

Marilyn Marques de Sousa

Resistência aos antibióticos na Europa

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Gabriela Jorge Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Marilyn Marques de Sousa

Resistência aos antibióticos na Europa

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Gabriela Jorge Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marilyn Marques de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010150833, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 10 de Julho de 2015.

(Marilyn Marques de Sousa)

A Tutora

Gabriela Jorge de Silva

(Doutora Gabriela Jorge Silva)

A Aluna

Marilyn Marques de Sousa

(Marilyn Marques de Sousa)

Índice

Abreviatura.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
A resistência aos antibióticos na Europa	10
<i>Enterobacteriaceae</i>	10
<i>Escherichia coli</i>	10
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
<i>Acinetobacter spp.</i>	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	16
Conclusão.....	22
Bibliografia	24

Abreviatura

DGRTD – Directorate-General for Research and Innovation (Direção Geral de Investigação e Inovação)

EARS-NET – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana)

EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System (Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Antimicrobiana)

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças)

EEA – European Economic Area (Área Económica Europeia)

EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

EU – European Union

FDA – Food and Drug Administration

MRSA – Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* metilina-resistente)

MSSA – Meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* metilina-sensível)

NIAID – National Institute of Allergies and Infectious Diseases (Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas)

NIH – National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde)

UE – União Europeia

Resumo

Os antibióticos têm sido provavelmente os fármacos mais usados que se revelaram mais eficazes, permitindo o controlo de diversas doenças infecciosas, que durante séculos foram uma causa comum de morte. No entanto, nas últimas décadas ocorreu o aparecimento e rápida disseminação de bactérias patogénicas resistentes a antibióticos, tornando-se um problema de saúde pública a nível mundial. O uso inapropriado de antibióticos, assim como a consequente poluição ambiental, acelerou o aparecimento e disseminação destes microorganismos resistentes. O aumento de trocas comerciais a nível global e de viagens têm favorecido a disseminação de bactérias resistentes entre países e continentes. Na Europa, a resistência a antibióticos é muito variável dependendo do tipo de bactéria, do grupo antimicrobiano e da região geográfica. No geral, os países do norte da Europa apresentam taxas mais baixas de resistência, enquanto os países do sul e do este da Europa apresentam taxas de resistência elevadas. As tendências mais preocupantes na Europa relacionam-se com a ocorrência de resistência em bactérias Gram-negativas, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* e bactérias Gram-positivas, nomeadamente *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. O uso inadequado de antimicrobianos tem impulsionado o aparecimento e a seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos. O uso adequado de antimicrobianos, usados apenas se necessário e de acordo com as melhores práticas, é essencial para reduzir e prevenir o aumento da multirresistência microbiana. A utilização de agentes antimicrobianos na medicina humana está diretamente ligada à prudência como os doentes e prescritores usam os antibióticos. Promover o uso apropriado e prudente de agentes antimicrobianos é o fator determinante para inverter o aumento das taxas de resistências. Por outro lado, para combater estas bactérias resistentes são necessárias novas terapias antibacterianas, e antecipa-se que esta necessidade vai continuar a crescer no futuro, devido ao aparecimento de novas bactérias resistentes. Os países da UE/EEA estão a implementar ações para controlar a resistência antimicrobiana na comunidade através do uso racional de antimicrobianos, incluindo campanhas de sensibilização sobre o uso de antibióticos.

Abstract

Antibiotics have probably been the most widely used drugs and the more effective, allowing the control of several infectious diseases, which for centuries were a common cause of death. However, in recent decades, the appearance and rapid spread of pathogenic bacteria resistant to antibiotics occurs, making it a public health problem worldwide. The inappropriate use of antibiotics, as well as the resulting environmental pollution, accelerated the emergence and spread of these resistant microorganisms. The increase in the global commercial trading and travelling has favored the spread of resistant bacteria between countries and continents. In Europe, the resistance to antibiotics is highly variable depending on the type of bacterium, the antimicrobial group and geographic region. In general, northern European countries have lower rates of resistance, while the countries of the south and east of Europe have high rates of resistance. The most worrying trends in Europe were related to the occurrence of resistance in Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* and Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. The inappropriate use of antimicrobials has driven the appearance and selection of drug-resistant bacteria. The appropriate use of antimicrobials, used appropriately and in accordance with the best practices, is essential to reduce and prevent the increase of microbial multidrug resistance. The prudent use of antimicrobial agents in human medicine is directly linked to how patients and prescribers use antibiotics. Promoting the appropriate or prudent use of agents is the determining factor to reverse the growing resistance rates. On the other hand, to fight these resistant bacteria, antibacterial new therapies are necessary, and it is anticipated that the need will continue to grow in the future due to the appearance of new resistant bacteria that still cannot be predicted. The EU/EEA are implementing actions to control antimicrobial resistance in the community through the rational use of antimicrobials, including awareness campaigns on the prudent use of antibiotics.

Introdução

Desde a sua descoberta, os antibióticos têm sido provavelmente os fármacos mais usados e os que se revelaram mais eficazes. Os antibióticos têm sido essenciais no tratamento de muitas infeções bacterianas em humanos e animais (1,2). Estes permitiram o controlo de diversas doenças infecciosas, que durante séculos marcaram a história da humanidade como sendo uma causa comum de morte (3,4). De facto, na altura da sua introdução em 1940, os antibióticos eram extremamente eficazes na eliminação de bactérias patogénicas (3). Para além do tratamento de doenças infecciosas (como a pneumonia e a tuberculose) os antibióticos são vitais na redução do risco de complicações em intervenções médicas complexas tais como cirurgias, transplante de órgãos, quimioterapia e nos cuidados de bebés prematuros (1).

No entanto, nas últimas décadas ocorreu o aparecimento e rápida disseminação de bactérias patogénicas resistentes a antibióticos, tornando-se um problema de saúde pública a nível mundial (2-4). Na Europa, este fenómeno tem levado a um aumento dos custos dos cuidados de saúde, de falhas nos tratamentos e de aumento da morbilidade e da mortalidade. Análises realizadas pelo Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) determinaram que infeções causadas por bactérias resistentes são responsáveis por cerca de 25000 mortes anualmente na Europa (5).

Esta resistência é um fenómeno natural mas que pode ser amplificado por diversos fatores. Em termos de escala evolucionária, o aparecimento súbito de bactérias patogénicas resistentes a múltiplos antibióticos é um evento muito recente. Estas já existiam antes do uso de antibióticos, no entanto, o grande aumento surgiu após a produção e introdução em larga escala de antibióticos em diversas atividades humanas. O uso inapropriado de antibióticos na medicina clínica humana e veterinária, ou para fins não terapêuticos (em agricultura, na aquacultura, entre outros), assim como a consequente poluição ambiental, acelerou o aparecimento e disseminação destes microorganismos resistentes (1,3). O aumento de trocas comerciais a nível global e de viagens têm favorecido a disseminação de bactérias resistentes entre países e continentes (1). Viajantes podem transmitir bactérias resistentes que podem ter sido adquiridas nos países de origem. A transmissão entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento é presumivelmente nos dois sentidos, no entanto é raramente identificada em países em desenvolvimento devido a vigilância inadequada (4).

Vários estudos têm sido dedicados à determinação dos mecanismos que levam as bactérias a adquirirem resistência aos antibióticos tais como a ocorrência de mutações ou a transferência horizontal de genes de resistência entre bactérias, mesmo taxonomicamente distantes (para revisão ver 2,3).

Na Europa, a resistência a antibióticos é muito variável dependendo do tipo de bactéria, do grupo antimicrobiano e da região geográfica, existindo diferenças evidentes de norte para sul e de oeste para este. No geral, os países do norte da Europa apresentam taxas mais baixas de resistência, enquanto os países do sul e do este da Europa apresentam taxas de resistência elevadas (5).

A resistência aos antibióticos na Europa

O Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (EARSS), uma rede que envolve mais de 1400 hospitais de 31 países da Europa, é a fonte preferencial de dados sobre a frequência de bactérias multirresistentes porque inclui dados de vigilância em curso sobre a resistência a antibióticos de bactérias responsáveis por infecções invasivas (6).

Em 2013, as tendências mais preocupantes na Europa relacionavam-se com a ocorrência de resistência em bactérias Gram-negativas, nomeadamente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*, não esquecendo, no entanto, as bactérias Gram-positivas, tal como o *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (5).

Enterobacteriaceae

Escherichia coli e *Klebsiella pneumoniae* são bactérias pertencentes à família das *Enterobacteriaceae*, que representam a causa da maior parte das infeções por bactérias Gram-negativas adquiridas nos hospitais e na comunidade. Estas apresentam frequentemente resistência aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, carbapenemos e cefalosporinas. Muitos estudos têm sido realizados para determinar a incidência de desenvolvimento de resistência a antibióticos em *E. coli* e *K. pneumoniae* (7).

Escherichia coli

E. coli é uma bactéria clinicamente significativa porque é a espécie mais encontrada em amostras clínicas e é responsável por uma grande parte das doenças infecciosas humanas (8). Esta bactéria é uma das causas mais frequentes de infeções urinárias comunitárias e hospitalares, está associada com peritonite espontânea e pós-cirúrgicas e é uma das principais causas de meningite neonatal. *E. coli* evoluiu durante as últimas décadas em termos de resistência microbiana. A disseminação mundial desta bactéria com diversos fenótipos de resistência faz com que seja necessário usar uma ampla gama de antimicrobianos para tratar as infeções causadas por esta (8). O aumento da resistência de *E. coli* aos antibióticos de largo espectro, tais como as cefalosporinas de terceira geração, é de grande preocupação, e reflete uma perda contínua da eficácia no tratamento de infeções por *E. coli* (5). Em 2012, em média 11,9% das colónias de *E. coli* isoladas na União Europeia/Área Económica Europeia (UE/EEA) eram resistentes a cefalosporinas de terceira geração, enquanto que, as percentagens nacionais nos países estudados variaram entre os 4,4% na Suécia e 38,1% na

Bulgária (Figura 1). Entre 2009 e 2012, a percentagem da média ponderada da população da UE/EEA aumentou significativamente, bem como as percentagens de bactérias resistentes isoladas para 19 de 27 países. As percentagens de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração variaram entre 70,5% e 100%, dependendo do país inquirido. A resistência combinada aumentou significativamente em 14 dos 27 países que forneceram dados. Apenas um país (Lituânia) relatou uma tendência decrescente (9). A resistência de *E. coli* a carbapenemos continua a ser pouco comum, com percentagens de resistência inferiores a 0,1% relatada pela maioria dos países. Contudo, a monitorização desta resistência deve ser vigiada de perto pois tem vindo a aumentar, principalmente nos países situados no sul e no sudeste da Europa. Esses países também são os que, comparativamente, relataram taxas altas de resistência da *K. pneumoniae* aos carbapenemos (5).

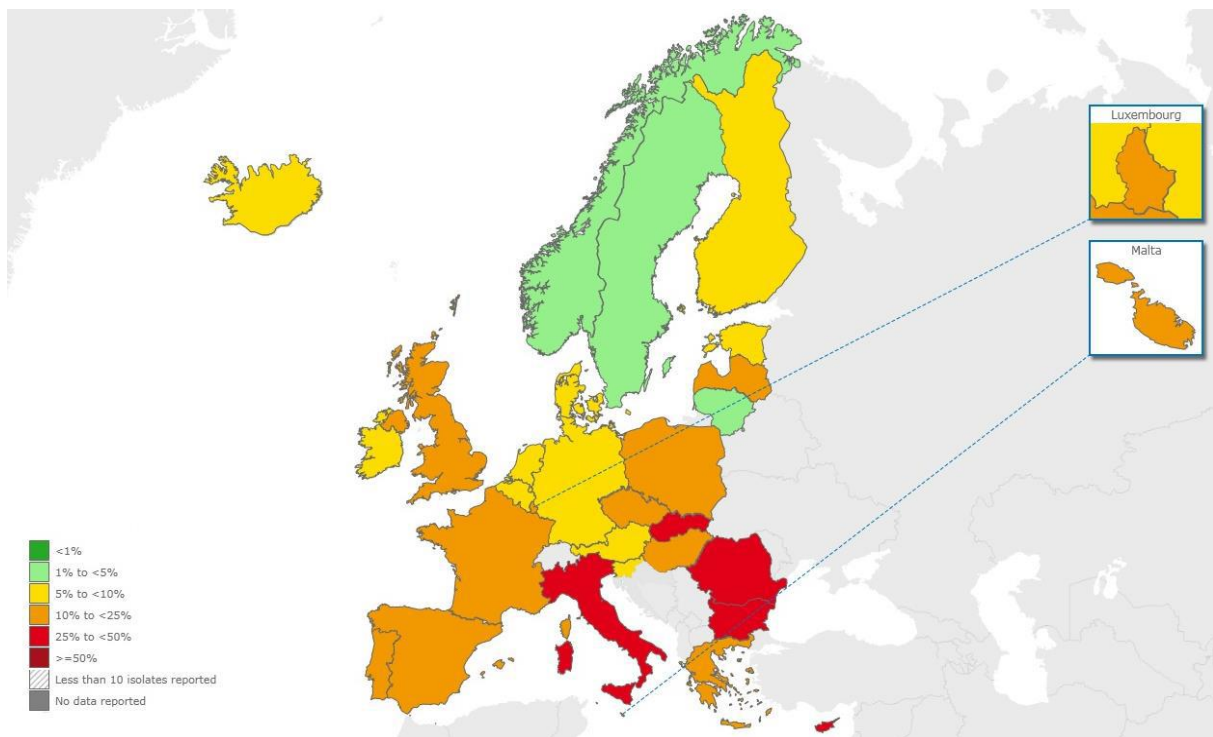


Figura 1. Percentagem de isolados de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração na UE/EEA em 2012 (9).

Klebsiela pneumoniae

K. pneumoniae é uma das principais causas de infeções adquiridas a nível mundial, particularmente a nível hospitalar. Os locais mais comuns de infeção são o trato urinário,

respiratório e a corrente sanguínea, e são infecções frequentemente graves, principalmente quando afetam pacientes imunodeprimidos e recém-nascidos em unidades de cuidados intensivos (10). Organismos como *K. pneumoniae* podem disseminar-se rapidamente entre pacientes colonizados ou infetados e/ou através das mãos do pessoal hospitalar, podendo levar a surtos nosocomiais (5). Estas bactérias são resistentes a vários agentes antimicrobianos e geralmente, reconhecidas por serem uma das principais fontes de genes de resistência antimicrobiana, que se podem disseminar para outros agentes patogênicos Gram-negativos (10).

A resistência antimicrobiana da *K. pneumoniae* continua a aumentar, tanto para a resistência aos principais grupos antimicrobianos tais como fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos, bem como para a resistência combinada dos três grupos antimicrobianos. Segundo relatórios de 2013, mais de um terço de *K. pneumoniae* isoladas eram resistentes a pelo menos um desses grupos antimicrobianos. Entre as bactérias isoladas resistentes, o fenótipo mais comum foi a resistência combinada aos três grupos. Dados da Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (EARS-NET) documentaram que desde 2005 tem vindo a aumentar progressivamente a percentagem de resistência aos carbapenemos em *K. pneumoniae* em muitos países. Embora para a maioria dos países a resistência a carbapenemos permaneça em níveis relativamente baixos, o aumento contínuo na população da UE/EEA é um motivo de grande preocupação, e indica que a resistência a carbapenemos é uma ameaça à saúde e segurança dos pacientes na Europa (5). *K. pneumoniae* ganhou notoriedade, em grande parte, devido à resistência aos antimicrobianos de "último recurso", tais como as cefalosporinas de terceira geração e carbapenemos, que tem diminuído significativamente, ou em alguns casos excluído por completo, as opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *K. pneumoniae* multirresistente (10). Para a maioria dos países, as percentagens de resistência combinada às fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos eram geralmente mais elevadas para *K. pneumoniae* do que para *E. coli*. No entanto, para os países (Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia) que comunicaram menores percentagens de resistência combinada em *K. pneumoniae* a relação inverteu-se, com maiores percentagens de resistência para *E. coli*. O motivo para esta evidência pode ser atribuído às diferenças na distribuição de clones multirresistentes na Europa (5). A percentagem média da população da UE/EEA para a resistência combinada às cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, foi de 18,2% em 2012, com percentagens nacionais que variaram entre 0% (Islândia) e 59,9% (Grécia) (Figura

2). Verificou-se haver tendências crescentes de resistência combinada em 11 dos 26 países, enquanto que só a Dinamarca registou uma tendência decrescente (9).

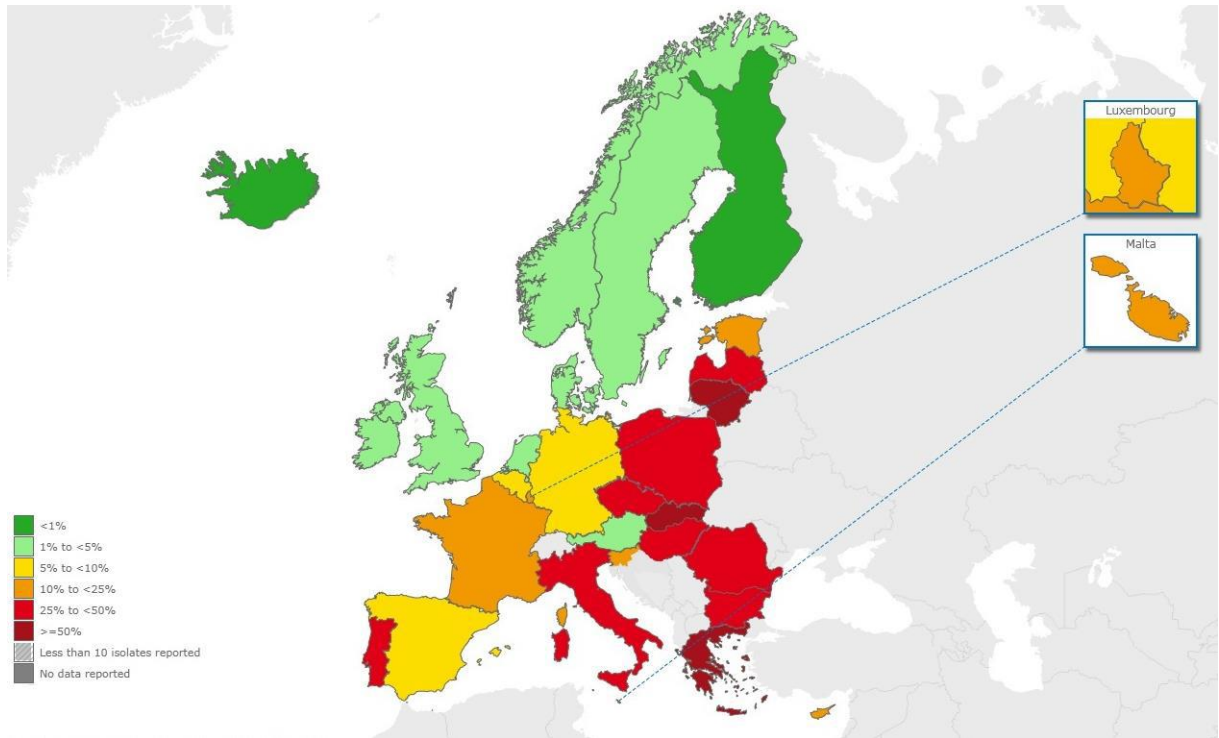


Figura 2. Percentagem de isolados *Klebsiella pneumoniae*, com resistência combinada a cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos na EU/EEA em 2012 (9).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo não fermentador, omnipresente em ambientes aquáticos na natureza, que tem exigências nutricionais mínimas que contribuem para a sua ampla capacidade de adaptação e distribuição ecológica. Esta é uma das bactérias patogénicas nosocomiais mais importantes que causam infeções no trato respiratório, no sangue, no trato urinário, ouvidos, pele, tecidos moles, olhos, sistema nervoso central, coração, ossos, trato gastrointestinal e articulações (11). As infeções são mais graves quando associadas com estados de imunossupressão principalmente diabetes, fibrose cística, carcinomas, e também no caso de queimaduras e feridas. Os principais fatores de risco são hospitalizações prolongadas, uso de ventilação mecânica, exposição à terapia antimicrobiana inadequada e estados imunocomprometidos (12). Uma vez que tolera uma enorme variedade de condições físicas, tem uma alta capacidade de adaptação para sobreviver em ambientes diferentes, quer na natureza quer em ambientes hospitalares e equipamentos,

como ventiladores mecânicos, sistemas intravenosos, cateteres urinários ou diálise, “pacemakers”, endoscópios, podendo estes ser potenciais reservatórios de contaminação (11). Por causa da sua ubiquidade, da sua enorme versatilidade intrínseca e tolerância a muitos detergentes, desinfetantes e compostos antimicrobianos, é difícil controlar *P. aeruginosa* em hospitais e ambientes institucionais (5). *P. aeruginosa* é intrinsecamente resistente à maioria dos agentes antimicrobianos, devido à sua capacidade seletiva para prevenir a penetração de várias moléculas na sua membrana externa. Este organismo utiliza mecanismos de resistência distintos para praticamente todos os antibióticos disponíveis (12). Os grupos de antimicrobianos que permanecem ativos incluem algumas fluoroquinolonas (por exemplo, ciprofloxacina e levofloxacina), aminoglicosídeos (por exemplo, gentamicina, tobramicina e ampicacina), alguns beta-lactâmicos (piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime, imipenem, doripenem e meropenem) e polimixinas (polimixina B e colistina). A resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* é comum na Europa. Alguns dados referem resistências acima dos 10% para todos os grupos de antimicrobianos sob vigilância (5). Como os carbapenemos são a arma antimicrobiana mais potente contra *P. aeruginosa* multirresistentes, esta bactéria desenvolveu resistência até mesmo contra este grupo de medicamentos. Dentro dos carbapenemos, o imipenem e o meropenem adquiriram maior acesso terapêutico em muitos centros médicos. No entanto, esta bactéria já adquiriu resistência até mesmo a estes antibióticos disponíveis (12). A resistência a carbapenemos é comum, com uma média ponderada de 17,6% para a população da UE/EEA, e estimativas nacionais que variam entre 2,9% e 60,5%. A resistência combinada na *P. aeruginosa* é comum: 14,3% das bactérias isoladas foram resistentes a pelo menos três grupos de antimicrobianos e 4,6% foram resistentes a cinco grupos (5). Nos últimos anos tem-se verificado uma diminuição significativa da resistência às fluoroquinolonas na população europeia. Vários estudos têm mostrado que o uso reduzido de fluoroquinolonas tem um impacto positivo sobre as tendências de resistência de *P. aeruginosa* em doentes hospitalizados. É de notar que a resistência a fluoroquinolonas em *E. coli* e *K. pneumoniae* relatado pelo EARS-NET não demonstrou a mesma evolução positiva nos últimos anos (5).

Acinetobacter spp.

O género *Acinetobacter* possui um grande número de espécies que pode ser dividido entre o grupo *Acinetobacter baumannii* (consistindo na *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*) e o grupo não-*Acinetobacter baumannii* (consistindo num grande número de espécies ambientais

com baixa patogenicidade). A identificação correta de *Acinetobacter spp.* ao nível da espécie é um desafio, e geralmente só é possível com métodos genotípicos. *A. baumannii* é de longe o grupo clinicamente mais importante deste género (5). *Acinetobacter spp.* são bactérias Gram-negativas, estritamente aeróbicas, não exigentes. Reconhecidas como uma das bactérias patogénicas mais problemáticas devido ao aparecimento de multirresistências, *A. baumannii* tem sido responsável por uma proporção significativa das infeções em todo o mundo, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica, local da cirurgia, infeções do trato urinário e septicemia (13). O grupo *A. baumannii* tem um número limitado de fatores de virulência, razão pela qual as infeções causadas por esta bactéria são mais prováveis de ocorrer em indivíduos criticamente doentes ou imunodebilitados. Os riscos de adquirir uma infeção por *A. baumannii* multirresistente estão associados à ventilação mecânica prolongada, internamentos hospitalares, à exposição a pacientes infetados ou colonizados, com aumento da frequência de intervenções cirúrgicas, com o aumento da gravidade da doença subjacente e com o uso de agentes antibacterianos de largo espetro, especialmente cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e carbapenemos (5). Para além da sua resistência intrínseca a certos antibióticos, estirpes de *A. baumannii* têm adquirido uma grande variedade de mutações que conferem resistência a antibióticos, localizadas quer no cromossoma quer nos plasmídeos (13). Embora os carbapenemos sejam os antibióticos maioritariamente usados para estas infeções por *A. baumannii*, a resistência a este antimicrobiano tem vindo a aumentar e a ser um problema sério em muitos hospitais (14). Existem grandes variações na resistência antimicrobiana da *Acinetobacter spp.* isolada na Europa. As resistências são geralmente mais elevadas nos países do sul da Europa do que no norte. As resistências aos carbapenemos são comuns, e na maioria dos casos, combinadas com resistência às fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Para a Croácia, Grécia e Roménia, as percentagens de resistência estão acima de 80% para alguns dos grupos sob vigilância antimicrobianos (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos), e a resistência a esses três grupos de antimicrobianos combinados variou entre 74% a 86% (Figura 3). Muitos outros países relataram percentagens de resistência bem acima dos 50%. Este é um problema de saúde pública, pois não só limita severamente as opções para o tratamento do paciente, mas também constitui um desafio no controlo de infeção (5).

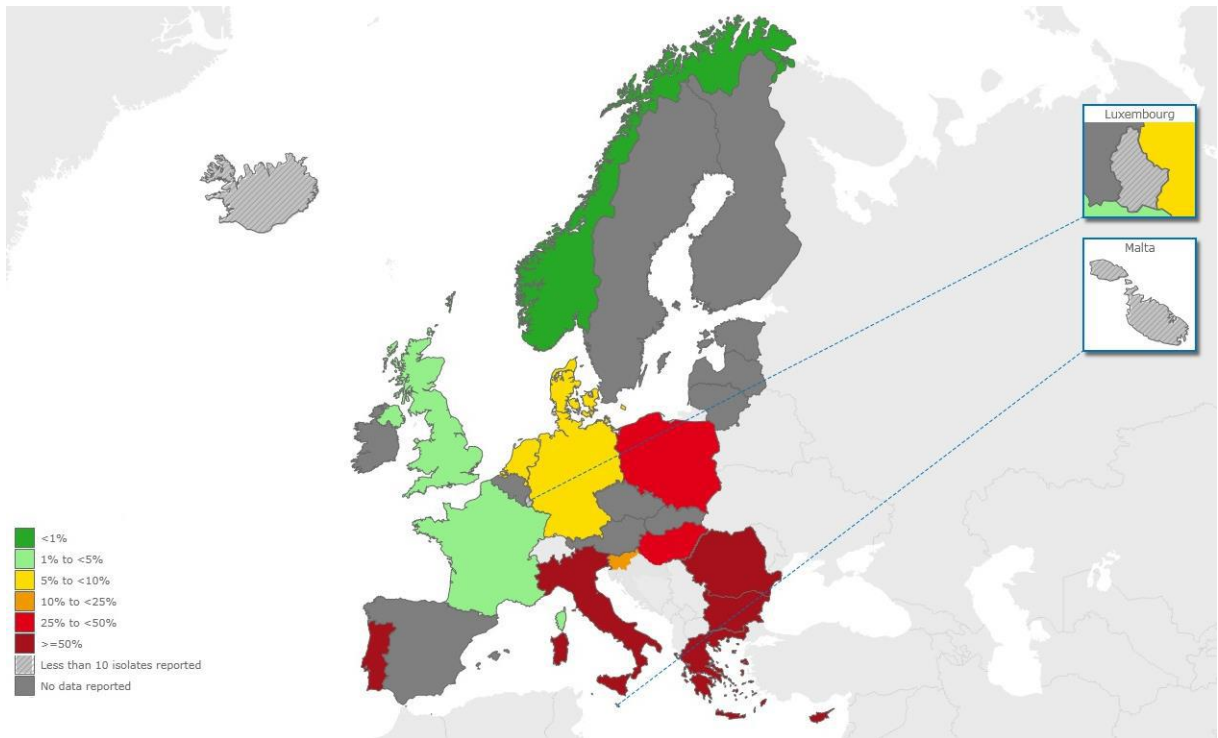


Figura 3. Percentagem de isolados de *Acinetobacter spp* com resistência a carbapenemos na UE/EEA em 2012 (9).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva que coloniza a pele e mucosas de cerca de 30% dos seres humanos saudáveis. No entanto, *S. aureus* é um patógeno oportunista e pode causar infeções graves (5). *S. aureus* meticilina-resistente (Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) é uma das principais causas de infeções associadas aos cuidados de saúde em todo o mundo (15). MRSA é considerado como um agente patogénico importante tanto em ambientes hospitalares como em ambientes comunitários. O MRSA é endémico em muitos hospitais causando uma elevada mortalidade e uma elevada carga económica em comparação com os isolados meticilina-susceptíveis (Meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) (16). MRSA associada aos cuidados de saúde na Europa pertence a cinco linhagens clonais que têm padrões geográficos distintos de ocorrência, enquanto as populações de MSSA são altamente diversificadas, compostas por muitas linhagens que foram amplamente divulgadas. Uma alta incidência de MRSA aumenta o encargo clínico e económico global em hospitais, resultando em internamentos prolongados e maior mortalidade, principalmente devido a um atraso no início do tratamento adequado e da menor eficácia de regimes de tratamento alternativos (5). Além disso, a prevalência crescente da resistência a múltiplos antibióticos, incluindo resistência à vancomicina enfatiza a importância de medidas de controlo de infeção. Há variações consideráveis na prevalência

de MRSA de acordo com a área geográfica e as taxas podem chegar a mais de 50% em algumas regiões do mundo. A maioria das estirpes de MRSA pertence a algumas linhagens pandémicas distintas (15). As estirpes de MRSA são resistentes a quase todos os antibióticos beta-lactâmicos. As estirpes de MRSA não só são resistentes a beta-lactâmicos, mas também muitas vezes mostram resistência a uma vasta gama de outras classes de antibióticos (16). O declínio do MRSA foi menos pronunciada nos últimos anos, em comparação com o observado durante a primeira década do século XXI, mas a tendência para a frequência de isolamento de MRSA diminuir permanece em nove dos 30 países (5). Apesar desta evolução positiva, MRSA continua a ser uma prioridade de saúde pública na Europa. A média ponderada permanece em 18% na população da UE/EEA, e sete dos 30 países forneceram dados, relatando percentagens de MRSA acima de 25%, principalmente no Sul e Leste da Europa (Figura 4) (5,9). A fim de continuar a reduzir a disseminação da MRSA na Europa, estratégias abrangentes dirigidos a todos os sectores da saúde (unidades de cuidados intensos, de longo prazo e de cuidados de ambulatório) continuam a ser essenciais (5).

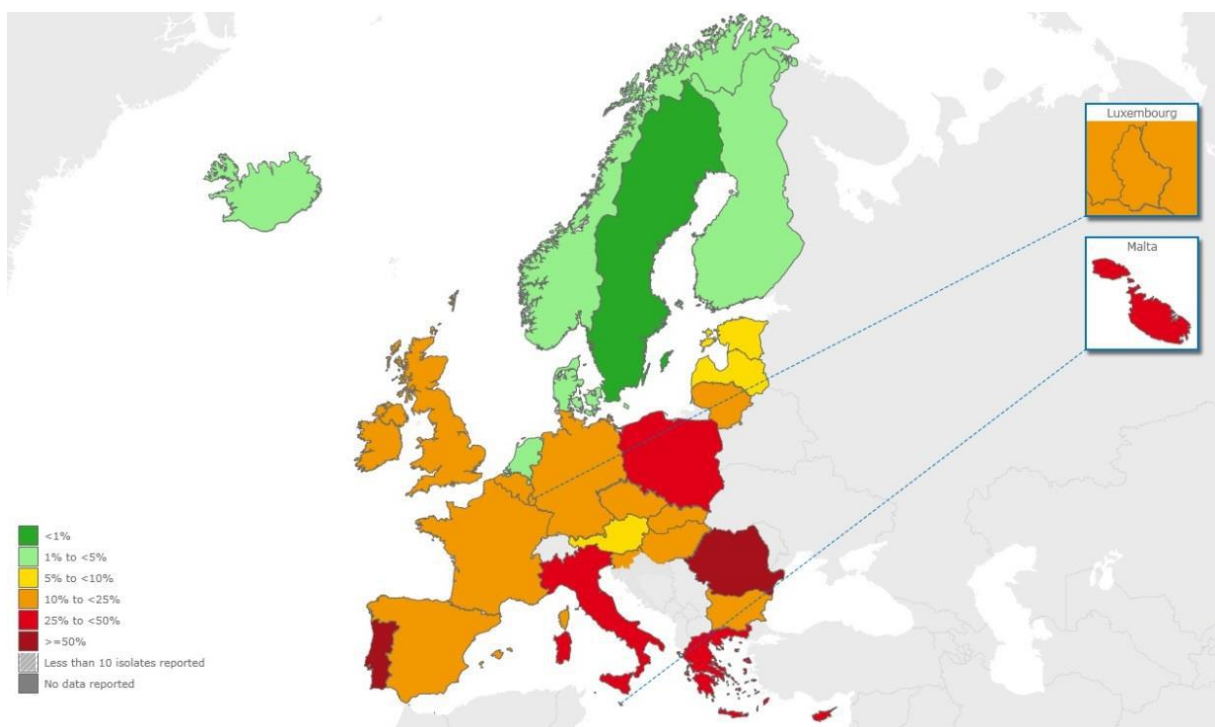


Figura 4. Percentagem de isolados de *Staphylococcus aureus* com resistência a meticilina (MRSA), na UE/EEA em 2012 (9).

Uso adequado de antibióticos na medicina

A utilização extensiva de antibióticos tem levado ao desenvolvimento de resistências aos mesmos, o que ameaça alterar a capacidade destes fármacos de salvar vidas. Quando um antimicrobiano é usado, a pressão seletiva exercida pelo fármaco favorece o crescimento de organismos que são resistentes à ação deste fármaco. A resistência antimicrobiana não é um fenómeno novo, no entanto, a intensidade do problema e a velocidade com que novos fenótipos de resistência surgiram, aumenta a importância desta questão para a saúde pública. Como consequência, 70 anos apenas após a sua introdução, estamos perante a possibilidade de um futuro sem antibióticos eficazes para algumas infeções, um futuro onde nas cirurgias e tratamentos, como quimioterapia, transplante de órgãos, poderá ser cada vez mais difícil prevenir a ocorrência de infeções (17).

O conhecimento epidemiológico das infeções e do padrão de suscetibilidade dos agentes causais tem uma importância cada vez maior no tratamento empírico inicial das infeções. Este conhecimento possibilita a escolha de um antimicrobiano de primeira linha mais adequado, orientando desta forma a terapêutica empírica inicial, evitando o uso desnecessário de antimicrobianos e consequente aumento de estirpes resistentes. O aumento de bactérias multirresistentes representa um desafio no tratamento de infeções, necessitando, portanto de revisões e análises periódicas (18).

Embora as ações tomadas até agora estejam a ir na direção certa, estas não conseguiram conter a ameaça crescente da resistência antimicrobiana. Um reforço substancial das atuais medidas em vigor, juntamente com um novo conjunto de medidas rigorosas são, portanto, necessárias a fim de reduzir a pressão de utilização de antimicrobianos e poder impedir a propagação da resistência e preservar a capacidade de combater infeções microbianas. Para ter sucesso, é necessária uma abordagem holística. A resistência antimicrobiana é um grande problema social europeu e mundial, envolvendo diversos setores, por exemplo, medicina, medicina veterinária, zootecnia, agricultura, ambiente e comércio. Ela não pode ser combatida com sucesso através de esforços sectoriais e isolados. Os alimentos e o contacto direto com animais podem servir como um veículo para a transmissão de bactérias multirresistentes de animais para humanos, enfatizando a relação entre a medicina humana e veterinária, e a cadeia alimentar. O facto da resistência às bactérias se poder espalhar de país para país, quando pessoas e animais viajam ou quando alimentos, rações e outros possíveis

veículos de bactérias multirresistentes são comercializados entre países, salienta a necessidade de esforços coordenados através das fronteiras (1).

O uso adequado de antimicrobianos é essencial para reduzir e prevenir o aumento da multirresistência microbiana. Os antimicrobianos só devem ser usados se necessário e de acordo com as melhores práticas. A utilização de agentes antimicrobianos na medicina humana está diretamente ligada à maneira como os doentes e prescritores usam os antibióticos. O uso inadequado desses agentes (por exemplo, tomando antibióticos por razões erradas ou incorretamente) está a impulsionar o aparecimento e a seleção de bactérias resistentes aos medicamentos. Promover o uso apropriado de agentes antimicrobianos é o fator determinante para inverter o aumento das taxas de resistências. As recomendações de 2002, relativamente à utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana estabelecem ações específicas a serem implementadas pelos Estados Membros da União Europeia com vista a conter a resistência antimicrobiana, como por exemplo, a criação de sistemas de vigilância, a implementação de medidas de controlo, tais como o acesso a antibióticos somente através de receita médica, promoção da educação e programas de formação, etc. Apesar dos relatórios publicados em 2005 e 2010 revelarem progressos importantes na aplicação da presente recomendação, ainda existem inúmeras áreas onde apenas foram atingidas melhorias limitadas (1).

A criação de um sistema de monitorização da resistência bacteriana tem sido um passo importante na deteção da resistência, ajudando na seleção da terapia empírica local mais eficaz e permitindo a implementação de medidas de prevenção (18).

Desenvolvimento de Novos Antibióticos

O lançamento de cada novo antibiótico tem sido seguido de resistência nas bactérias-alvo. Portanto, existe uma necessidade constante de desenvolver novos agentes para acompanhar a aquisição de resistência entre as bactérias patogênicas (6). Existem múltiplos fatores científicos, regulatórios e econômicos que se acredita terem contribuído para o declínio do desenvolvimento de novos antibióticos. No entanto, são necessárias novas terapias antibacterianas, e antecipa-se que a necessidade vai continuar a crescer no futuro, devido ao aparecimento de novas bactérias resistentes que ainda não se podem prever (17).

Durante quatro décadas (desde a década de 1940 até a década de 1970) a indústria farmacêutica produziu um fluxo constante de novos antibióticos, incluindo vários com novos mecanismos de ação que limitaram os problemas causados pela resistência bacteriana a agentes anteriores. Desde então, apenas três antibióticos sistemicamente administrados (quinupristindalfopristin, linezolid e daptomicina), incluindo dois de novas classes (oxazolidinonas e lipopéptidos) têm sido comercializados na UE para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas multirresistentes. Os outros antibióticos sistemicamente administrados que chegaram ao mercado da UE durante este período pertencem a classes de antibióticos existentes e não são eficazes contra a maioria dos organismos já resistentes a outros agentes na mesma classe. Enquanto isso, a multirresistência nas bactérias Gram-negativas tem vindo a aumentar. Por conseguinte, existe uma preocupação especial em relação à escassez de novos agentes com atividade contra bactérias Gram-negativas que tenham atingido o mercado na última década. Aqueles que têm sido comercializados não mostram eficácia contra as bactérias Gram-negativas com resistência à maioria ou todos os antimicrobianos beta-lactâmicos (6). Este relatório publicado em 2009 (6), destaca a diferença entre os problemas crescentes relacionados com bactérias multirresistentes na UE e a necessidade de desenvolver novos antimicrobianos para atender às necessidades médicas. Na ausência de novos agentes antimicrobianos eficazes, há um risco de que se desenvolvam infecções e não haja capacidade de as tratar de forma eficaz. Desenvolver novos antibióticos eficazes e seguros é cada vez mais caro e difícil. Restrições à utilização de antibióticos impedem o investimento e os preços não recompensam a utilidade. A maioria dos antibióticos é administrada por curtos períodos de tempo e os genéricos têm tomado uma parte crescente do mercado dos antibióticos. Há uma necessidade urgente de aumentar a investigação, o desenvolvimento e um novo modelo

de negócios para os antibióticos (1). As agências governamentais de ambos os lados do Atlântico reconhecem a necessidade crítica de novos fármacos para o tratamento de infecções resistentes aos antimicrobianos, e estão a trabalhar para promover a investigação e desenvolvimento antibacteriano e para facilitar a aprovação de novos medicamentos através de uma variedade de mecanismos. Por exemplo, tanto o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infeciosas (NIAID), um dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) americano, e a Direcção-Geral de Investigação e Inovação (DGRTD) da Comissão Europeia emitiram propostas focadas no desenvolvimento de vacinas, medicamentos e testes de diagnóstico rápido para bactérias resistentes. Além disso, NIAID/NIH oferece uma ampla gama de serviços pré-clínicos e clínicos destinados a preencher as lacunas no desenvolvimento de fármacos e diminuir o risco económico de desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos. Tanto no Food and Drug Administration (FDA) americano como na Agência Europeia de Medicamentos (EMA), tem havido um esforço considerável para o desenvolvimento de recomendações atualizadas para projetos de ensaios clínicos mais adequados para a avaliação de antibacterianos. Vários desses documentos de orientação foram publicados recentemente e outros estão em desenvolvimento. A vacinação representa uma das melhores ferramentas que existe para controlar a propagação de doenças infecciosas e os seus fatores de resistência associados. Novas vacinas para bactérias com perfis de resistência ameaçadoras (por exemplo *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *P. aeruginosa*) poderiam ajudar a conter o aparecimento e propagação de resistência destas bactérias patogénicas (17).

Conclusão

Na Europa, tendências muito preocupantes estão relacionadas com a ocorrência de resistência em bactérias Gram-negativas, tal como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*. No entanto, a resistência em bactérias Gram-positivas, tal como *S. aureus* não pode ser esquecida.

Nas últimas décadas houve um declínio na produção de novos agentes antibacterianos que entraram no mercado. Num cenário de desenvolvimento contínuo da resistência antimicrobiana e um número insuficiente de novas opções, o problema da resistência antimicrobiana tornou-se mais pronunciado, e é por isso importante responder à atual situação e preparar-se para o futuro. Simultaneamente ao seu papel central na medicina humana, os agentes antimicrobianos têm sido utilizados extensivamente desde a sua descoberta em animais domésticos para o tratamento, controlo e prevenção de doenças em animais, bem como para fins de produção. Como resultado à exposição continuada a antimicrobianos, a prevalência de bactérias resistentes é relativamente alta. O desenvolvimento de novos fármacos por si só não é suficiente para tratar o problema da resistência crescente. As bactérias vão sempre encontrar uma maneira de escapar às ações prejudiciais de novos fármacos, é portanto, essencial preservar a eficácia dos fármacos existentes. Para reduzir a pressão seletiva que leva ao desenvolvimento de resistência é fundamental promover a utilização adequada de agentes antimicrobianos, maximizar o efeito terapêutico e minimizar o desenvolvimento da resistência antimicrobiana, tanto na medicina humana e como na medicina veterinária.

Os países da UE/EEA estão cada vez mais a implementar ações para controlar a resistência antimicrobiana na comunidade através do uso racional de antimicrobianos, incluindo campanhas de sensibilização sobre o uso prudente de antibióticos. Para a avaliação do efeito destas campanhas nacionais, são essenciais dados de consumo de antimicrobianos fiáveis e comparáveis. De acordo com observações feitas em anos anteriores, o consumo de antibióticos para uso sistémico em 2012 variaram amplamente entre os países da UE/EEA, com uma diferença de 2,8 vezes entre o país com o maior consumo e o país com o menor consumo. Tais diferenças podem refletir as diferenças políticas e culturais dos países (9).

A vacinação representa uma das melhores ferramentas existente para controlar a propagação de doenças infecciosas e os seus fatores de resistência associados. Além disso, o desenvolvimento de diagnóstico laboratorial rápido tem o potencial de permitir a

identificação eficiente e célere dos patogéneos e perfil de suscetibilidade, podendo instituir-se uma rápida terapia antimicrobiana .

Bibliografia

1. DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH & CONSUMERS - Communication from the Commission to the European Parliament and the Council, Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Bruxelas, 2011. (Acedido a 21 de março de 2015). Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf
2. LIN, J., NISHINO, K., ROBERTS, M., TOMASKY, M., AMINOV, R., ZHANG, L.,- Mechanisms of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*. 6 (2015) 1-3.
3. AMINOV, R., - The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental microbiology*. 11(2009) 2970-2988.
4. MORGAN, D., OKEKE, I., LAXMINARAYAN, R., PERENCEVICH, E., WEISENBERG, S., - Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 11 (2011) 692-701.
5. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Estocolmo: ECDC, 2014. (Acedido a 21 março de 2015). Disponível na Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
6. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, EUROPEAN MEDICINES AGENCY- The bacterial challenge: time to react. Estocolmo, ECDC, EMA, 2009. (Acedido a 21 de março de 2015). Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
7. NOYAL, J., BHANUPRIYA, B., DEEPAK, S., BELGODE, H., - Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in

- Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 9 (2015) 8-12.
8. IBRAHIM, M., BILAL, N., HAMID, M., - Comparison of Phenotypic Characteristics and Antimicrobial Resistance Patterns of Clinical *Escherichia coli* Collected From Two Unrelated Geographical Areas. *Global Journal of Health Science*. 6 (2014) 126-135.
 9. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL- Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Estocolmo: ECDC, 2015. (Acedido a 17 de maio de 2015). Disponível na Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
 10. CHUNG THE, H., KARKEY, A., THANHI, D., BOINETT, C., CAIN, A., ELLINGTON, M., BAKER, K., DONGOL, S., THOMPSON, C., HARRIS, S., JOMBART, T., PHUONGI, T., HOANGI, N., THANHI, T., SHRETHA, S., JOSHI, S., BASNYAT, B., THWAITESI, G., THOMSON, N., RABAAI, M., BAKER, S., - A high-resolution genomic analysis of multidrug resistant hospital outbreaks of *Klebsiella pneumoniae*. *EMBO Molecular Medicine*. 7 (2015) 227-239.
 11. HEMATI, S., AZIZI - JALILIAN, F., PAKZADI, I., TAHERIKALANI, M., MALEKI, A., KARIMI, S., MONJEZEI, A., MAHDAVI, Z., FADAVI, M., SAYEHMIRI, K., SADEGHIFARD, N., - The correlation between the presence of quorum sensing, toxin-antitoxin system genes and MIC values with ability of biofilm formation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Iranian Journal of Microbiology*. 6 (2014) 133-139.
 12. RAMAKRISHNAN, K., RAJAGOPALAN, S., NAIR, S., KENCHAPPA, P., CHANDRAKESAN, S., - Molecular characterization of metallo β lactamase producing multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* from various clinical samples. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. 57 (2014) 579-582.
 13. OU, H., KUANG, S., HE, X., MOLGORA, B., EWING, P., DENG, Z., OSBY, M., CHEN, W., XU, H., - Complete genome sequence of hypervirulent and outbreak-

associated *Acinetobacter baumannii* strain LAC-4: epidemiology, resistance genetic determinants and potential virulence factors. *Scientific Reports*. 5 (2015).

14. DINC, G., DEMIRASLAN, H., ELMALI, F., AHMED, S., ALP, E., DOGANAY, M., - Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiologica*. 38 (2015) 67-73.
15. SEIDL, K., LEIMER, N., MARQUES, M., FURRER, A., HOLZMANN-BÜRCEL, A., SENN, G., ZBINDEN, R., ZINKERNAGEL, A., - Clonality and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the University Hospital Zurich, Switzerland between 2012 and 2014. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 14 (2015).
16. POURMAND, M., HASSANZADEH, S., MASHHADI, R., ASKARI, E., - Comparison of four diagnostic methods for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian Journal of Microbiology*. 6 (2014) 341-344.
17. TRANSATLANTIC TASKFORCE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE- Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU. (2011). (Acedido a 4 abril de 2015). Disponível na Internet: http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf
18. MARTINS, F., VITORINO, J., ABREU, A., - Susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas na Região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port*. 23 (2010) 641-646.