A resistência bacteriana tem crescido acentuadamente, sendo que as bactérias Gram-positivas mais resistentes aos antibióticos são da espécie *Staphylococcus aureus* e do género *Enterococcus*, ao passo que as bactérias Gram-negativas mais resistentes aos antibióticos são das espécies *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e da família *Enterobacteriaceae*.

© 2016 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Escola Nacional de Saúde Pública. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Use of antibiotics and bacterial resistances: Brief notes on its evolution

#### A B S T R A C T

The bacterial resistance to antibiotics is actually one of the most relevant public health problems at global level, since it presents clinical and economic worrying consequences, and is associated with the inappropriate use of antibiotics. Portugal is, in the European context, a country with high antibiotic consumption, despite a decrease in the consumption of these drugs in the last years. The bacterial resistance to antibiotics has markedly increased

#### Keywords:

Antibiotics  
Bacterial resistance  
Portugal  
Bacteria

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ruijoao@ua.pt](mailto:ruijoao@ua.pt) (R.J. Loureiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>

0870-9025/© 2016 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Escola Nacional de Saúde Pública. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

being *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* the Gram-positive bacteria more resistant to antibiotics, whereas the Gram-negative bacteria more resistant to antibiotics belong to the *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* species and the *Enterobacteriaceae* family.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Escola Nacional de Saúde Pública. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A resistência bacteriana aos antibióticos é atualmente um dos problemas de saúde pública mais relevantes, uma vez que muitas bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados deixaram de responder a esses mesmos agentes<sup>1</sup>. O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é um fenómeno natural resultante da pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos, mas que tem sofrido uma expansão muito acelerada devido à utilização inadequada destes fármacos, existindo uma correlação muito clara entre um maior consumo de antibióticos e níveis mais elevados de resistência microbiana<sup>1</sup>.

A resistência aos antibióticos é responsável por consequências clínicas<sup>1-4</sup> e económicas<sup>1,5,6</sup> graves, relacionadas com o aumento da morbidade e mortalidade<sup>1-4</sup>, devido aos atrasos na administração de tratamentos eficazes contra as infeções causadas por bactérias resistentes<sup>1</sup>. Por sua vez, a hospitalização prolongada e o uso de antibióticos diferentes dos de primeira linha aumentam também, de forma acentuada, os custos dos cuidados de saúde<sup>1</sup>, o que constitui um problema particularmente relevante, considerando os recursos finitos que sustentam os sistemas de saúde e tendo em conta a atual conjuntura de crise económica e financeira.

Tendo em conta a importância do problema da resistência microbiana e a sua crescente ameaça para a saúde pública a nível mundial, várias organizações nacionais, como a Direção-Geral de Saúde, e internacionais, como a Comissão Europeia e a Organização Mundial de Saúde, reconheceram a relevância do estudo da emergência da resistência microbiana e do desenvolvimento de sistemas de vigilância e controlo da resistência microbiana, como o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos<sup>7</sup>, a nível nacional, e o Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Microbiana («European Antimicrobial Resistance Surveillance System [EARSS]»)<sup>8</sup>, a nível europeu.

Este trabalho pretende, assim, alertar para a importância do problema da resistência microbiana na saúde pública atualmente, analisando fatores que podem influenciar o consumo de antibióticos e, conseqüentemente, o nível de resistência aos mesmos. Apresenta-se uma revisão da evolução da resistência microbiana no contexto mundial, europeu e nacional.

## Consumo de antibióticos em Portugal e na Europa

Segundo os dados divulgados no relatório «European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Surveillance Report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe,

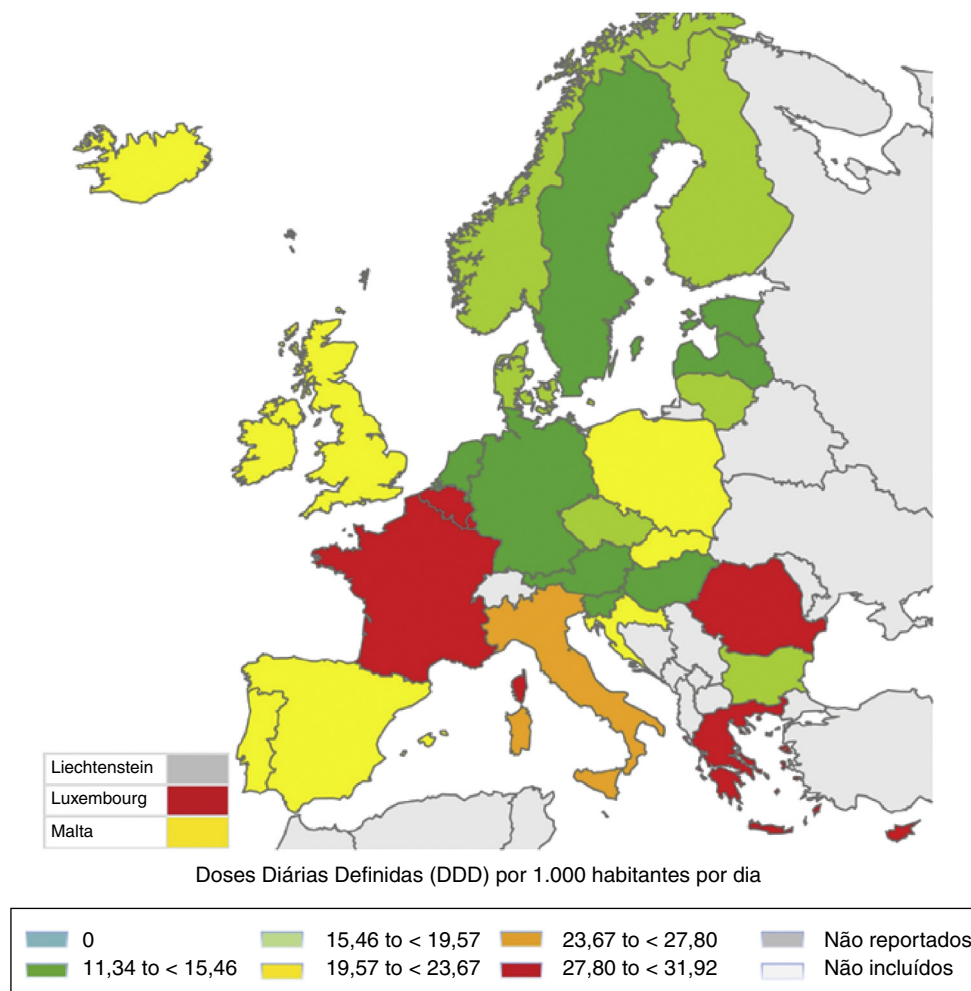
2012», existe uma grande variabilidade no consumo de antibióticos na Europa, avaliado em doses diárias definidas (DDD) / 1.000 habitantes / dia (DHD)<sup>9</sup>. O país com maior consumo de antibióticos, a Grécia (31,9 DHD), apresenta um valor em DHD cerca de 3 vezes superior ao país com menor consumo, a Holanda (11,3 DHD). Observa-se também que o maior nível de consumo de antibióticos ocorre nos países do sul da Europa, comparativamente com os países do norte da Europa (fig. 1)<sup>9</sup>.

Considerando a utilização relativa dos diferentes grupos de antibióticos, verifica-se que as penicilinas constituem o grupo mais utilizado na comunidade em todos os países, variando o seu uso de 30% (Alemanha) a 67% (Eslovénia). Por sua vez, o uso de cefalosporinas varia de 0,2% (Dinamarca) a 23,5% (Malta), o uso de tetraciclina de menos de 1,9% (Itália) a 24,4% (Suécia), o uso de macrólidos-lincosamidas-streptograminas (MLS) de 4,4% (Suécia) a 24,5% (Eslováquia) e o uso das quinolonas de 2,1% (Reino Unido) a 13,9% (Hungria) do uso total de antibióticos em ambulatório<sup>9</sup>.

Têm sido apontadas inúmeras razões para explicar as diferenças no consumo de antibióticos entre os países europeus, destacando-se a incidência de infeções adquiridas na comunidade e os fatores que podem levar a diferenças nessa incidência, determinantes culturais e sociais, organização das estruturas prestadoras de cuidados de saúde, os recursos humanos e financeiros disponíveis e a sua utilização, o conhecimento acerca dos antibióticos, o mercado farmacêutico e as práticas de regulamentação existentes<sup>10</sup>.

Segundo dados do relatório «ECDC Surveillance Report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012», verifica-se que no período entre 2002-2012 a taxa do consumo de antibióticos em Portugal apresentou uma tendência de decréscimo de 26,5 DHD para 22,7 DHD, sendo que, apesar desta redução na utilização de antibióticos, Portugal continuou a apresentar um consumo elevado relativamente a outros países europeus, sendo superior à média dos valores de consumo (20,4 DHD) dos países que integram o projeto «Vigilância Europeia do Consumo de Antimicrobianos» («European Surveillance of Antimicrobial Consumption» [ESAC])<sup>9</sup>.

Tendo em conta a utilização dos diferentes grupos de antibióticos em Portugal, verifica-se que, segundo dados do relatório «ECDC Surveillance Report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012», as penicilinas constituem o grupo de antibióticos mais utilizado (12,4 DHD), seguindo-se o grupo dos MLS (3,2 DHD), sendo que os grupos menos utilizados são as tetraciclina (1,1 DHD) e a associação de sulfonamidas e trimetoprim (0,5 DHD)<sup>9</sup>. Estes dados estão de acordo com dados de outros países europeus, particularmente de países do sul da Europa<sup>9</sup>. É de notar que, entre 2000-2012, se verificou uma diminuição do consumo nos grupos das cefalosporinas, quinolonas e macrólidos,



**Figura 1 – Consumo de antibióticos em ambulatório em 30 países europeus, em 2012, em doses diárias definidas/1.000 habitantes/dia.**

**Fonte: ECDC Surveillance Report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012<sup>9</sup>.**

enquanto ocorreu um aumento do consumo no grupo das penicilinas, o grupo mais utilizado e que constitui, frequentemente, a primeira linha de tratamento para muitas infecções bacterianas<sup>9,11</sup>.

### **Uso inadequado de antibióticos e a sua relação com o aparecimento de resistências**

O uso inadequado dos antibióticos, particularmente a sua utilização excessiva, tem sido considerado um dos fatores que mais contribui para o problema da resistência microbiana<sup>2,12-15</sup>, constituindo um sério problema de saúde pública global, dado que tem aumentado a frequência de doenças infecciosas estabelecidas e emergentes em consequência da ineficácia dos antibióticos<sup>16</sup>. Dessa forma, verifica-se que os países do norte da Europa, que apresentam um menor consumo de antibióticos, são também os países onde o nível de resistência é menor, verificando-se o oposto nos países do sul da Europa, incluindo Portugal<sup>12</sup>. Com efeito, o consumo inadequado de antibióticos tem custos elevados para a sociedade e consequências nefastas para a saúde, como a

diminuição da eficácia dos tratamentos, o prolongamento das doenças, o crescimento do número de hospitalizações<sup>14,17</sup> e o aumento da morbidade e mortalidade<sup>2,14,16,17</sup>.

Têm sido apontados vários fatores que podem levar à prescrição inadequada de antibióticos, destacando-se a incerteza no diagnóstico<sup>14,18-20</sup>, a pressão exercida sobre os médicos por parte dos doentes e/ou seus familiares, e a existência de muitas consultas por dia, o que dificulta a precisão do diagnóstico e da terapêutica e aumenta a prescrição de antibióticos pelos médicos<sup>14,18,21</sup>. Para além disso, existem níveis elevados de não adesão à terapêutica por parte dos doentes, em que os doentes tomam doses diferentes ou por períodos diferentes do que o prescrito<sup>16</sup>, a par de um nível elevado de automedicação, em que os doentes utilizam frequentemente antibióticos de tratamentos anteriores ou obtidos na farmácia sem prescrição médica<sup>14,16,22-26</sup>. A prática de automedicação entre a população resulta de características culturais, crenças e conhecimentos sobre os antibióticos, o que pode ser constatado quando se observa que grande parte da população desconhece que os antibióticos apenas atuam nas infecções bacterianas, consumindo antibióticos para tratar infecções virais comuns como a gripe<sup>14,23,27</sup>.

É ainda importante salientar que uma proporção considerável do uso inadequado de antibióticos, que tem também um importante papel na emergência e disseminação da resistência bacteriana aos antibióticos, é devida ao uso de antibióticos em atividades como a veterinária, a zootecnia e a pecuária, verificando-se que aproximadamente 50% da totalidade dos agentes antimicrobianos consumidos na União Europeia não são utilizados em humanos<sup>28</sup>. Efetivamente, verifica-se que, em países onde o antibiótico avoparcina, semelhante à vancomicina, foi usado na produção animal, ocorreu um aumento do nível de *Enterococcus* resistentes à vancomicina na flora intestinal dos animais de consumo tratados com avoparcina, assim como na flora fecal de humanos saudáveis e de animais domésticos<sup>28,29</sup>. Posteriormente, verificou-se uma diminuição do nível de resistências após a abolição do uso da avoparcina na produção animal pela União Europeia<sup>28,30</sup>. Dessa forma, a transmissão horizontal de genes de resistência através de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposões e integrões, entre diferentes espécies e gêneros bacterianos, patogênicos e não patogênicos, assim como a transmissão subsequente dessas bactérias entre vários hospedeiros e reservatórios ambientais, parece desempenhar um papel importante na emergência e disseminação da resistência bacteriana aos antibióticos<sup>28,31</sup>.

## Evolução da resistência microbiana a nível mundial

Desde a introdução da utilização dos antibióticos que o nível de resistência microbiana tem crescido progressivamente, tendo aumentado acentuadamente nos últimos 15 anos<sup>13</sup>. Os 4 principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos são: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico (ex: destruição dos agentes  $\beta$ -lactâmicos pelas enzimas  $\beta$ -lactamases); a prevenção da acumulação intracelular do antibiótico através da redução da permeabilidade celular ao antibiótico (ex: resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*] ao imipenem) ou da existência de bombas de efluxo dos antibióticos das células bacterianas (ex: resistência da família das enterobacteriáceas às tetraciclinas); as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos (ex: resistência intrínseca das bactérias do género *Enterococcus* às cefalosporinas), e a produção de moléculas alvo alternativas que não são inibidas pelo antibiótico, enquanto se continua a produzir as moléculas alvo originais, contornando desse modo a inibição induzida pelo antibiótico (ex: resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] à metilicina)<sup>32,33</sup>.

Considerando a evolução da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram-positivas, verifica-se que a espécie *S. aureus*<sup>13,34</sup> e o género *Enterococcus* são as bactérias Gram-positivas que apresentam maiores problemas de resistência aos antibióticos<sup>13</sup>.

Relativamente à espécie *S. aureus*, é de salientar que as primeiras estirpes produtoras de penicilinas e que eram também resistentes aos outros antibióticos usualmente disponíveis causaram problemas clínicos consideráveis na década de 50, que levaram à introdução da metilicina e de outras penicilinas semissintéticas, resultando numa redução

acentuada dessas estirpes<sup>13</sup>. No entanto, pouco tempo depois da introdução da metilicina em 1960, foram isoladas amostras de *S. aureus* resistentes à metilicina (MRSA) no Reino Unido, o que marcou o aparecimento das estirpes de *S. aureus* resistentes à metilicina («methicillin-resistant *S. aureus*»)<sup>34-36</sup>, que posteriormente se disseminaram a nível mundial<sup>13,34,35,37</sup>.

A informação da prevalência de MRSA em inúmeros países revela uma grande variação, desde cerca de 1,0% em países como a Holanda até níveis de 25,0-50,0% em muitos países do continente americano, na Austrália e em alguns países do sul da Europa<sup>13,35,37</sup>.

Relativamente às bactérias do género *Enterococcus*, verifica-se que, apesar de apresentarem normalmente uma baixa virulência, estas bactérias podem causar infeções em doentes imunodeprimidos, particularmente naqueles que estiveram submetidos a tratamentos com antibióticos<sup>13</sup>. O aparecimento de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina em 1986, no Reino Unido, precedeu o aparecimento nos Estados Unidos e, depois, noutras regiões do mundo, de bactérias do género *Enterococcus* altamente resistentes e causadoras de infeções difíceis de tratar<sup>13,37,38</sup>. Nos Estados Unidos verificou-se o aparecimento de surtos causados por vários clones, em que existe um elevado número de portadores assintomáticos e de doentes infetados provenientes da comunidade admitidos nos hospitais, pelo que um controlo de infeções eficaz é bastante difícil<sup>13,39,40</sup>.

Considerando a evolução da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram-negativas, verifica-se que o mais importante mecanismo de resistência aos antibióticos nestas bactérias é a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases<sup>34</sup>. Relativamente à família das enterobacteriáceas, é de referir que, após a introdução da ampicilina na década de 1960, a resistência aos agentes  $\beta$ -lactâmicos tornou-se um importante problema clínico, devido à transferência por plasmídeos de genes de resistência codificando  $\beta$ -lactamases de serina temoniera (TEM) e «sulfhydryl variable» (SHV)<sup>13</sup>.

Nos anos 80, após a introdução das cefalosporinas de terceira geração, foram reportados genes TEM e SHV mutados, que se disseminaram principalmente entre o género *Klebsiella* spp e a espécie *Escherichia coli* (*E. coli*), o que marcou a emergência das estirpes produtoras de  $\beta$ -lactamases de largo espectro (ESBL – «extended spectrum  $\beta$ -lactamases»), que se definem por serem capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira geração e monobactams<sup>13,34,41</sup>.

Posteriormente, surgiu uma nova família de  $\beta$ -lactamases, designada como enzimas «cefotaximases Munich» (CTX-M), que se disseminou por todos os continentes<sup>13,42</sup>. Na Europa, verificaram-se na última década (2000-2010) alterações consideráveis nos tipos de ESBL com maior prevalência, com as estirpes produtoras de CTX-M a tornarem-se dominantes, particularmente as de CTX-M-15, dominantes no Reino Unido e em França, e as de CTX-M-14, frequentes em Espanha<sup>13,34</sup>. É de salientar que o aumento do uso de carbapenemos no tratamento de infeções por enterobacteriáceas multirresistentes tem levado ao aumento da disseminação da resistência a estes agentes<sup>13,34</sup>, a qual é mediada pela transferência de enzimas carbapenemases (que destroem os carbapenemos), particularmente das famílias imipenemases (IMP) e «Verona integron-encoded metallo- $\beta$  lactamases» (VIM), através de plasmídeos<sup>13,34,37,43</sup>.



Existem ainda outras bactérias Gram-negativas associadas a problemas de resistência aos antibióticos, tais como as pertencentes aos géneros *Pseudomonas* (principalmente a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*]) e *Acinetobacter* (particularmente a espécie *Acinetobacter baumannii* [*A. baumannii*])<sup>13,34,37</sup>. As bactérias da espécie *P. aeruginosa* e da espécie *A. baumannii* são bactérias ambientais altamente disseminadas, que causam problemas significativos em doentes imunodeprimidos e em doentes internados em unidades de cuidados intensivos hospitalares, onde existem reservatórios destas bactérias<sup>13,44,45</sup>.

As bactérias *P. aeruginosa* apresentam resistência à maioria dos agentes  $\beta$ -lactâmicos e às fluoroquinolonas, o que fez com que os carbapenemos fossem usados crescentemente para o tratamento de infeções por *Pseudomonas*, levando à disseminação da resistência destas bactérias mediada pelas carbapenemases dos tipos VIM e IMP por todo o mundo<sup>13,34</sup>.

As bactérias do género *Acinetobacter* produzem uma grande variedade de  $\beta$ -lactamases e apresentam um largo espectro de mecanismos intrínsecos de resistência, pelo que algumas estirpes são resistentes a todos os antibióticos conhecidos, exceto à colistina<sup>13,37</sup>.

## Evolução da resistência microbiana em Portugal e o seu enquadramento no contexto europeu

Considerando a evolução da resistência microbiana em Portugal, observa-se que, à semelhança do que acontece a nível mundial, as bactérias patogénicas mais resistentes aos antibióticos em Portugal são: MRSA, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) resistentes à penicilina, enterobactérias produtoras de ESBL ou de carbapenemases, e *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenemos<sup>46</sup>.

A **tabela 1** apresenta dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças relativos aos perfis de resistência microbiana em Portugal, nos anos de 2003-2013<sup>47</sup>.

Relativamente ao nível de resistência à metilina da espécie *S. aureus*, observa-se que este aumentou entre 2003-2013 (de 45,0 para 47,0%), embora tendo descido em 2013 face ao nível superior a 50% verificado nos anos anteriores, o que constituiu um nível de resistência que compromete seriamente o uso das penicilinas para o tratamento de infeções por *S. aureus*, particularmente tendo em conta que Portugal é o terceiro país da Europa com um nível de resistência mais elevado<sup>47</sup>. Este fenómeno foi observado em 2005 por Amorim et al.<sup>48</sup>, num estudo sobre o perfil de resistência desta bactéria à metilina num hospital português, onde se verificou um nível de resistência de 55%.

Considerando o nível de resistência à vancomicina das bactérias do género *Enterococcus* (particularmente da espécie *Enterococcus faecium*), verifica-se que este diminuiu para aproximadamente metade (de 47,0 para 22,0% das amostras isoladas) no período compreendido entre 2003-2013, sendo que, ainda assim, Portugal apresenta um valor bastante superior ao valor do conjunto dos países europeus (8,9%), sendo um dos países europeus com maior nível de resistência destas bactérias à vancomicina<sup>47</sup>.

Relativamente à taxa de resistência à penicilina da espécie *S. pneumoniae*, observa-se que esta diminuiu entre 2003-2013, apresentando um valor relativamente baixo (7,6% em 2013) e inferior ao valor do conjunto dos países europeus (13,6%), existindo alguns países europeus com valores bastante superiores (ex: Espanha [27,6%] e França [22,4%])<sup>47</sup>. Em 2007, Correa et al.<sup>49</sup> realizaram um estudo num hospital em Espanha, onde verificaram uma taxa de resistência de 17,9%, valor superior ao apresentado por Portugal e ao apresentado pelo conjunto dos países europeus.

Considerando o nível de resistência da espécie *E. coli* a antibióticos habitualmente usados, observa-se que este aumentou no período entre 2003-2013, sendo que o valor de resistência às cefalosporinas de terceira geração em 2013 (14,9%) é superior ao valor do conjunto dos países europeus (12,6%), existindo, porém, muitos países europeus com valores superiores de resistência a estes agentes (ex: Bulgária [39,6%] e Itália [26,2%]), causada em grande parte pela produção de ESBL<sup>47</sup>. Picozzi et al. realizaram um estudo entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010 em hospitais de Milão, em Itália, onde observaram um nível de *E. coli* produtoras de ESBL superior aos valores verificados em Portugal e no conjunto dos países europeus<sup>50</sup>.

Em relação à espécie *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), verifica-se que, no período entre 2005-2013, ocorreu um grande aumento da resistência desta bactéria a antibióticos habitualmente usados como os aminoglicosídeos (de <1,0 para 30,3% do total das amostras isoladas), apesar de existirem vários países europeus (ex: Polónia [58,4%] e Eslováquia [64,0%]) com valores mais elevados em 2013, e as fluoroquinolonas (de <1,0 para 35,7% do total das amostras isoladas), existindo, no entanto, muitos países europeus (ex: Grécia [67,6%] e Polónia [70,1%]) com valores mais elevados em 2013<sup>47</sup>. Neonakis et al.<sup>51</sup> realizaram um estudo num hospital universitário da Grécia, em 2008, em que observaram um nível de resistência da *K. pneumoniae* às fluoroquinolonas de 64%, o que corrobora o elevado nível de resistência desta espécie às fluoroquinolonas na Grécia.

Considerando o nível de resistência aos antibióticos da espécie *P. aeruginosa*, verifica-se que ocorreu uma diminuição do nível de resistência na maioria das classes de antibióticos habitualmente usadas entre 2006-2013, apesar dessa diminuição ter sido pouco acentuada (ex: resistência aos carbapenemos desceu de 21,0 para 20,6%), sendo que o valor da resistência aos carbapenemos era, em 2013, superior ao valor do conjunto dos países europeus (17,6%), apesar de existirem países europeus com valores mais elevados (ex: Grécia [49,3%] e Itália [25,9%])<sup>47</sup>.

É importante salientar que os dados divulgados no relatório «SURVEILLANCE REPORT: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2013» referem-se exclusivamente a isolados provenientes de bacteriemias e de infeções no líquido cefalorraquidiano, excluindo todos os outros isolados provenientes de outras infeções comuns, como as infeções respiratórias ou urinárias, pelo que estes resultados apresentam uma importante limitação.

Relativamente ao nível de resistência na espécie *A. baumannii*, dados da Direção-Geral de Saúde relativos às unidades de cuidados intensivos hospitalares<sup>11</sup> revelam que este apresentou uma tendência de crescimento entre 2006-2009, atingindo

**Tabela 1 – Proporções (em %) de amostras isoladas das bactérias mais frequentes não-suscetíveis às diferentes classes de antibióticos em Portugal**

Agente patogénico por classe antimicrobiana/anos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Streptococcus pneumoniae</i>											
Penicilina RI	20	27	17	17	16	18	18	15	10	8	8
Macrólidos R	-	20	19	21	23	22	22	22	15	19	21
<i>Staphylococcus aureus</i>											
Oxacilina/meticilina R	45	46	47	48	48	53	49	53	55	54	47
<i>Escherichia coli</i>											
Aminopenicilinas R	53	58	58	59	59	58	58	56	57	59	59
Aminoglicosídeos R	9	13	12	12	12	14	11	12	16	16	16
Fluoroquinolonas R	26	27	29	28	30	29	28	27	27	30	32
Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> geração R	7	8	12	10	10	10	9	10	11	14	15
Carbapenemos R	-	-	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>											
Aminopenicilinas R	4	5	<1	2	4	4	7	17	24	12	8
Gentamicina R	34	29	38	41	41	43	34	39	30	43	37
Vancomicina R	3	6	5	5	4	4	4	2	4	3	3
<i>Enterococcus faecium</i>											
Aminopenicilinas R	88	83	92	76	93	86	91	91	81	94	90
Gentamicina R	55	66	68	53	49	28	49	53	38	58	36
Vancomicina R	47	42	34	26	29	24	23	23	20	23	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>											
Aminoglicosídeos R	-	-	<1	13	11	19	20	27	32	32	30
Fluoroquinolonas R	-	-	<1	20	18	22	28	31	36	36	36
Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> geração R	-	-	-	21	17	26	28	28	35	39	37
Carbapenemos R	-	-	-	-	<1	<1	<1	1	<1	<1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>											
Piperacilina R	-	-	-	15	14	17	17	18	19	20	24
Ceftazidima R	-	-	-	19	16	16	13	12	15	15	15
Carbapenemos R	-	-	-	21	15	18	16	16	20	20	21
Aminoglicosídeos R	-	-	-	17	16	11	12	14	15	15	14
Fluoroquinolonas R	-	-	-	21	19	23	21	20	26	26	24

valores muito elevados de resistência às fluoroquinolonas (89,2%) e aos carbapenemos (90,0%). Nos últimos anos, verificou-se o aparecimento de um clone epidémico de *A. baumannii* em Portugal, o «sequence type 118» (ST 118), que produz carbapenemases do tipo oxacilinases – 23 (OXA-23), tendo-se disseminado por vários hospitais e estando a substituir os clones, até então, mais frequentes em Portugal; o «sequence type 92» (ST 92), produtor de carbapenemases do tipo OXA-23 e o «sequence type 98» (ST 98), produtor de carbapenemases do tipo oxacilinases – 24 (OXA-24)<sup>52,53</sup>.

## Conclusões

A resistência bacteriana aos antibióticos é um dos problemas de saúde pública mais graves atualmente, estando associada ao uso inadequado de antibióticos. Portugal é, no contexto europeu, um país com um consumo de antibióticos elevado, apesar de se verificar uma diminuição em anos recentes, pelo que é importante tomar medidas no sentido de reduzir o consumo destes medicamentos. Em Portugal, verificou-se um aumento da resistência aos antibióticos nas bactérias *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, enquanto as bactérias do género *Enterococcus* apresentam uma diminuição da resistência. É, assim, necessário adotar estratégias que

minimizem a resistência nas espécies em que esta apresenta um nível elevado, ou em que houve um aumento da resistência em anos recentes, tais como o uso adequado de antibióticos no tratamento de infeções causadas por essas espécies<sup>13</sup> e um melhor controlo de infeções hospitalares<sup>13,54</sup>. Os dados publicados sobre resistências bacterianas são dados recolhidos exclusivamente em meio hospitalar, não tendo sido encontrados dados de resistências recolhidos em cuidados primários. Apesar de considerarmos que as infeções causadas por estirpes resistentes em meio ambulatório são, não raras vezes, tratadas em meio hospitalar, parece-nos ser fundamental a recolha de dados de resistência bacteriana nos cuidados primários. Desse modo, poderia ser elaborado um mapa microbiológico das resistências em ambulatório a ser, subsequentemente, divulgado pelos profissionais de saúde e população. Além disso, a promoção da comunicação e do fluxo de informação entre os cuidados primários e os cuidados diferenciados poderá melhorar as medidas de combate ao problema de saúde pública que as resistências bacterianas representam.

Uma outra medida a tomar, com vista a prevenir a emergência e disseminação das resistências bacterianas, é restringir o consumo de antibióticos na prática veterinária e na produção animal, atividades responsáveis pelo consumo inadequado de muitos antibióticos e pela seleção de estirpes

resistentes que depois se transmitem para outros animais e para os humanos.

## Financiamento

Projeto financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) (PTDC/SAU-ESA/105530/2008), Ministério da Educação e Ciência e co-financiado pelo FEDER através do POFC-COMPETE. iB.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao iBiMED (UID/BIM/04501/2013).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Containing antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO; 2005. (WHO Policy Perspectives on Medicines; 10).
- Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:450-9.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: An important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 4:S131-8.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
- Kopp BJ, Nix DE, Armstrong EP. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1377-82.
- Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, Griffiths RI, Anstrom KJ, Kaye KS, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:175-83.
- Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral de Saúde. Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos. Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde. Lisboa: Direção-Geral de Saúde; 2009. [citado 8 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010. [citado 18 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC surveillance report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014. [citado 8 Ago 2015]. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/>.
- Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:401-7.
- Observatório Português de Sistemas de Saúde. Relatório de Primavera 2011: da depressão da crise para a governação prospetiva da saúde. Lisboa: OPSS; 2011.
- Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:278-82.
- Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 1:i1-9.
- Ramalhinho I, Cabrita J, Ribeiro M, Vieira I. Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000-2007). Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2010.
- Steinke D, Davey P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: A critical review of bias and confounding in published studies. *Clin Infect Dis.* 2001;33:S193-205.
- World Health Organization. The World Medicines Situation 2011: Rational use of antibiotics. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
- Rosignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: Analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1099-106.
- Vazquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vazquez MJ, Eiros JM. Geographic variability in prescribing antibiotics in the pediatric population of Castille and Leon during 2001-2005. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19:342-8.
- Yague A. Variability in the prescription of antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:78-84.
- Davy T, Dick PT, Munk P. Self-reported prescribing of antibiotics for children with undifferentiated acute respiratory tract infections with cough. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:457-62.
- Teixeira-Rodrigues A, Roque F, Falcao A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: A systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:203-12.
- Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaijer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:152-6.
- Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: The impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1172-9.
- Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:698-701.
- Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:452-9.
- Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Lopez-Duran A, Figueiras A, Herdeiro MT. Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: A qualitative study in Portugal. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:417-24.
- Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: A comparative European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1234-43.
- Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:327-35.
- Van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *N Engl J Med.* 1997;337:1558-9.
- Cogliani C, Goossens H, Greko C. Restricting antimicrobial use in food animals: Lessons from Europe: Banning nonessential antibiotic uses in food animals is intended to reduce pools of resistance genes. *Microbe.* 2011;6:274-9.
- Ohmae K, Yonezawa S, Terakado N. R plasmid with carbadox resistance from *Escherichia coli* of porcine origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19:86-90.

32. Hawkey PM. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*. 1998;317:657-60.
33. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Diagnostic microbiology*. 12<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2007.
34. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64 Suppl 1:i3-10.
35. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*. 2006;368:874-85.
36. Duckworth GJ, Lothian JL, Williams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Report of an outbreak in a London teaching hospital. *J Hosp Infect*. 1988;11:1-15.
37. Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 1:S2-9.
38. Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect*. 1989;103:173-81.
39. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med*. 1995;123:250-9.
40. Camins BC, Farley MM, Jernigan JJ, Ray SM, Steinberg JP, Blumberg HM. A population-based investigation of invasive vancomycin-resistant *Enterococcus* infection in metropolitan Atlanta, Georgia, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:983-91.
41. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1697-704.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Stockholm: ECDC; 2013 (EARS-Net).
43. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:570-3.
44. Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2001;39:228-34.
45. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:148-65.
46. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos. Lisboa: DGS. Ministério da Saúde; 2009.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014. [citado 6 Ago 2015]. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/>.
48. Amorim ML, Faria NA, Oliveira DC, Vasconcelos C, Cabeda JC, Mendes AC, et al. Changes in the clonal nature and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with spread of the EMRSA-15 clone in a tertiary care Portuguese hospital. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2881-8.
49. Correa AM, Sanz JC, de las Cuevas C, Guiu A, Domingo D, Alarcón T, et al. Pneumococcal bacteremia in adult patients at a hospital in Madrid: Serotypes and susceptibility. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25:155-60.
50. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Macchi A, Dinang E, Paola G, et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann*. 2013;5:25-9.
51. Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H, Baritaki S, Georgiladakis A, Maraki S, et al. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a university hospital in Greece: Ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin. *Chemotherapy*. 2010;56:448-52.
52. Grosso F, Quinteira S, Peixe L. Understanding the dynamics of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* lineages within Portugal. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1275-9.
53. Manageiro V, Jones-Dias D, Ferreira E, Louro D, Canica M. Genetic diversity and clonal evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Portugal and the dissemination of ST118. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:398-403.
54. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: Risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:254-60.