



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Juliana dos Santos Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Escherichia coli* uropatogénica e Infecções Urinárias”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Doutora Maria Helena Costa Neves Correia Amado e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge da Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Juliana dos Santos Almeida**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Escherichia coli* uropatogénica e Infecções Urinárias”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Doutora Maria Helena Costa Neves Correia Amado e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge da Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

Eu, Juliana dos Santos Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015239816, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada "*Escherichia coli* uropatogénica e Infecções Urinárias" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2020.

Juliana dos Santos Almeida

(Juliana dos Santos Almeida)

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos meus pais e irmã, que são o meu grande pilar, o meu porto seguro. Por todo o apoio incondicional, pela presença em todos os momentos e por todo o esforço que fizeram para poder concretizar este sonho! Sem vocês não seria possível! Amo-vos!*

*Aos meus avós, que me acompanharam em todas as etapas e momentos! Por todo o apoio dado!  
Isto é também por vocês!*

*Aos meus amigos de longa data por cada momento vivido, por cada história para contar! Por viverem comigo mais uma etapa!*

*A todas as amizades que Coimbra me trouxe e que sem dúvida irão permanecer por muitos anos!  
Por tornarem estes anos tão gratificantes e inesquecíveis!*

*Às minhas colegas de estágio, pela companhia, ajuda e carinho! Foram sem dúvida uma amizade inesperada!*

*À Professora Doutora Gabriela Silva, por toda a compreensão, disponibilidade e ajuda prestadas para a realização da presente monografia!*

*A toda a equipa da Farmácia Luciano e Matos por todos os conhecimentos transmitidos, pela compreensão, por todo o carinho! E sobretudo pela amizade!*

*A todos vós e a Coimbra,*

*Um enorme obrigada!*

## ÍNDICE

### Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Luciano & Matos

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. ANÁLISE SWOT.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. PONTOS FORTES.....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Acolhimento, integração na equipa e autonomia.....	9
2.1.2. Preparação prévia a cada fase do plano de estágio.....	9
2.1.3. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	10
2.1.4. Localização da farmácia e perfil dos utentes.....	11
2.1.5. SIFARMA 2000®.....	12
2.1.6. Serviços disponíveis.....	13
2.1.7. Medicamentos Manipulados.....	15
<b>2.2. PONTOS FRACOS.....</b>	<b>16</b>
2.2.1. Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo.....	16
2.2.2. Nível de preparação em determinadas áreas.....	16
2.2.3. Inexperiência no atendimento.....	17
<b>2.3. OPORTUNIDADES.....</b>	<b>18</b>
2.3.1. Participação em formações.....	18
2.3.2. Participação na auditoria interna e externa.....	18
<b>2.4. AMEAÇAS.....</b>	<b>19</b>
2.4.1. Desconfiança do estagiário.....	19
2.4.2. Medicamentos esgotados.....	19
2.4.3. Pandemia COVID-19.....	20
<b>3. CASOS CLÍNICOS.....</b>	<b>21</b>
3.1. Caso Clínico I.....	21
3.2. Caso Clínico II.....	22
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>24</b>
ANEXO I – PROGRAMA DE ACOMPANHAMENTO “CUIDAR DO CORAÇÃO”.....	24
ANEXO II – RESUMO ESPECIFICAÇÕES DO LABORATÓRIO.....	25
ANEXO III – FICHA DE PREPARAÇÃO MEDICAMENTO MANIPULADO.....	27
ANEXO IV – RÓTULO DO MEDICAMENTO MANIPULADO.....	31

### MONOGRAFIA "*Escherichia coli* UROPATOGÉNICA EM INFEÇÕES URINÁRIAS"

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>34</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>36</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>36</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>2. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....</b>	<b>38</b>
2.1. Epidemiologia.....	39
2.2. Patogénese geral.....	39

2.3. Diagnóstico.....	40
<b>3. <i>Escherichia coli</i> UROPATOGÊNICA (UPEC).....</b>	<b>41</b>
3.1. Patogênese UPEC .....	41
3.2. Fatores de Virulência .....	43
<b>4. TRATAMENTO .....</b>	<b>46</b>
<b>5. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS USADOS NO TRATAMENTO DE ITUs.....</b>	<b>49</b>
5.1. Fosfomicina.....	52
5.2. Nitrofurantoína .....	54
5.3. $\beta$ -lactâmicos.....	55
5.3.1. Penicilinas.....	56
5.3.2. Cefalosporinas .....	57
5.3.3. Carbapenemos.....	58
5.3.4. Monobactâmicos .....	58
5.4. Sulfametoxazol-trimetoprim .....	59
5.5. Quinolonas .....	60
5.6. Aminoglicosídeos.....	61
<b>6. PROFILAXIA DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....</b>	<b>63</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>66</b>

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**- FARMÁCIA LUCIANO & MATOS -**



## LISTA DE ABREVIATURAS

APCER	Associação Portuguesa de Certificação
DCI	Denominação comum internacional
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, Wheaknesses, Opportunities and Threats</i>
VIH	Vírus da imunodeficiência humana



## I.INTRODUÇÃO

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) surge o estágio curricular, componente prática do curso, onde são aplicados os conceitos teóricos aprendidos, a situações reais.

Ao nível do estágio em Farmácia Comunitária, a minha escolha recaiu na Farmácia Luciano e Matos, com a duração de 5 meses e sob orientação da Dra. Maria Helena Amado. A Farmácia Luciano e Matos encontra-se em funcionamento desde 1929. Entre os anos de 2009-2019 integrou o grupo Holon (uma marca de farmácias independentes e autónomas, que partilhavam a mesma imagem e forma de estar), no entanto, desde outubro de 2019 passa a integrar os Grupos BIDS Circle e EZFY, grupo de compras e serviços, respetivamente, que têm como missão facilitar e simplificar a vida de pessoas com doença crônica, recorrendo à inovação e tecnologia.<sup>1</sup>

O farmacêutico comunitário é um importante agente de saúde pública tendo como missão promoção da saúde e prevenção da doença. Face à sua posição consegue contribuir na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas de risco, e na deteção de doenças e de possíveis interações medicamentosas.<sup>2</sup>

O presente relatório visa analisar este estágio com base numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), descrevendo alguns pontos fortes, fracos, bem como, oportunidades e ameaças do meu percurso.

## **2. ANÁLISE SWOT**

A análise SWOT é uma teoria de *marketing*, onde, após ser definido um objetivo, são avaliados fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externos (Oportunidades e Ameaças) que irão condicionar, de forma positiva ou negativa, esse mesmo objetivo.<sup>3</sup>

### **2.1. PONTOS FORTES**

#### **2.1.1. Acolhimento, integração na equipa e autonomia**

No primeiro dia de estágio, foi feita a apresentação de todos os colaboradores da farmácia e dos respetivos espaços, bem como a apresentação do Manual da Qualidade, uma vez que a Farmácia Luciano e Matos é certificada pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) e possui um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em conformidade com os requisitos da NP EN ISO 9001:2015. Uma das colaboradoras, reuniu comigo e apresentou uma breve explicação acerca deste sistema de gestão e organização da farmácia, bem como a sua visão, missão e valores.

A equipa é constituída por oito farmacêuticos (onde se inclui a diretora técnica, Dra. Helena Amado), um técnico auxiliar de farmácia, um gestor, uma administrativa, um ajudante de *backoffice*, e uma funcionária encarregue da limpeza. Desde o início que todos eles se mostraram disponíveis e prontos a esclarecer todas as questões, mostrando também que são uma equipa unida, organizada e focada na qualidade do serviço e no auxílio que prestam a todos os seus utentes e à comunidade no geral. Desde logo, assumiram cada estagiário como um membro da sua equipa, permitindo a nossa participação nas reuniões de equipa e colocando-nos sempre a par de todas as atividades e iniciativas desenvolvidas pela farmácia.

Ao longo do tempo, foram depositando cada vez mais confiança em mim, dando-me autonomia e liberdade para executar as tarefas pretendidas, o que foi crucial no meu desempenho e na confiança que fui ganhando ao longo do estágio, quer para com os utentes, quer para com a equipa.

#### **2.1.2. Preparação prévia a cada fase do plano de estágio**

O plano de estágio preparado pela equipa da farmácia engloba uma explicação teórica prévia a cada fase, da responsabilidade do farmacêutico responsável por cada área, com o intuito de nos fornecerem todas as informações necessárias às tarefas que nos vão sendo propostas; para além disso, também nos é permitido realizar simulações de situações reais com os outros estagiários e colaboradores. Considero este aspeto de extrema importância, uma vez que, acabados de sair de um contexto teórico não temos a real perceção de como

será o dia-a-dia de uma farmácia, e, com esta preparação vamos ganhando, aos poucos, a confiança e os conhecimentos necessários para um bom desempenho.

O estágio teve início na zona de receção e armazenamento, onde aprendi a dar entrada de encomendas, a armazenar os produtos no *robot*, frigorífico, prateleiras, ou gavetas disponíveis na zona de atendimento, e a organizar os medicamentos de propriedade de utente (ou seja, quando um medicamento é encomendado para um utente específico). Esta etapa, permitiu-me também a familiarização com os diversos medicamentos e produtos disponíveis na farmácia, bem como, o sitio onde se armazenam, o que me facilitou posteriormente a parte do atendimento. Durante esta fase, foram-me também cedidos protocolos de intervenção farmacêutica para situações comuns que vão surgindo no atendimento, de forma a conseguir assimilar os procedimentos mais corretos de atuação em cada ocasião.

Posteriormente, foi-me facultado um guia com os fundamentos teóricos, bem como, as normas práticas para a medição de parâmetros bioquímicos no gabinete do utente. Iniciou-se aqui o meu contacto com o público, onde realizei medições de pressão arterial, glicemia, colesterol total, triglicéridos e bioimpedância, dando também conselhos de alteração do estilo de vida, adaptados a cada pessoa, de forma, a controlar estes parâmetros. Paralelamente, realizei, em conjunto com uma das farmacêuticas, a gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas, seguindo-se o envio da documentação necessária ao INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Nesta fase, iniciou-se também a explicação relativa a receituário e faturação, onde me foram apresentados os diversos tipos de receitas, organismos de participação, e o funcionamento das participações por parte do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Ao fim de algumas semanas, e após a devida preparação teórica já referida, iniciei a observação de atendimentos de diferentes colaboradores, passando a fazê-los, alguns dias depois, de forma livre e autónoma.

A forma de organização do plano de estágio é, a meu ver, um ponto bastante positivo, uma vez que nos permite adquirir conhecimentos de forma gradual, bem como, a sua ligação com as sucessivas etapas, preparando-nos aos poucos para a realização de qualquer tarefa de forma segura e confiante.

### **2.1.3. Metodologia Kaizen**

A metodologia *Kaizen* surgiu em 1985, no Japão, tendo sido gradualmente desenvolvida. As palavras “*kai*” e “*zen*” significam “*mudar*” e “*para melhor*”, respetivamente. É uma metodologia de melhoria contínua envolvendo todos os colaboradores e permitindo uma boa organização, o aumento da produtividade, da satisfação e da qualidade final do serviço.<sup>4</sup>

A Dra. Helena Amado, assim como, toda a equipa da farmácia, desde logo me transmitiram o sentido desta metodologia e a sua importância. Um serviço de excelência, o espírito de missão, lealdade, rigor, pessoas (equipa, utentes e comunidade) e abertura à mudança são alguns dos seus valores base, de forma a alcançar uma melhoria contínua.

A realização semanal de pequenas reuniões de 15-20 min permitia analisar todos os projetos que estavam a decorrer, os que iriam decorrer, bem como, a definição do colaborador responsável por cada um deles; eram ainda dadas sugestões de melhoria, e informações acerca de metas a atingir, campanhas, formações disponíveis, entre outras. Desta forma, todos os colaboradores participam ativamente nos projetos desenvolvidos e na melhoria contínua dos serviços da farmácia e dos seus resultados.

Aos estagiários, desde o primeiro dia é permitida a participação nestas reuniões, o que considero um fator crucial para a nossa integração na equipa e para a perceção dos objetivos, da organização, e do funcionamento estruturado da farmácia.

#### **2.1.4. Localização da farmácia e perfil dos utentes**

A Farmácia Luciano e Matos localiza-se na baixa de Coimbra, junto à Câmara Municipal, estando inserida na zona histórica e antiga da cidade, próxima de comércio variado, clínicas, escolas e transportes. Atendendo a este facto, os utentes da farmácia são bastante diversificados, idosos, adultos, crianças, estudantes e turistas, o que, permite um maior contacto com diversas realidades e necessidades.

É certo que, a maioria dos utentes da farmácia são, à semelhança das demais, idosos, sendo utentes já fidelizados, com medicação crónica e necessidade de maior atenção da nossa parte. No entanto, também eles nos trazem desafios no dia-a-dia, nomeadamente, em situações pontuais, como constipação, falta de apetite, distúrbios gastrointestinais, dores músculo-esqueléticas, cuidados dermatológicos, procura de suplementação alimentar para o cansaço físico, intelectual, reforço dos ossos e cartilagens, entre outras. Nestas situações, temos de verificar, primeiramente, a medicação que o utente faz de forma crónica e analisar a existência ou não de interações com o que temos disponível para aconselhar, de forma, a superar as expectativas do utente, pensando sempre no seu bem-estar.

Os turistas são também uma população desafiante, pois procuram na farmácia, medicamentos que já usam no seu país, no entanto, e devido ao facto de algumas substâncias ativas não serem comercializadas em Portugal, cabe-nos a nós farmacêuticos prestar um bom aconselhamento quanto à situação que nos apresentam.

O contacto com várias realidades e necessidades, trouxe-me, enquanto estagiária, um maior conhecimento, segurança e resiliência, para enfrentar as demais situações a que somos confrontados no dia-a-dia.

#### **2.1.5. SIFARMA 2000®**

O SIFARMA 2000® é a ferramenta utilizada pela grande maioria das farmácias comunitárias, desenvolvido pela *Glinti*®, que permite a realização de tarefas de gestão e de atendimento da farmácia. A diversidade de recursos que apresenta permite ao farmacêutico uma maior qualidade no atendimento, com maior foco no doente.<sup>5</sup>

Utilizando esta ferramenta, podemos criar fichas para cada utente, o que nos permite fazer o seu acompanhamento, atualizando o seu perfil farmacoterapêutico, planos de comparticipação, determinações de parâmetros bioquímicos e observações relevantes. Temos também acesso ao histórico de compras, o que nos facilita bastante o atendimento em diversas situações, como por exemplo: no caso de medicação crônica, podemos consultar o laboratório que o utente costuma utilizar evitando deste modo trocas, que, dado ao facto de a grande maioria dos utentes serem idosos poderão gerar alguma confusão ou até mesmo duplicação da terapêutica; já em casos onde é necessário aconselhamento farmacêutico, e/ou quando o utente não se recorda da sua medicação habitual, consultando este recurso, conseguimos ter acesso a ela permitindo a verificação de possíveis interações, bem como, de medicação que possa estar na origem da queixa apresentada, aconselhando desta forma, o tratamento mais indicado a cada utente.

Para além dos recursos supracitados, ao longo do atendimento, temos acesso a informação científica correspondente a cada medicamento, sendo uma mais-valia para o esclarecimento de algumas dúvidas que possam surgir. O SIFARMA® emite também alertas de interações na medicação cedida e alertas de duplicação aquando da cedência, para o mesmo utente, do mesmo medicamento num curto espaço de tempo, auxiliando os farmacêuticos no controlo e seguimento destas situações.

No que diz respeito à parte de gestão, o programa permite fazer a gestão de *stocks*, encomendas, prazos de validade, devoluções, reservas, entre outros.

Considero o SIFARMA 2000® uma mais-valia e uma grande ajuda, quer no âmbito do atendimento, quer no âmbito da gestão. Para além disso, dado ao facto de ser a ferramenta mais utilizada nas farmácias em Portugal, a experiência adquirida permite-me a sua utilização em qualquer lugar.

### 2.1.6. Serviços disponíveis

A Farmácia Luciano e Matos, sendo uma farmácia focada no bem-estar do utente, e na melhoria contínua, possui uma série de serviços internos e externos, ao dispor da população:

- Gabinete do utente: aqui são realizadas medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente, pressão arterial, colesterol total, triglicéridos, glicémia capilar e bioimpedância. Com base nestas determinações conseguimos identificar perfis de risco e a não adesão à terapêutica instituída, permitindo uma ação interventiva ou a referenciação médica, se necessário. É também para este gabinete que encaminhamos os utentes que precisem de um aconselhamento para situações mais difíceis ou mais constrangedoras para eles, uma vez que, há uma maior privacidade que permite ao utente um maior à vontade na descrição do seu problema, ou nas questões que pretende colocar. Um dos exemplos de encaminhamento para o gabinete é na cedência da pílula do dia seguinte.

- Administração de injetáveis: este serviço é realizado apenas por farmacêuticos qualificados para o efeito, sendo que, para a sua realização é necessária a existência de uma receita médica. É um serviço que tem aumentado cada vez mais, pois é uma forma dos utentes diminuírem as idas aos centros de saúde, onde o tempo de espera é maior.

- Preparação individualizada da medicação (PIM): diz respeito a um serviço onde o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de acordo com a posologia prescrita, num dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado na farmácia e descartado após utilização e no qual o farmacêutico deve ceder informação escrita e oral acerca da correta administração dos medicamentos.<sup>6</sup>

Este serviço, destina-se a utentes que baralhem posologia da medicação, utentes com limitações físicas ou cognitivas, utentes polimedicados ou à responsabilidade de um cuidador; é realizado por um farmacêutico ou técnico de farmácia, sendo que, a verificação deve ser sempre assegurada por um farmacêutico.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar preparação individualizada da medicação, o que considero uma experiência enriquecedora.

- Programa troca de seringas: este programa foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde com vista à diminuição das infeções por VIH (vírus da imunodeficiência humana), e pelos vírus das Hepatites B e C, por via sexual, endovenosa ou parentérica em toxicod dependentes. O programa baseia-se na troca por troca, ou seja, a pessoa que utiliza drogas injetáveis entrega 2 seringas utilizadas e recebe um *kit* constituído por: 2 seringas, 2 ampolas de água bidestilada, 2 toalhetes, 2 filtros, 2 carteiras com ácido cítrico, 1 preservativo e 2 recipientes; no caso de a pessoa não possuir seringas para troca, podemos ceder apenas 1 *kit* reforçando a ideia de

entrega posterior e a não partilha de seringas. Este serviço deve sempre ser realizado na zona de atendimento e registado no sistema informático.<sup>7</sup>

Considero este serviço muito importante ao nível da saúde pública devido ao controlo da disseminação deste tipo de infeções na comunidade.

- Consultas de Podologia, Pé Diabético e Nutrição: são serviços realizados por profissionais externos à farmácia que permitem aumentar a satisfação e a qualidade de vida dos utentes. Considero que o contacto com estes profissionais de saúde me proporcionou um maior conhecimento nestas áreas, o que me facilitou, posteriormente, o aconselhamento em alguns atendimentos onde os utentes apresentavam queixas relativas a essas áreas.

A Farmácia Luciano e Matos pertence ao grupo EZFY, apresentando desta forma, uma série de programas centrados no utente com doenças crônicas, de modo a facilitar e simplificar a sua vida, dos quais se destacam: Primeira Dispensa, Refill Aclasta<sup>®</sup> e Cuidar do Coração.

- Primeira Dispensa: este programa tem como objetivo auxiliar as pessoas que irão iniciar medicação para uma doença crônica, a fazê-lo da forma mais segura possível e com os melhores resultados. O recrutamento é feito no momento do atendimento quando percebemos que o utente irá iniciar uma nova medicação para doença crônica; o utente é então inscrito no programa e passados 7 dias, realiza-se o primeiro contacto de forma a promover a adesão à terapêutica e avaliar possíveis efeitos adversos que possam estar a surgir, dando os conselhos necessários; posto isto, passados 14 dias é efetuado o segundo e último contacto com o utente para verificação da correta utilização do medicamento e encaminhamento para outros profissionais de saúde se necessário.

- Refill Aclasta<sup>®</sup>: Aclasta<sup>®</sup> consiste num medicamento de perfusão intravenosa, administrado anualmente, para o tratamento da osteoporose. Devido ao largo período de intervalo entre as doses, a probabilidade de esquecimentos é elevada, este programa visa desta forma, aumentar a adesão à terapêutica diminuindo os esquecimentos e auxiliar na prevenção, identificação e resolução de problemas que possam estar relacionados com o medicamento. O programa consiste na inscrição do utente aquando da cedência desse medicamento sendo o contacto realizado passados 11 meses a fim de lembrar a altura da toma de uma nova dose do medicamento, inquirindo se já tem consulta médica agendada ou a prescrição necessária.

- Cuidar do Coração: este programa tem como objetivo acompanhar as pessoas com Insuficiência Cardíaca que se encontrem a fazer medicação com Entresto<sup>®</sup>. Este medicamento consiste numa associação de sacubitril com valsartan e é utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida, com a finalidade de diminuir a mortalidade, prevenir hospitalizações e melhorar a qualidade de vida do utente.<sup>8</sup> O

programa de acompanhamento encontra-se apresentado no Anexo I e apenas pode ser realizado por farmacêuticos que tenham participado numa formação específica sobre o tema com aprovação em dois testes de avaliação.

Considero estes serviços desafiantes para a profissão, aumentando a nossa credibilidade enquanto profissionais de saúde, bem como, a qualidade do serviço prestado aos utentes. O farmacêutico como profissional de saúde com maior contacto e ligação aos utentes consegue recolher uma maior quantidade de informação importante para o aumento da qualidade de vida e da saúde de cada utente.

### **2.1.7. Medicamentos Manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados, ou seja, *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”* (Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril), tem vindo a diminuir com a constante evolução da indústria farmacêutica. Apesar deste decréscimo generalizado, a farmácia Luciano e Matos tem ainda uma grande procura por medicamentos manipulados, sejam para uso humano ou uso veterinário, tendo uma equipa definida para o laboratório, onde, pelo menos um dos membros permanece a tempo integral no mesmo. O laboratório deve seguir um conjunto de especificações legais resumidas no Anexo II. Ao nível dos medicamentos manipulados de uso humano, na Farmácia Luciano e Matos destaca-se a preparação de medicamentos para a esclerose múltipla, a escabiose ou aplicados à medicina *anti-aging*.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de proceder à preparação de um creme de Hidroquinona 5%, Ketrel® creme-I tubo, Elocom® creme-I tubo, utilizado para hiperpigmentação, ou seja, escurecimento da pele, normalmente causado por quantidades altas de melanina. A utente em questão já tinha realizado uma vez o tratamento prescrito pela dermatovenereologista, no entanto, e face à presença de substâncias fotossensibilizantes foi indicada a utilização à noite e a aplicação de proteção solar de 2/2h durante o dia.

A preparação de medicamentos manipulados segue um conjunto de regras específicas, que me foram explicadas sumariamente de forma prévia. O preenchimento da ficha de preparação (Anexo III) ao longo do procedimento é fundamental, uma vez que se encontram aí descritas informações acerca das matérias-primas utilizadas, procedimentos efetuados, os ensaios de controlo de qualidade, bem como todas as condições de armazenamento e conservação necessárias à correta utilização do medicamento. Juntamente com a ficha de preparação deve ser guardada uma cópia do rótulo (Anexo IV) e da receita médica. O preço dos medicamentos manipulados segue também uma portaria própria a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e deve ser calculado na ficha de preparação.



A realização desta tarefa permitiu-me lembrar alguns dos conhecimentos adquiridos em algumas unidades curriculares, nomeadamente, Farmácia Galénica, e relacioná-los num contexto real.

## **2.2. PONTOS FRACOS**

### **2.2.1. Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo**

Durante a nossa formação contactamos maioritariamente com a denominação comum internacional (DCI) dos medicamentos, não a relacionando com o nome comercial existente no mercado, o que, dificulta em parte o nosso atendimento aquando da presença em farmácia comunitária.

A maioria dos utentes conhece o medicamento que utiliza pelo nome comercial, e colocam-nos, com regularidade, questões acerca do mesmo. Enquanto estagiária, e não conseguindo muitas vezes relacionar a marca ao princípio ativo, sentia dificuldade de resposta imediata, porque mesmo sabendo responder às questões solicitadas, tinha de, primeiramente, consultar o SIFARMA® e verificar quais os princípios ativos presentes.

No entanto, esta dificuldade foi sendo colmatada, pelo contacto que ia tendo com os medicamentos na sua receção e cedência.

### **2.2.2. Nível de preparação em determinadas áreas**

Os diversos problemas dermatológicos que vão aparecendo, assim como, a grande variedade de produtos de dermofarmácia e cosmética existentes no mercado, dificultam um pouco o diagnóstico e o respetivo aconselhamento.

A unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética dá-nos bases acerca das diversas formulações e constituintes mais indicados em cada situação, no entanto, em contexto real, a diversidade de produtos existentes e a procura de uma resposta rápida por parte do utente, não nos permite a análise de cada produto existente e das variações e diferenças presentes entre marcas. Desta forma, considero que ao longo desta unidade curricular, deveríamos ter uma vertente mais prática onde nos demonstrassem, para as situações mais comuns, o que se encontra disponível no mercado, descrevendo as suas diferenças e razões para a escolha de um produto em detrimento do outro. Uma outra dificuldade que senti, diz respeito ao diagnóstico de problemas dermatológicos; na grande maioria das vezes as pessoas recorrem inicialmente à farmácia, e dada a pouca experiência que tinha, por vezes, não conseguia perceber qual o problema existente, solicitando a ajuda dos farmacêuticos presentes.

De modo a colmatar estas dificuldades, escutava com atenção todos os aconselhamentos realizados pelos farmacêuticos e questionava-os sobre outras situações possíveis. Para além disto, a Dra. Andreia Rocha, farmacêutica com mais formação na área de dermofarmácia e cosmética, disponibilizou-se a realizar uma palestra para os estagiários, onde nos falou um pouco dos cuidados gerais a ter com a pele e os cuidados em situações mais específicas, destacando os produtos de cada marca disponíveis para o efeito, bem como os benefícios de uns em detrimento de outros.

Os produtos de uso veterinário foram também um grande desafio no que se refere ao seu aconselhamento, pois, a meu ver, os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, não se encontram muito direcionados aos problemas que surgem no quotidiano. Apesar de ter assimilado, com o estágio quais os produtos utilizados nas situações mais comuns e a sua posologia, não me sinto segura nos aconselhamentos relativos a esta área, sugerindo, desta forma, que sejam efetuadas alterações nos conteúdos programáticos da unidade curricular supracitada.

Por fim, considero que inicialmente, também o aconselhamento de dispositivos médicos, nomeadamente, referentes a ortopedia (meias de compressão, descanso, joelhos elásticos, pulsos, etc.), constituía uma dificuldade; no entanto, com as explicações dadas pelos farmacêuticos da equipa consegui ultrapassá-la.

### **2.2.3. Inexperiência no atendimento**

Inicialmente, um dos grandes entraves ao sucesso dos atendimentos devia-se à minha insegurança quer com o sistema informático, quer com o utente.

O SIFARMA®, apesar de ser uma ferramenta muito útil, torna-se muito confuso inicialmente devido à quantidade de funcionalidades e atalhos que possui, requerendo, desta forma, uma maior concentração e diminuindo o cuidado e a atenção para com o utente. No entanto, com o tempo e a experiência todos os procedimentos necessários ao longo do atendimento no sistema informático foram sendo executados com maior rapidez e automaticidade, permitindo que o utente e as suas necessidades se tornassem o meu principal foco.

Por outro lado, o medo de falhar com algum utente, bem como, a timidez para o relacionamento interpessoal, criavam alguma dificuldade nos atendimentos e aconselhamentos, acabando muitas vezes por recorrer de imediato à ajuda de algum dos membros da equipa, percebendo, que a ideia que tinha acerca do problema em questão estava correta. No entanto, toda esta situação se foi alterando com o tempo e a experiência, terminando o estágio com uma maior autonomia nos aconselhamentos, e com uma maior relação com os utentes.

## **2.3. OPORTUNIDADES**

### **2.3.1. Participação em formações**

Uma das responsabilidades de um farmacêutico é a constante atualização, deste modo, a formação contínua torna-se fulcral para o conhecimento dos novos produtos que vão surgindo, da sua utilização e de estudos recentes, etc. O aumento do conhecimento permite também o aumento da qualidade dos serviços e aconselhamentos prestados ao utente.

No início do estágio tive a oportunidade de assistir a algumas formações realizadas por delegados de informação médica, nomeadamente, sobre a Avène® e sobre alguns produtos da Perrigo® (Lactacyd®, Paranix® e Viterra®) onde nos foram apresentadas as diferentes gamas disponíveis, algumas especificidades de certos produtos, as situações em que são utilizadas e o respetivo aconselhamento farmacêutico; ambas as formações se centraram mais nas novidades das respetivas marcas.

No que diz respeito à segunda fase do estágio, com o início da pandemia de COVID-19, as visitas dos delegados tornaram-se escassas e a oportunidade de formações externas ficou comprometida, no entanto, e dado ao facto de a farmácia Luciano e Matos pertencer ao grupo EZFY, tive a oportunidade de assistir a *webinars* acerca de diversos temas (exemplo: “Intervenção Farmacêutica e a Sazonalidade”, “Equilíbrio do Trato Urinário: Qual a importância da prevenção?”, “A importância da gestão e controlo da Dor”), onde falavam brevemente de uma doença e de seguida apresentavam um produto específico dando toda a informação necessária ao seu aconselhamento e modo de utilização.

Considero estas formações bastante enriquecedoras, sendo uma grande mais-valia no conhecimento dos produtos existentes e na forma mais indicada de os aconselhar.

### **2.3.2. Participação na auditoria interna e externa**

A Farmácia Luciano e Matos encontra-se certificada pela APCER, segundo a norma NP EN ISO 9001:2015 e, assim sendo, o seu Sistema de Gestão de Qualidade é avaliado anualmente por uma auditoria interna, e seguidamente por uma auditoria externa. Desta forma, a farmácia permanece com o objetivo de melhoria contínua dos seus serviços, procurando sempre ultrapassar as expectativas do utente, baseando-se no rigor, lealdade e resiliência.

Ao acompanhar todo o processo de preparação e realização das auditorias, bem como, de implementação de correções, pude perceber a importância deste tipo de ações na farmácia, e as suas repercussões no aumento da qualidade dos serviços, uma vez que, toda a equipa se

encontra unida com o mesmo objetivo, a satisfação do utente, tendo em conta as boas práticas de farmácia e os requisitos legais e normativos.<sup>1</sup>

## **2.4. AMEAÇAS**

### **2.4.1. Desconfiança do estagiário**

No início do estágio, alguns utentes mostravam alguma desconfiança no que diz respeito aos aconselhamentos dos estagiários, pedindo, muitas vezes, a opinião de um outro colega da equipa, utilizando como argumento a falta de experiência e o facto de sermos novos na farmácia, sendo que, alguns recusavam mesmo ser atendidos por nós.

De forma a contornar toda esta situação, demonstrei-me compreensiva e cuidadosa ao longo dos atendimentos, demonstrando confiança naquilo que transmitia aos utentes e explicando sempre todas as questões colocadas, da forma mais clara possível. Ora, ao longo do tempo, esta desconfiança foi-se perdendo, e muitos desses utentes passaram a ser atendidos por nós, estagiários, de sorriso no rosto e demonstrando satisfação.

### **2.4.2. Medicamentos esgotados**

A constante falta de alguns medicamentos utilizados em doenças crônicas é uma das realidades do quotidiano das farmácias, sendo variadas as razões para que tal aconteça desde quebra na produção a quebra na distribuição.

Quando esta falta ocorre num medicamento que possui genérico ou se encontra disponível em dose diferente (divisível), a situação torna-se mais fácil de resolver, pois no primeiro caso, podemos sugerir ao utente a substituição pelo genérico, explicando que se trata da mesma substância ativa, na mesma dosagem e forma farmacêutica do medicamento de marca que serviu de referência; no segundo caso, podemos contactar com o médico responsável pela prescrição e sugerir que se adquira a dose disponível do medicamento em causa, sendo ajustada à dosagem instituída para o utente. No entanto, quando o medicamento não apresenta nenhuma das alternativas supracitadas, disponíveis no mercado (exemplo do Victan<sup>®</sup>), a situação torna-se mais complicada, sendo necessária a revisão da terapêutica instituída, por parte do médico, com vista à substituição do medicamento em questão.

A fim de controlar esta questão, o INFARMED, iniciou um questionário nas farmácias, que consiste na seleção aleatória dos utentes no decorrer do atendimento, através do SIFARMA<sup>®</sup>, em que são convidados a responder a uma série de questões acerca da falta de medicamentos a nível nacional e da sua situação em particular.

Ao longo do estágio fui-me apercebendo que a maioria dos utentes não gosta de efetuar trocas de laboratórios pelo receio de não surtirem o mesmo efeito, de sofrerem efeitos adversos, ou em muitos casos, como são utentes mais idosos, pelo medo de os confundirem. Cabe-nos a nós farmacêuticos, explicar que a não toma de um medicamento para uma doença crônica será sempre pior que a troca de um laboratório.

Considero que esta problemática descredibiliza um pouco a posição do farmacêutico, afetando a relação dos utentes connosco, podendo ainda, levar à duplicação terapêutica em utentes mais confusos devido à troca do laboratório que estão habituados a utilizar.

### **2.4.3. Pandemia COVID-19**

O surto da doença COVID-19 provocada pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) que atingiu Portugal a meados de março tornou-se uma ameaça para o meu estágio; primeiramente devido ao facto do estágio em farmácia hospitalar nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) ter sido cancelado, retirando-me a oportunidade de experienciar um área diferente, podendo afetar, posteriormente, o meu percurso profissional, e em segundo lugar pelas grandes mudanças ocorridas no contexto diário de farmácia comunitária, como vou enumerar de seguida.

Pelo facto de ter iniciado o meu estágio na Farmácia Luciano e Matos no início de janeiro, consigo ter uma maior perceção do quotidiano em farmácia comunitária antes e depois da pandemia. O medo subjacente ao aparecimento deste novo vírus levou os utentes, que são na sua maioria idosos, a refugiarem-se em casa, diminuindo significativamente o número de utentes diários na farmácia. Por outro lado, a implementação de medidas de contingência, nomeadamente, do uso de máscara obrigatório e da aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento, complicou a comunicação com os utentes, que muitas vezes, não nos entendiam pela falta de expressão facial e pela dificuldade na perceção do que lhe estávamos a transmitir. Além da dificuldade de comunicação, a implementação destas barreiras de segurança retirou um pouco a proximidade com o utente, que muitas vezes se deslocava à farmácia para receber o nosso carinho e afetividade por se sentir sozinho.

Uma outra medida foi a suspensão dos serviços no gabinete do utente, que impediu o seguimento de alguns utentes que se deslocavam semanalmente à farmácia a fim de verificar os seus valores de glicemia, pressão arterial e colesterol, no entanto, numa fase posterior, os serviços foram sendo restabelecidos e os seguimentos dos utentes retomados, com os devidos cuidados de higiene e segurança.

Na fase inicial do período de estágio que ocorreu durante a pandemia, os utentes que iam à farmácia apenas adquiriam medicação crônica e produtos extremamente necessários,

diminuindo os aconselhamentos na área da dermocosmética e bem-estar, realidade essa que, com o desconfinamento, foi sendo alterada, até porque, com o encerramento e medidas de contingência aplicadas nos hospitais e centros de saúde, associadas ao medo de frequentar essas instituições, os utentes recomeçaram a procurar mais os nossos conselhos nos problemas e necessidades que sentiam, demonstrando, a importância da nossa profissão na saúde pública.

Apesar de todos os aspetos negativos que esta pandemia trouxe ao meu estágio, considero que foi uma oportunidade de crescimento pessoal e profissional que me trará grandes benefícios no futuro, uma vez que, a nossa profissão é pautada de mudança e temos de estar aptos e abertos a ela.

### **3. CASOS CLÍNICOS**

#### **3.1. Caso Clínico I**

Uma jovem de 25 anos deslocou-se à farmácia solicitando ajuda para a crise hemorroidária; sentia dor, prurido e prolapso hemorroidário. Pelos sintomas descritos constatei que se tratava de uma hemorroida externa. Em conversa com a jovem, percebi que sofria de obstipação, facto esse que seria a causa da crise hemorroidária. Inicialmente alertei a jovem de algumas medidas não farmacológicas a que devia recorrer, nomeadamente a prática de exercício físico e o aumento da ingestão de água e fibras, bem como a redução do consumo de gorduras, de modo, a diminuir ou prevenir a obstipação e o esforço realizado para defecar, alertei também para não inibir o ato de defecação o que poderia desencadear mais crises.

De forma, a aliviar o prurido e desconforto, aconselhei a aplicação, duas a três vezes ao dia, num máximo de 7 dias, de Faktu<sup>®</sup>, pomada retal constituída por policresuleno (atua como hemostático local, estimulante da cicatrização e reepitelização e antissético) e cinchocaína (atua como anestésico local); esta associação elimina a dor, prurido, exsudação e hemorragia e impede inflamações por atuar na regeneração dos tecidos afetados.<sup>9</sup>

O tratamento tópico apenas atenua os sintomas, não trata o prolapso, deste modo, aconselhei ainda a toma de Daflon<sup>®</sup>, medicamento venotónico constituído por bioflavonoides, com ação no aumento do tónus venoso, drenagem linfática, fortalecimento da parede dos vasos e normalização da permeabilidade capilar. O tratamento com Daflon<sup>®</sup>, em situação de crise, deve respeitar a seguinte posologia: nos primeiros quatro dias, um comprimido três vezes ao dia e nos três dias seguintes, um comprimido duas vezes ao dia; se estivermos perante uma situação onde as crises hemorroidárias são frequentes, aconselha-se depois realizar a dose de manutenção de um comprimido por dia, de modo a prevenir recidivas.<sup>10</sup>

### **3.2. Caso Clínico II**

Uma senhora de 56 anos dirige-se à farmácia e solicita um hidratante vaginal por sentir uma maior secura devido aos tratamentos de quimioterapia que está a realizar.

De forma a melhorar esta situação, aconselhei Lactacyd® Hidratante, produto de higiene íntima diária, destinado a mulheres na pós-menopausa ou com tendência a secura vaginal e ainda a aplicação três vezes por semana, em dias alternados, de um hidratante vaginal Woman Isdin® em monodoses, que por se tratar de um produto não hormonal está indicado nesta situação.

### **4. CONCLUSÃO**

Finalizado o estágio considero-o uma etapa imprescindível e de grande aprendizagem pessoal e profissional. Permitiu-me verificar, que nós, farmacêuticos, temos um importante papel na vida das pessoas que nos procuram, não só por sermos a companhia de muitas delas, como pelos conselhos e ajuda que prestamos no seu bem-estar e qualidade de vida. Ao longo do estágio, apercebi-me que vários utentes recorriam à farmácia depois de uma ida ao médico questionar a nossa opinião acerca do tratamento prescrito, o que demonstra uma grande confiança na nossa profissão.

A Farmácia Luciano e Matos é pautada de valores como, o espírito de missão, a lealdade, o rigor, a excelência do serviço, abertura à mudança, resiliência e pessoas (equipa, utentes, comunidade), que desde o primeiro dia são transmitidos aos estagiários e que considero serem fulcrais na nossa profissão e na nossa vida. Destaco ainda, todo o carinho, atenção, compreensão e ajuda prestados por toda equipa da farmácia Luciano e Matos; sem dúvida, que os seus ensinamentos me irão acompanhar por toda a vida profissional.

Em suma, o estágio permitiu-me colmatar algumas lacunas do plano curricular do MICE e ganhar experiência para a minha vida profissional.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. FARMÁCIA LUCIANO E MATOS - **Manual da Qualidade** (2020).
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 10 abril 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. PROFESSIONAL ACADEMY - **MARKETING THEORIES – SWOT ANALYSIS** [Acedido a 10 Abril 2020]. Disponível em: <https://www.professionalacademy.com/blogs-and-advice/marketing-theories---swot-analysis>
4. KAIZEN INSTITUTE - **What is Kaizen** [Acedido a 10 abril 2020]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
5. GLINTT - **SIFARMA** [Acedido a 17 agosto 2020]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/SIFARMA.aspx>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação** [Acedido a 17 agosto 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
7. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Programa Troca de Seringas** [Acedido a 18 agosto 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
8. **Resumo das características do medicamento - Entresto** - [Acedido a 24 agosto 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entrresto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entrresto-epar-product-information_pt.pdf)
9. **Resumo das características do medicamento - Faktu** - [Acedido a 24 agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. **Resumo das características do medicamento - Daflon** - [Acedido a 24 agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>



## ANEXOS

### ANEXO I – PROGRAMA DE ACOMPANHAMENTO “CUIDAR DO CORAÇÃO”.



## ANEXO II – RESUMO ESPECIFICAÇÕES DO LABORATÓRIO.



CHECKLIST  
AUDITAR ESPECIFICAÇÕES  
LEGAIS DO LAB



### Nº DESCRIÇÃO

#### LIVROS OBRIGATÓRIOS:

- 1 Farmacopeia Portuguesa – 9ª Edição, em CD-ROM, e respetivos suplementos (FP 9.0 - Edição Base; FP 9.4 - 4 Primeiros Suplementos; FP 9.5 - 5.º Suplemento; FP 9.6 - 6.º Suplemento; FP 9.7 - 7.º Suplemento; FP 9.8 - 8.º Suplemento)
- 2 Prontuário Terapêutico - 11.ª edição (2013), em papel ou formato eletrónico, acessível através do site do INFARMED (versões html, pdf e WebMobile)
- 3 Fichas de Preparação de Manipulados

#### IDENTIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS:

- 1 Carimbos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos
- 2 Rótulos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e informações requisitos constantes das boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar
- 3 Impressos - papel timbrado e envelopes: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos (conveniente)

#### MATERIAL DE LABORATÓRIO OBRIGATÓRIO

- 1 Sistema de exaustão, câmara de evaporação ou nicho para a eliminação de fumos e gases
- 2 Local de lavagem de material com água corrente, por cima da bancada de manipulação
- 3 Balança de precisão sensível ao mg (marcação "CE")
- 4 Evidência de calibração anual da balança de precisão
- 5 Evidência de verificação metrológica da balança de precisão
- 6 Almofarizes de vidro e de porcelana
- 7 Banho de água termostaticado
- 8 Alcoómetro
- 9 Cápsulas de porcelana
- 10 Pipetas graduadas (sugestão: 1 a 5 cc)
- 11 Copos de várias capacidades

1/2

- 12 Tamises FP VIII (com fundo e tampa): com a.m. 180 $\mu$ m e 355 $\mu$ m
- 13 Espátulas metálicas e não metálicas
- 14 Funis de vidros
- 15 Papel de filtro
- 16 Papel indicador do pH universal
- 17 Matrizes de várias capacidades
- 18 Pedra para a preparação de pomadas
- 19 Provetas graduadas de várias capacidades (25, 100, 250 cc)
- 20 Termómetro (escala mínima até 100°C)
- 21 Vidros de relógio

**Sistemas de Conservação:**

- 1 Local de preparação de medicamentos manipulados com sistema de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros)
- 2 Evidência de calibração do termohigrómetro
- 3 Evidência de controlo semanal do termohigrómetro

**Matérias Primas:**

- 1 Fichas de dados de segurança (FDS)
- 2 Boletins analíticos das MP armazenadas (validados pelo DT - data, carimbo e rúbrica)
- 3 Fichas de movimentação de MP (conveniente)
- 4 Zona segregada para colocação de MP de prazo de validade expirado (obrigatório) ou a expirar (facultativo)
- 5 Fichas de preparação de manipulados e rotulagem - manutenção durante 3 anos

# ANEXO III – FICHA DE PREPARAÇÃO MEDICAMENTO MANIPULADO.



## FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

**Medicamento:** Hidroquinona – 5%; Kérel® creme – 1 tubo; Elocom® creme – 1 tubo

Teor em substância(s) activa(s): 100g (ml ou unidades) contém 0,024 g (ml) de tretinoína,  
0,047 g (ml) de furoato de mometasona e  
5 g (ml) de hidroquinona.

**Forma farmacêutica:** creme

**Data de preparação:** 01/07/2020

**Número de lote:** 11120

**Quantidade a preparar:** 63,2g

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Hidroquinona	181085-J-1	Acofarma	USP-41	5g	3,2g	3,201g	Juliano	MY
Kérel® creme	CH307P	Baileul Laboratoires	Validade: 09/2021	47,5g	30g	30,128g	Juliano	MY
Elocom® creme	9RJDA07001	MSD	Validade: 12/2020	47,5g	30g	30,158g	Juliano	MY

### Preparação

	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material.	Juliano
2. Descondicionar as bisnagas de Ketrel® creme e Elocom® creme diretamente para o recipiente unguator.	Juliano
3. Pesar a hidroquinona previamente pulverizada e colocar no recipiente Unguator.	Juliano
4. Executar a mistura no Unguator.	Juliano
5. Transferir o medicamento manipulado para um frasco <i>airless</i> .	Juliano
6. Fechar o recipiente e rotular.	Juliano
7. Lavar e secar o material utilizado.	Juliano

Aparelhagem usada: Balança BL.01  
Unguator

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Frasco *airless* Capacidade do recipiente: 100 ml

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
PP/HDPE/NBR	2020-347	José Mestre

Operador: Juliano

**Prazo de utilização e Condições de conservação**

Condições de conservação: Conservar no frigorífico, no recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.

Operador: Juliano

Prazo de utilização: 35 dias

Operador: Juliano

**Rotulagem**


1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

**Modelo de rótulo**

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</b>	Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: Juliano

**Verificação**

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branca	CONFORME	Juliano
Odor	Sem alteração	CONFORME	Juliano
Aspecto	Homogêneo	CONFORME	Juliano
Quantidade	63,2 g ± 5%	CONFORME (62,059g)	Juliano
<p>Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/></p> <p>Supervisor:  01/07/2020</p>			

**Nome e morada do doente**

**Nome do prescriptor**

**Anotações**

Repetição do tratamento de acordo com ordens médicas, sendo necessária a aplicação de proteção solar de 2 em 2 horas.

**Cálculo do preço de venda**

**MATÉRIAS-PRIMAS:**

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Hidroquinona	100g	11,39 €	1g	0,1139 €	x 3,2g	x 2,2	= 0,80 €
Ketrel® creme	-----	----- €	1 bisnaga	2,37 €	x 1	x -----	= 2,37 €
Elocom® creme	-----	----- €	1 bisnaga	3,06 €	x 1	x -----	= 3,06 €
<b>Total Matéria-Prima (A)</b>							<b>= 6,23 €</b>

**HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:**

	Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Creme obtido por incorp. de mat.-primas num sist. pré-prep. industrialmente	63,2 g	5,05€	x 3	= 15,15 €
Valor adicional				x 5,05€	x 0,01
<b>Total da Manipulação (B)</b>					<b>= 15,15 €</b>

**MATERIAL DE EMBALAGEM:**

Materiais de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco Airless 100 ml	2,57 €	x 1	x 1,2	= 3,08 €
-----	€	x -----	x 1,2	= ----- €
<b>Total de Material de Embalagem (C)</b>				<b>= 3,08 €</b>


**P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:**

So a de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
24,46 €	x 1,3	= 31,80 €
	L. V. A.	+ 1,91 €
	PVP	= 33,71 €

Operador: Juliano

Supervisor: M

## ANEXO IV – RÓTULO DO MEDICAMENTO MANIPULADO.

 <b>Farmácia Luciano &amp; Matos</b> <i>Direção Técnica de</i> Maria Helena da Costa Neves Correia Amado Praça 8 de Maio, 40 - 42 • 3000-300 Coimbra Telef. 239 822147/8 - Fax 239 824112		
<b>Lote n°</b> 11120	<b>Data de preparação:</b> 01/07/2020	<b>Preço:</b> 33,71€
<b>Utente:</b>	[REDACTED]	
<b>Médico:</b>	[REDACTED]	
	Hidroquinona	- 3,2 g
	Elocrom® creme	- 1 emb (30 g)
	Kétral® creme	- 1 emb (30 g)
<b>Posologia:</b> Aplicar à noite na pele afetada, em camada fina. Durante o dia, aplicar protetor solar de 2 em 2 horas.		
<b>Conservar no frigorífico</b> , no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.		
Medicamento para aplicação cutânea. [REDACTED]		
Manter fora do alcance das crianças.		<b>Prazo de utilização:</b> 35 dias

01/07/2020  
Juliana



## **MONOGRAFIA**

**“*Escherichia coli* UROPATOGÉNICA E INFEÇÕES URINÁRIAS”**

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1  Características clínicas em cistites e pielonefrites.....	38
Figura 2  Patogénese das infeções do trato urinário.....	40
Figura 3  Patogénese de <i>Escherichia coli</i> em infeções do trato urinário .....	43
Figura 4  Percentagens de resistência a antibióticos no ano de 2018, em Portugal <sup>17</sup> .....	52
Figura 5  Molécula de fosfomicina .....	54
Figura 6  Molécula de Nitrofurantoína.....	54
Figura 7  Estrutura química base de Penicilinas .....	57
Figura 8  Estrutura química base de Cefalosporinas .....	58
Figura 9  Estrutura química base de Carbapenemos.....	58
Figura 10  Estrutura química base de Monobactâmicos .....	59

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1  Situação clínica associada a cada tipo de ITU.....	41
Tabela 2  Características de adesinas encontradas na UPEC .....	44
Tabela 3  Regime terapêutico de cistites não complicadas .....	47
Tabela 4  Regime terapêutico oral de pielonefrite não complicada .....	48
Tabela 5  Regime terapêutico parenteral de pielonefrite não complicada.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAC	N-acetiltransferases
AAD	O-adeniltransferases
AC3	Adenilciclase 3
Afa	Adesinas afimbriais
ANT	O-nucleotidiltransferases
APH	O-fosfotransferases
ATP	Adenosina trifosfato
BCAM	Recetor de molécula de adesão à célula basal
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CBI	Comunidades bacterianas intracelulares
CNFI	Fator necrosante citotóxico I
Csg, Crl	Fímbria Curli
DHF	Ácido dihidrofólico
DHFR	Dihidrofolato redutase
DHFS	Dihidrofolato sintetase
DHPS	Dihidropteroato sintetase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dra	Fímbria Dr
EARS-Net	Rede europeia de vigilância de resistência antimicrobiana
EDP-I	Fase I- dependente de energia
EDP-II	Fase II- dependente de energia
ESBLs	$\beta$ -lactamases de espectro alargado
Fim	Fímbria tipo I
Foc	Fímbria FIC
FosA	Glutaciona-S-transferase
G-6-P	Glicose-6-fosfato
GlpT	Glicerol-3-fosfato
HlyA	Toxina $\alpha$ -hemolisina
IgA	Imunoglobulina A
ITU	Infeção do trato urinário
LPS	Lipopolissacarídeo
Mg <sup>2+</sup>	Magnésio
MurA	Enzima uridina difosfato-N-acetilglucosamina-enolpiruviltransferase

OMP	Proteína da membrana externa
PABA	Ácido p-aminobenzóico
PAI	Ilhas associadas à patogenicidade
PapG	<i>Pilus</i> associado à pielonefrite
PBPs	<i>Penicilin Binding Proteins</i>
PEP	Fosfoenolpiruvato
Pic	Protease envolvida na colonização
PIGR	Recetor polimérico da imunoglobulina
QIRs	Reservatórios intracelulares inativos
QRDR	<i>Quinolone Resistance Determining Region</i>
rRNA	Ácido ribonucleico ribossómico
Sat	Toxina autotransportadora secretada
Sfa	Fímbria S
SPATE	Autotransportadora serina-protease de <i>Enterobacteriaceae</i>
THF	Ácido tetrahidrofólico
TLR4	Recetor Toll-like 4
UDP-GlcNac	Uridina difosfato-N-acetilglucosamina
UDP-MurNac	Ácido N-acetilmurâmico
UFC	Unidades formadoras de colónias
UhpT	Hexose-fosfato
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogénica

## RESUMO

As infecções do trato urinário encontram-se entre as infecções bacterianas mais frequentes, quer na comunidade, como nos cuidados hospitalares, e *Escherichia coli* é a bactéria responsável pela maioria dos casos.

O conhecimento dos fatores de virulência, bem como, da patogênese de *Escherichia coli* são fundamentais para que a escolha do tratamento utilizado seja correta, segura e eficaz.

A resistência aos antibióticos é uma realidade, constituindo um grave problema de saúde pública, desta forma, o seu uso racional e correto assume uma importante forma de prevenção na disseminação de resistências.

Em *Escherichia coli* também a utilização de meios profiláticos assume um papel fulcral na diminuição de recidivas, e, conseqüentemente, na diminuição do uso de antibióticos, diminuindo, por sua vez, a disseminação de resistências.

**Palavras-chave:** *Escherichia coli*; Infecções do trato urinário; Resistência aos antibióticos.

## ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most frequent bacterial infections, both in the community and in hospital setting and *Escherichia coli* is the bacterium responsible for most cases.

The knowledge of the virulence factors as well as the pathogenesis of *Escherichia coli* are fundamental for the correct, safe and effective choice of treatment.

Antibiotics resistance is a reality, constituting a serious public health problem, so its rational and correct use assume an important form of prevention in the dissemination of resistance.

In *Escherichia coli*, the use of prophylactic means also assumes a central role in the decrease of relapses and, consequently, in the decrease of antibiotics use, reducing, in turn, the dissemination of resistances.

**Keywords:** *Escherichia coli*; Urinary tract infections; Antibiotic resistance.

## I. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) constituem algumas das infecções bacterianas mais comuns, afetando milhões de pessoas em todo o mundo, e envolvendo um elevado valor de custos sociais e médicos. Estas infecções podem ocorrer como consequência de patologias pré-existentes ou fatores desencadeantes em indivíduos saudáveis, e podem provocar situações de maior gravidade como pielonefrite com sepsis, sequelas que provocam recidivas, danos renais em crianças e outras complicações associadas aos tratamentos prescritos. Podem ser desencadeadas por diversos agentes patogénicos, no entanto, é *Escherichia coli*, a bactéria responsável pelo maior número de casos.<sup>1,2</sup>

*Escherichia coli* possui uma série de fatores de virulência estruturais e secretados, que atuam a diversos níveis e que auxiliam a sua instalação no trato urinário, causando infeção. É fundamental o conhecimento dos fatores de virulência e das suas formas de interação com o organismo humano para que ocorra uma decisão criteriosa, segura e eficaz do tratamento a instituir, que varia de acordo com o agente patogénico responsável e a situação clínica apresentada.

Os antibióticos disponíveis no mercado são inúmeros, no entanto, e devido ao seu uso errado e irracional em muitos países, o desenvolvimento de resistências tem vindo a aumentar a cada dia, constituindo um grave problema de saúde pública, e aumentando a dificuldade de escolha de tratamento eficaz para cada infeção. De modo a promover, uma diminuição da ocorrência de resistências surgiram uma série de normas a seguir na prescrição e utilização de antibióticos, de onde se salienta a análise da suscetibilidade a cada antibiótico para o agente patogénico responsável pela infeção.<sup>3</sup>

Esta monografia apresenta como objetivos principais dar a conhecer a patogénese responsável pelo surgimento de infeções do trato urinário provocadas por *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC), os esquemas terapêuticos utilizados em cada tipo de infeção, a percentagem de resistências a antibióticos existentes para a bactéria, bem como os mecanismos de ação e principais mecanismos de resistência de cada antibiótico, e ainda enumerar algumas formas de profilaxia existentes para ITUs.

## 2. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Infeções do trato urinário (ITU) constituem um importante problema de saúde pública, sendo causadas por diferentes agentes patogénicos como, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*.<sup>1</sup> No entanto, as estirpes uropatogénicas de *Escherichia coli* constituem o agente mais comum, responsável por cerca de 90% das infeções adquiridas na comunidade e 50% das ITUs nosocomiais.<sup>4</sup>

As ITUs encontram-se entre as infeções bacterianas mais frequentes, quer na comunidade, quer em cuidados hospitalares, afetando cerca de 150 milhões de pessoas por ano, em todo o mundo.<sup>5</sup>

A nível clínico, as ITUs, podem ser classificadas como complicadas ou não complicadas, diferenciando nas suas características e fatores de risco. As ITUs complicadas, encontram-se geralmente associadas a fatores que comprometam a defesa do trato urinário ou do hospedeiro, nomeadamente, obstrução urinária, retenção urinária devido a doença neurológica, imunossupressão, insuficiência ou transplante renal, gravidez, ou devido à presença de dispositivos de drenagem ou cateteres. As ITUs provocadas por cateteres, apresentam uma percentagem elevada de ocorrência, sendo que, a idade avançada, o cateterismo prolongado e a diabetes representam fatores de risco ao seu desenvolvimento. Por sua vez, as ITUs não complicadas, atingem indivíduos saudáveis, sem anormalidades estruturais ou neurológicas do trato urinário.<sup>1</sup> Infeções do trato urinário, podem também ser diferenciadas quanto à sua localização em ITUs inferiores, como cistite (infeção na bexiga) e ITUs superiores como pielonefrite (infeção no rim). Na Figura 1, encontram-se representadas as principais características clínicas de cistites e de pielonefrites.<sup>6</sup> Quanto à relação com outras ITUs, podemos ainda, classificá-las em ITU primária ou ITU recorrente (caracteriza-se pela existência de três ou mais ITUs num período de 12 meses, bem como, duas ou mais num período de 6 meses).<sup>5</sup>

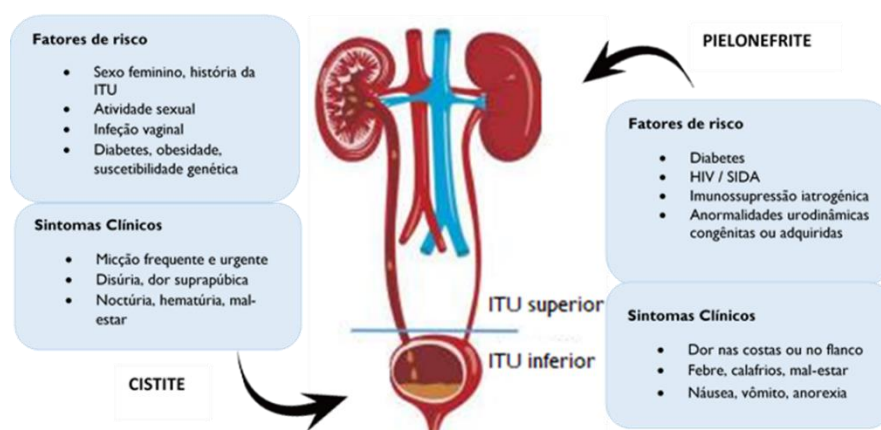


Figura II Características clínicas em cistites e pielonefrites. (Adaptado de <sup>6</sup>)

## 2.1. Epidemiologia

Como já referido anteriormente, cerca de 150 milhões de pessoas em todo o mundo desenvolvem ITU, podendo afetar ambos os géneros e variadas faixas etárias.<sup>1</sup> No entanto, é nas mulheres que reside a maior percentagem de infeção, com cerca de 50% a serem afetadas em algum momento da sua vida.<sup>6</sup>

Estudos demonstram que, a incidência de ITUs no sexo feminino atinge um pico inicial aos 20 anos, diminuindo ligeiramente durante os anos reprodutivos posteriores, sendo que, a partir da meia idade ocorre novamente um aumento, atingindo um máximo aos 80 anos. Mulheres saudáveis em pré-menopausa e sexualmente ativas apresentam, em média, uma infeção a cada 2 anos.<sup>7</sup>

Estima-se que cerca de 25% das mulheres adultas que apresentem um primeiro episódio de ITU, sofram recidiva dentro de 3 a 4 meses.<sup>5</sup>

Nos homens, é acima dos 60 anos de idade que ocorre a maior incidência de ITUs, o que poderá estar associado ao comprometimento do fluxo urinário devido ao aumento prostático.<sup>8</sup>

No que diz respeito às crianças, cerca de 10% são afetadas por ITUs, sendo a probabilidade de ocorrência maior em meninas.<sup>8</sup> No entanto, durante o primeiro ano de vida é mais comum em meninos devido à colonização do prepúcio, apresentando uma taxa de 2,7% versus 0,7% nas meninas.<sup>9</sup>

Esta discrepância de suscetibilidade a ITUs entre os géneros, pode ser atribuída às diferenças anatómicas do trato geniturinário masculino e feminino, nomeadamente, ao facto de as mulheres apresentarem uma uretra significativamente mais curta e a um distância menor entre o ânus e a abertura uretral do que os homens, permitindo que os agentes patogénicos tenham uma menor distância a percorrer para atingir a bexiga e causar infeção.<sup>10</sup>

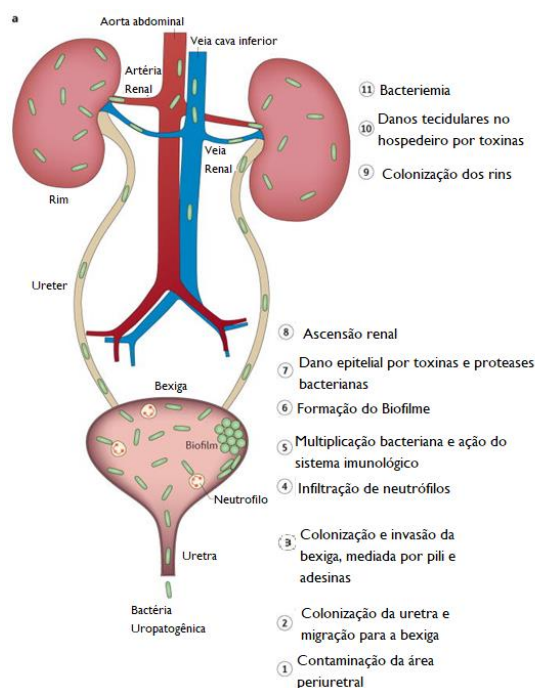
## 2.2. Patogénese geral

A interação entre os fatores de virulência do agente patogénico e os mecanismos de defesa do hospedeiro leva à suscetibilidade individual a infeções do trato urinário.<sup>5</sup>

O início de uma ITU ocorre quando bactérias uropatogénicas do microbiota fecal contaminam a zona periuretral, sendo capazes de colonizar a uretra. Consequentemente, ocorre migração para a bexiga, onde, devido à expressão de *pili* e adesinas se dá a colonização do urotélio. Iniciam-se as respostas inflamatórias do hospedeiro, havendo eliminação do agente patogénico por diversos mecanismos, incluindo a infiltração de neutrófilos. No entanto, algumas bactérias têm a capacidade de escapar ao sistema imunológico do hospedeiro devido



a alterações morfológicas, como a invasão de células hospedeiras ou por resistência aos neutrófilos, levando, deste modo, à sua multiplicação com conseqüente formação de biofilme. Estas bactérias iniciam a produção de diversas toxinas e proteases que induzem danos nas células hospedeiras e a liberação de nutrientes essenciais à sua sobrevivência, podendo até, ocorrer ascensão aos rins. Caso não sejam tratadas, e o patógeno atravesse a barreira epitelial tubular dos rins, as ITUs podem progredir a bacteriemia (Figura 2)<sup>1</sup>.



**Figura 2I** Patogênese das infecções do trato urinário. (Adaptado de<sup>1</sup>)

### 2.3. Diagnóstico

Um diagnóstico precoce é essencial para minimizar a propagação da infecção e estabelecer o tratamento correto de forma célere. Assim sendo, o diagnóstico de infecções do trato urinário baseia-se na recolha da história clínica, exame físico e análise da urina do utente (os valores de UFC/ml encontrados na urina, auxiliam a caracterização do tipo de ITU presente). No entanto, em situações mais graves e/ou recorrentes, a avaliação do trato urinário superior, bem como um diagnóstico diferencial tornam-se essenciais, de modo a descartar causas não infecciosas associadas. A Tabela I relaciona cada tipo de ITU com a situação clínica característica.<sup>2</sup>

**Tabela II** Situação clínica associada a cada tipo de ITU. (Adaptado de <sup>2</sup>)

<b>Tipo de ITU</b>	<b>Situação Clínica</b>
ITU não complicada ou cistite aguda não complicada em mulheres	Ardor miccional, micção imperiosa, polaquiúria, dor supra-púbica, sem sintomas prévios nas semanas anteriores ao episódio.
Pielonefrite aguda não complicada	Febre, arrepios, dor no flanco; exclusão de outros diagnósticos; sem anomalias urológicas.
ITU complicada	Qualquer combinação dos sintomas anteriores.
Bacteriúria assintomática	Sem sintomas urinários.
ITU recorrente	Pelo menos 3 episódios de ITU não complicada no último ano; sem anomalias estruturais ou funcionais.

### **3. *Escherichia coli* UROPATOGÊNICA (UPEC)**

*Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o agente patogénico responsável por cerca de 80 a 90% das infeções do trato urinário. Pertence à família *Enterobacteriaceae*, e é um bacilo de Gram-Negativo anaeróbio facultativo.<sup>11</sup> Atendendo às ilhas de patogenicidade (PAI) e à expressão dos fatores de virulência foram identificados 4 filogrupos principais da UPEC (A, B1, B2 e D).<sup>5</sup> Estudos mundiais, demonstraram que as estirpes virulentas de *Escherichia coli* responsáveis por infeções extraintestinais pertencem, maioritariamente aos filogrupos B2 e D.<sup>8</sup>

#### **3.1. Patogénese UPEC**

Para a ocorrência de infeção do trato urinário por UPEC, é essencial a expressão de *pili* tipo I, para que ocorra colonização, invasão e persistência na bexiga.<sup>1</sup>

A FimH (adesina *pilus* tipo I) reconhece as uroplakins manosiladas e as integrinas (como a integrina  $\alpha_3\beta_1$ ) existentes na superfície das células “guarda-chuva” (células constituintes do epitélio da bexiga), desencadeando uma cascata de transdução de sinal que ativa as RHO-GTPases (como proteínas RAC), induzindo, desta forma, o rearranjo da actina e a consequente internalização bacteriana. Por outro lado, o fator necrosante citotóxico I (CNFI) liga-se ao recetor da molécula de adesão à célula basal (BCAM) nas células hospedeiras de modo a induzir também, a ativação das RHO-GTPases, permitindo rearranjos citoesqueléticos da actina e transtorno da membrana, aumentando a internalização.<sup>1,6</sup>

Com UPEC dentro da célula hospedeira, iniciam-se os processos de defesa contra a invasão bacteriana.

O recetor Toll-like 4 (TLR4), presente nas células epiteliais da bexiga, reconhece o lipopolissacarídeo (LPS) libertado pela UPEC ocorrendo produção de AMP cíclico (cAMP) por

ativação da adenilciclase 3 (AC3), levando à exocitose de UPEC internalizada, através da membrana plasmática apical, para o lúmen da bexiga, sendo eliminada na urina.<sup>1,5</sup>

Outro mecanismo de defesa, diz respeito à esfoliação do urotélio, permitindo a eliminação de um grande número de bactérias. Simultaneamente, ocorre proliferação ativa de mastócitos progenitores basais, para que, as células epiteliais da bexiga vão sendo renovadas.<sup>5,6</sup>

No entanto, UPEC pode ultrapassar os mecanismos de defesa inata migrando para o citoplasma da célula endotelial, onde se multiplica, formando comunidades bacterianas intracelulares (CBI). A maturação das CBI causa dispersão bacteriana, permitindo a internalização noutras células hospedeiras.<sup>1,6</sup>

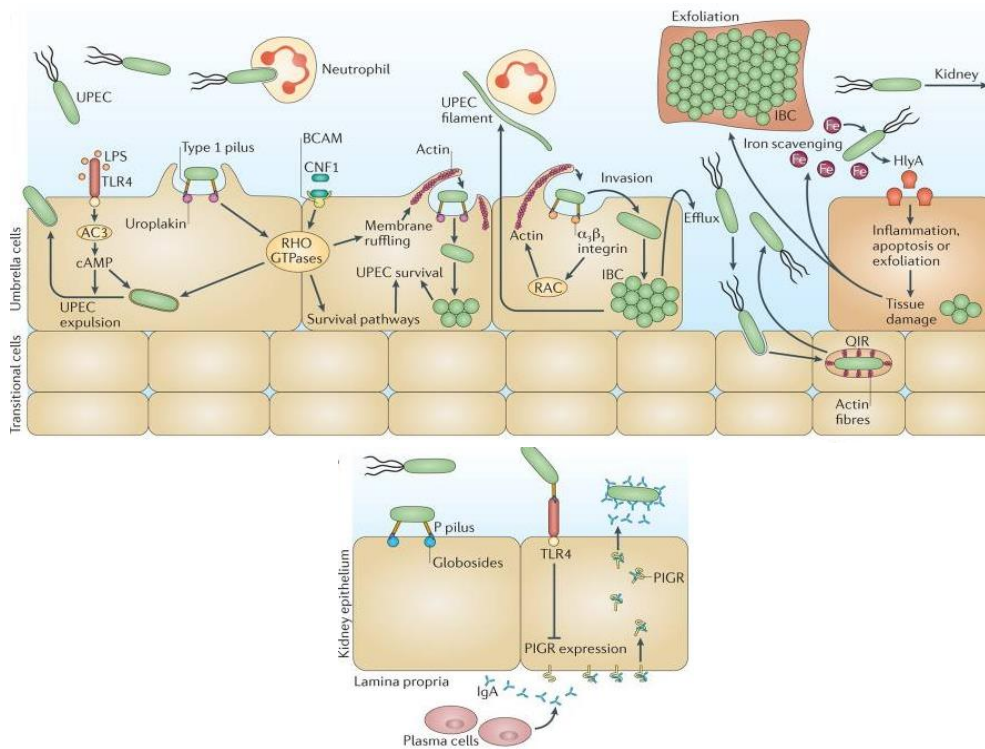
Em alternativa, UPEC, pode também estabelecer reservatórios intracelulares inativos (QIRs) nas células de transcrição subjacentes. Estes reservatórios consistem num conjunto de bactérias não replicantes, no interior de compartimentos ligados à membrana e envoltos em actina, podendo permanecer viáveis por longos meses.<sup>1,6</sup>

Um outro mecanismo de sobrevivência de UPEC diz respeito à sua capacidade de secreção de uma série de fatores importantes na aquisição de nutrientes. A toxina  $\alpha$ -hemolisina (HlyA), promove lise celular pela formação de poros, aumentando a libertação de ferro e a aquisição de nutrientes; para além disto, também leva à esfoliação epitelial promovendo a disseminação de UPEC, uma vez que, as camadas profundas do urotélio ficam mais expostas às QIRs. Por outro lado, os sideróforos permitem a captação de ferro por UPEC, promovendo a sua sobrevivência.

A sobrevivência de UPEC ao nível extracelular deve-se também à adoção de uma morfologia filamentosa que a torna mais resistente aos neutrófilos do sistema imunitário do hospedeiro.<sup>1</sup>

No que diz respeito à colonização dos rins por parte de UPEC, esta depende essencialmente da expressão de *pilus* associado à pielonefrite (P), PapG. A PapG liga-se aos glicolípidos que contêm globosídeos e são parte constituinte do tecido renal. Interage, também, com o recetor TLR4, reduzindo a expressão do recetor polimérico da imunoglobulina (PIGR), prejudicando o transporte de imunoglobulina A (IgA) através das células epiteliais para o lúmen renal. Ao inibir este transporte, a UPEC consegue ultrapassar a resposta imunológica do hospedeiro, sendo possível a infeção. Na Figura 3 encontra-se representado o esquema da patogénese da UPEC.<sup>1</sup>

Em suma, e atendendo aos mecanismos supracitados, verifica-se que a resposta imunitária do hospedeiro à colonização e invasão da UPEC, determina não só o resultado da infeção inicial, como também a suscetibilidade do hospedeiro a infeções posteriores.



**Figura 31** Patogênese de *Escherichia coli* em infecções do trato urinário. (Adaptado de<sup>1</sup>)

### 3.2. Fatores de Virulência

A patogenicidade de *Escherichia coli* deve-se à grande variedade de fatores de virulência que possui, sendo geralmente codificados em ilhas associadas à patogenicidade (PAIs), plasmídeos e outros elementos genéticos móveis.<sup>8</sup>

Os fatores de virulência podem ser estruturais (como adesinas, lipopolissacarídeo (LPS), cápsula de polissacarídeo, flagelo) ou secretados (toxinas, sistemas de aquisição de ferro) e apresentam diversas ações, desde a resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro, a invasão dos tecidos ou a indução de respostas inflamatórias locais no hospedeiro.<sup>4,8</sup>

As ilhas associadas à patogenicidade (PAIs) são regiões específicas do cromossoma bacteriano, onde ocorre a codificação dos genes de virulência. Através da transferência horizontal de genes conseguem alcançar diversas populações bacterianas, permitindo, deste modo, a colonização de ambientes distintos. Entre as várias PAIs identificadas em estirpes de *Escherichia coli* destacam-se as PAIs I a IV da estirpe 536 (codificam, entre outros, fímbria P,  $\alpha$ -hemolisina, fímbria S e sideróforo de yersiniabactina), as PAIs I<sub>96</sub> e II<sub>96</sub> (codificam, entre outros, fímbria P e  $\alpha$ -hemolisina), e as PAIs I<sub>CFT073</sub> e II<sub>CFT073</sub> (codificam, entre outros, fímbria P,  $\alpha$ -hemolisina e sideróforo de aerobactina).<sup>8</sup>

Os fatores de virulência estruturais desempenham um importante papel, uma vez que, são eles que conferem à bactéria a capacidade de aderir às células hospedeiras, permitindo a

posterior colonização. Assim sendo, para que esta adesão ocorra, existem 3 tipos principais de adesinas: fímbrias, afimbriais (Afa) e proteínas da membrana externa (OMPs). A maioria dos genes que codificam fímbrias são cromossômicos, podendo, com menor frequência, ser associados a plasmídeos.<sup>8</sup> As fímbrias ou *pili* são estruturas filamentosas curtas, usadas por bactérias para aderência a superfícies.<sup>10</sup> Na Tabela 2, encontram-se descritas as principais adesinas de UPEC e as respectivas características.

**Tabela 2I** Características de adesinas encontradas na UPEC <sup>5,8,10</sup>

<b>Adesinas e respetivo gene</b>	<b>Características</b>
Fímbria tipo I (Fim)	Afinidade por estruturas com resíduos de manose, como o uroplakin presente no urotélio; são um fator de colonização, permitindo o crescimento bacteriano na forma de biofilme (ex. FimH).
Fímbria P (Pap)	Resistente à manose; a adesina PapG ocorre em 3 variantes moleculares: PapGI, PapGII (associado a pielonefrite e bacteriemia), PapGIII (associado a cistites); A PapG liga-se aos glicolípidos que contêm globosídeos e são parte constituinte do tecido renal para causar infeção.
Fímbria S (Sfa)	Resistente à manose, codificada por 9 genes; adesão às células do trato urinário inferior e dos rins facilitando a invasão de bactérias nos tecidos.
Fímbria FIC (Foc)	Expressas em alguns isolados de UPEC, associadas às Fímbrias S; adesão a células epiteliais renais e células endoteliais da bexiga e rins.
Fímbria Dr (Dra)	Resistente à manose; ligação ao recetor DAF nas células epiteliais de superfície e mediação da internalização de bactérias para as células hospedeiras.
Adesina afimbrial (Afa)	Ligação ao recetor DAF no epitélio da superfície celular.
Fibra Curli (Csg, Crl)	Apêndices da superfície bacteriana que secretam proteínas bacterianas do tipo amiloide, favorecendo o desenvolvimento de biofilme.
Proteínas da membrana externa (Omp)	Permitem a sobrevivência intracelular pela evasão das respostas imunológicas do hospedeiro.

O Lipopolissacarídeo (LPS) é constituído por ácidos gordos alinhados a um núcleo de oligossacáridos, que por sua vez, se encontram ligados a uma cadeia de polissacarídeos (Antigénio O), tendo deste modo, propriedades anfipáticas. Possui a capacidade de colonizar a bexiga, formar reservatórios e desencadear respostas imunológicas. Quando a sua quantidade na superfície celular se encontra diminuída, o LPS favorece resistência a antibióticos hidrofóbicos, bem como, hipersensibilidade a moléculas tóxicas hidrofóbicas.<sup>5</sup>

A grande maioria de isolados de UPEC demonstra a presença de motilidade, sendo mediada por flagelo; este, desempenha um importante papel na formação de biofilme, nomeadamente na adesão, maturação e dispersão.<sup>5</sup>

A diversidade estrutural das cápsulas de polissacarídeos da UPEC permite que haja semelhança aos componentes do tecido do hospedeiro, dificultando, deste modo, o reconhecimento por parte do sistema imunológico. Por outro lado, a alteração na expressão de genes codificantes de fatores de virulência e proteínas reguladoras promove o desenvolvimento de biofilme. A expressão do gene Agn43, que se encontra envolvido na agregação de células de *Escherichia coli* determina a capacidade de formação de biofilme.<sup>8</sup> O biofilme é constituído por comunidades bacterianas sésseis, complexas, diferenciadas e multicelulares, sendo distinguido pela presença de matriz extracelular composta por proteínas (Curli e fímbrias), polissacarídeos e/ou DNA. A formação de biofilme protege a comunidade bacteriana de respostas imunológicas e confere maior grau de resistências a antibióticos.<sup>10</sup>

A limitação de ferro constitui um mecanismo de defesa contra agentes patogénicos, assim sendo, e uma vez que o ferro se encontra ligado a proteínas como a transferrina (proteína que transporta o ferro) ou ferritina (proteína que armazena o ferro nos tecidos), a sua concentração no trato urinário encontra-se reduzida. Deste modo, a UPEC regula a expressão de variados genes envolvidos na aquisição de ferro para a sua sobrevivência. Todos os mecanismos de aquisição de ferro requerem o complexo TonB, localizado na membrana citoplasmática. Este complexo leva à absorção de ferro, uma vez que, permite ligação e quebra do ferro na superfície celular.<sup>8,10</sup>

Os sideróforos são moléculas quelantes de ferro produzidas pela UPEC, sendo que, a sua ligação aos complexos de ferro-férrico e ferro-sideróforo, são reconhecidos pelos recetores membranares, ocorrendo absorção de ferro. A UPEC expressa vários tipos de sideróforos como a aerobactina, enterobactina, salmochelina e yersiniabactina. No entanto, resultante da resposta imunológica, as células do urotélio regulam a expressão de genes para o recetor de transferrina e os neutrófilos do hospedeiro produzem lipocalina-2 de modo a impedir a captação de ferro pelas bactérias. A salmochelina não é reconhecida pela lipocalina-2, conseguindo exercer a sua ação de forma mais eficiente que a enterobactina. A yersiniabactina tem ainda a capacidade de proteger as células bacterianas da resposta imunológica do hospedeiro.<sup>8,10</sup>

Outro mecanismo de captação de ferro por UPEC são os recetores da membrana externa, ChuA e Hma que são expressos em condições limitadas de ferro, realizando a

captação de ferro da hemoglobina. O ferro ferroso é transportado para o citoplasma pelo sistema SitABC.<sup>10</sup>

UPEC possui ainda a capacidade de secretar toxinas, como  $\alpha$ -hemolisina (HlyA), fator necrosante citotóxico I (CNF-I), toxina autotransportadora secretada (Sat) e protease envolvida na colonização (Pic).<sup>10</sup>

A toxina  $\alpha$ -hemolisina para além de promover a lise celular através da formação de poros nas membranas das células hospedeiras, permite também aumentar a quantidade de ferro libertado pelas células hospedeiras, bem como, a aquisição de nutrientes por parte da bactéria; tem ainda a capacidade de provocar esfoliação epitelial, de modo, a promover a disseminação bacteriana.<sup>1,10</sup>

O CNF-I aumenta a internalização bacteriana, através da sua ligação ao recetor da molécula de adesão à célula basal (BCAM) nas células hospedeiras, que induz a ativação das RHO-GTPases, e provoca rearranjos citoesqueléticos da actina com consequente, transtorno da membrana.

Pic e Sat são toxinas pertencentes à família de proteínas SPATE (autotransportadores serina-proteases de *Enterobacteriaceae*). A protease envolvida na colonização (Pic) induz danos na membrana celular, facilita a colonização do epitélio e tem ainda ação na degradação de mucinas. Por sua vez, a toxina autotransportadora secretada (Sat) apresenta um efeito citotóxico com influência na vacuolização celular.<sup>10</sup>

Evidências científicas demonstram que a infeção por UPEC não é causada por um único fator de virulência, mas sim, por um conjunto de fatores associados e que, os tipos de fatores de virulência expressos condicionam a gravidade da infeção. O conhecimento do perfil de virulência das estirpes de UPEC é importante para o seguimento da evolução da infeção e para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.<sup>8</sup>

#### **4. TRATAMENTO**

O tratamento das infeções do trato urinário é feito recorrendo a antibióticos, no entanto, o seu uso inadequado e excessivo contribui para o aumento de resistências por parte das bactérias, levando a um grave problema de saúde pública. Assim sendo, a sua administração deve garantir resultados clínicos de forma económica e minimizando as consequências do uso indevido.<sup>12</sup> A escolha do antibiótico adequado deve reger-se em função das características do hospedeiro, microrganismos prováveis e seus mecanismos de resistência, bem como, características particulares de cada fármaco. No caso de ocorrer ressurgimento após

terapêutica deve ser utilizado um antibiótico de uma classe diferente do anterior, sendo avaliada a suscetibilidade do agente patogénico.<sup>13</sup>

Em casos de bacteriúria assintomática o tratamento é ainda discutível, uma vez que, alguns estudos demonstraram a existência de alguma proteção contra ITUs sintomáticas.<sup>12</sup> Atendendo a este facto, apenas deve ser realizado tratamento em utentes onde seja demonstrado algum benefício; é o caso de mulheres grávidas, onde a falta de tratamento pode levar a partos prematuros ou baixo peso do bebé ao nascimento.<sup>13,14</sup> A escolha e duração do tratamento pode seguir as mesmas orientações das ITUs sintomáticas complicadas ou não complicadas, sofrendo adaptação de acordo com a situação clínica do utente.<sup>12</sup>

O tratamento de cistite não complicada apresenta diversas alternativas, sendo que, na Europa as de primeira escolha são, fosfomicina, pivmecilinam e nitrofurantoína. No entanto, em áreas onde é verificada resistência aos antibióticos, o trimetoprim isolado ou em combinação com sulfonamida são uma alternativa (exceto em grávidas no terceiro trimestre). A utilização de quinolonas e  $\beta$ -lactâmicos, apenas deve ser feita aquando de alguma contra-indicação aos restantes antibióticos, pois apresentam diversos efeitos adversos (como resistências e impacto negativo a nível ecológico) e menor eficácia em comparação com as restantes opções. A Tabela 3 descreve o regime terapêutico em cistites não complicadas.<sup>12,13</sup>

**Tabela 3** Regime terapêutico de cistites não complicadas. ( Adaptado de<sup>12</sup>)

	<b>Antibiótico</b>	<b>Dosagem</b>
Cistite na mulher	Fosfomicina	3 g em dose única
	Nitrofurantoína	100 mg, duas vezes ao dia (5 dias)
	Pivmecilinam	200 mg, três vezes ao dia (3 a 5 dias)
Alternativas	$\beta$ -lactâmicos	
Cistite no homem	Sulfametoxazol-Trimetoprim	800/160 mg, duas vezes ao dia (7 dias)
Alternativas	Fluoroquinolonas (se de acordo com o teste de suscetibilidade antimicrobiana)	

O tratamento de pielonefrite não complicada varia consoante a necessidade ou não de internamento hospitalar. Nos casos de tratamento ambulatorio os antibióticos indicados como 1ª linha são fluoroquinolonas para administração oral, quando garantida uma baixa resistência por parte do agente patogénico. Em casos de contra-indicação às fluoroquinolonas, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim, bem como  $\beta$ -lactâmicos são a alternativa; no



entanto, é necessária a administração intravenosa inicial de um antibiótico anti-parietal de longa ação (como ceftriaxona) caso não seja realizado o teste de suscetibilidade antimicrobiana. Os antibióticos de 1ª linha usados no tratamento de cistites não complicadas (fosfomicina, nitrofurantoína e pivmecilinam) não são aconselhados para esta situação clínica, devido à baixa concentração de fármaco que atinge o tecido renal. Quando é necessária hospitalização do utente, deve, inicialmente, ser administrado um antibiótico intravenoso (fluoroquinolona, aminoglicosídeo, cefalosporinas ou penicilina de largo espectro) com base nos padrões de resistência e nos resultados dos testes de suscetibilidade antimicrobiana, sendo que, aquando de uma melhoria clínica, pode passar-se a uma terapêutica oral. Em utentes onde seja verificada a presença de agentes patogénicos resistentes a vários antibióticos, a alternativa apresentada é o uso de carbapenemos.<sup>12</sup> As Tabelas 4 e 5 descrevem os regimes terapêuticos oral e parenteral, respetivamente.

**Tabela 4** Regime terapêutico oral de pielonefrite não complicada. (Adaptado de<sup>12</sup>)

<b>Antibiótico</b>	<b>Dosagem</b>
Ciprofloxacina	500-750 mg, duas vezes ao dia (7 dias)
Levofloxacina	750 mg por dia (5 dias)
Sulfametoxazol-trimetoprim	800/160 mg, duas vezes ao dia (14 dias)
Cefpodoxima	200 mg, duas vezes ao dia (10 dias)

**Tabela 5** Regime terapêutico parenteral de pielonefrite não complicada. (Adaptado de<sup>12</sup>)

<b>Antibiótico</b>	<b>Dosagem</b>
<b>1ª linha</b>	
Ciprofloxacina	400 mg, duas vezes ao dia
Levofloxacina	750 mg, por dia
Ceftriaxona	1-2 g, por dia
<b>2ª linha</b>	
Cefepima	1-2 g, duas vezes ao dia
Piperacilina/tazobactam	2,5-4,5 g, três vezes ao dia
Ceftolozano/tazobactam	1,5 g, três vezes ao dia
<b>Alternativas</b>	
Imipenemo/Cilastatina	0,5 g, três vezes ao dia
Meropenemo	1 g, três vezes ao dia

No caso de ITUs complicadas, é essencial e obrigatória a gestão do fator que está a comprometer o trato urinário, variando a terapêutica instituída de acordo com a gravidade, resistências apresentadas pelo agente patogénico no teste de suscetibilidade antimicrobiana e

fatores do hospedeiro. Pacientes com sintomas que necessitem de hospitalização são inicialmente tratados com um antibiótico intravenoso (aminoglicosídeo associada ou não a amoxicilina, cefalosporina de 2ª ou 3ª geração, penicilina de largo espectro associada ou não a aminoglicosídeo), durante 7 a 14 dias conforme a situação clínica. As fluoroquinolonas não são benéficas nesta situação pela taxa de resistências que apresentam, devendo apenas ser utilizadas em caso de contra-indicação do utente à terapêutica de 1ª linha ou quando o nível de gravidade é baixo, sendo possível iniciar a terapêutica oral.<sup>12</sup>

No que diz respeito às ITUs recorrentes é necessário fazer prevenção (que engloba medidas farmacológicas e não farmacológicas), sendo também de extrema importância, a consensualização dos fatores de risco que podem ser prevenidos. A profilaxia antimicrobiana consiste em nitrofurantoína 50 ou 100 mg uma vez ao dia ou fosfomicina 3 g a cada dez dias, durante três a seis meses, devendo apenas ser aplicada quando as outras medidas profiláticas não surtirem efeito. A profilaxia imunoativa com OM-89, profilaxia com probióticos (*Lactobacillus* spp.) ou reposição hormonal são exemplos de meios profiláticos que irão ser abordados posteriormente.<sup>12</sup>

## **5. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS USADOS NO TRATAMENTO DE ITUs**

A prescrição de antibióticos deve ser feita de forma consciente e racional, avaliando a relação risco-benefício da sua utilização nos utentes, sendo sempre um ato de responsabilidade médica. São vários os efeitos prejudiciais que podem ser provocados pelo uso de antibióticos, como reações alérgicas, interações medicamentosas, alterações no funcionamento das células do hospedeiro devido a toxicidade, desequilíbrio do microbiota do hospedeiro, podendo facilitar a proliferação de agentes patogénicos, ou o aparecimento de resistências.<sup>3</sup> Deste modo, o diagnóstico correto da infeção, a existência de indicação para o uso de antibióticos, a suscetibilidade do agente patogénico ao antibiótico escolhido para o tratamento e o conhecimento das características dos fármacos para determinação do regime terapêutico, são cruciais no aumento da eficácia terapêutica e na diminuição da toxicidade e ocorrência de resistências.<sup>14,3</sup>

O aparecimento de resistências a antibióticos é um grave problema de saúde pública que tem vindo a aumentar ao longo dos anos com grandes consequências a diversos níveis. Resistência a antibióticos caracteriza-se pela capacidade das bactérias resistirem à ação de um ou vários antibióticos utilizados em terapêutica ou profilaxia, ou seja, bactérias resistentes não são inibidas pela concentração sistémica alcançada num regime terapêutico normal do antibiótico.<sup>15,16</sup> Os agentes patogénicos resistentes aos antibióticos são responsáveis por

diversas infecções associadas a cuidados hospitalares ou não, podendo mesmo estar presentes no microbiota de indivíduos saudáveis, em animais ou no ambiente.<sup>15</sup>

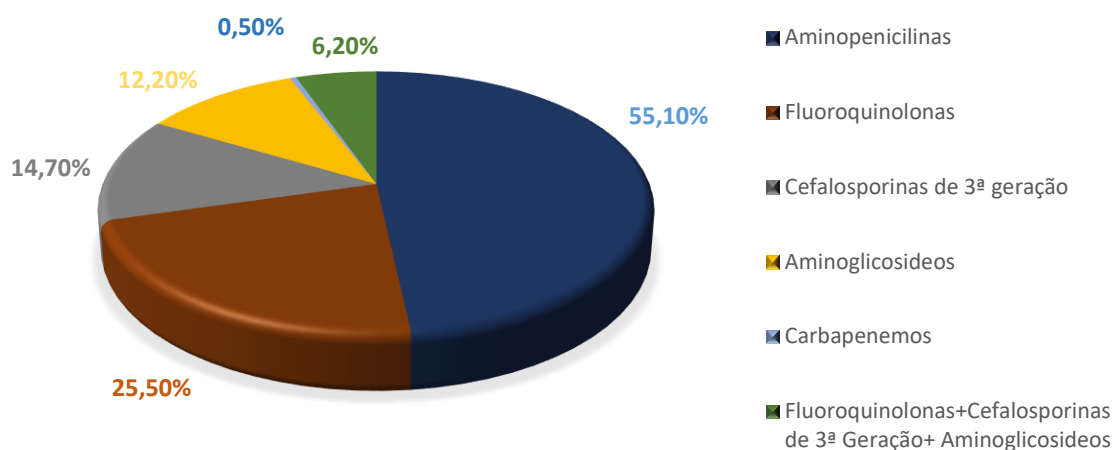
As bactérias podem apresentar resistência natural/intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é previsível, faz parte das características naturais da espécie bacteriana, não constituindo risco para a terapêutica desde que conhecido o agente patogénico e os mecanismos de ação dos antibióticos disponíveis. O problema surge quando ocorre resistência adquirida, ou seja, as bactérias sofrem alterações estruturais ou bioquímicas (mutações), ou adquirem material genético de outra espécie bacteriana (transferência horizontal de genes), que lhes permite desenvolver resistência a determinados antibióticos.<sup>3,15,16</sup>

O uso indevido e/ou prolongado de antibióticos é dos principais fatores responsáveis pelo surgimento de resistências. Em muitos países, os antibióticos podem ser obtidos sem receita médica, levando ao seu uso excessivo e errado, que poderá pôr em causa a sua eficácia; por outro lado, a utilização de concentrações de antibióticos abaixo da concentração mínima inibitória, o incumprimento das dosagens prescritas e a prescrição de classes de antibióticos usadas recentemente naquele utente, favorecem também o aparecimento de bactérias resistentes.<sup>3,16</sup> Um outro aspeto, que contribui para o desenvolvimento de resistência a antibióticos é a transmissão cruzada de bactérias resistentes entre humanos, animais e ambiente. Muitos dos antibióticos usados em agricultura e pecuária pertencem às mesmas classes dos utilizados em humanos, desta forma, a ingestão de produtos de origem animal e vegetal, constitui uma fonte de disseminação de genes de resistência a antibióticos, pelo consumo de bactérias resistentes e de resíduos de antibióticos usados nessas atividades; por outro lado, também a excreção de fluidos biológicos dos animais tratados com esses antibióticos provoca disseminação de resistências nos ecossistemas.<sup>14,15</sup>

A utilização de antibióticos vai exercendo pressão seletiva sobre os agentes patogénicos, contribuindo para a sobrevivência e desenvolvimento dos agentes portadores de resistências, uma vez que, os não portadores são ainda suscetíveis à ação do antibiótico. As bactérias portadoras de resistências a antibióticos têm capacidade de propagação entre pessoas, assim como, já no organismo humano, possuem capacidade de transferência, entre diferentes espécies bacterianas, de material genético portador de genes de resistência através de elementos genéticos móveis como plasmídeos, integrões ou transposões.<sup>15,16</sup> Um plasmídeo diz respeito a moléculas de DNA não cromossómico capazes de sofrerem replicação independente em células bacterianas, e são normalmente, um dos meios utilizados na disseminação de genes codificantes de  $\beta$ -lactamases e carbapenemases, adquiridos por várias espécies, como o caso de *Escherichia coli*.<sup>14</sup>

As resistências aos antibióticos por *Escherichia coli* podem dever-se a mutações, como se observa em fluoroquinolonas, ou à aquisição de elementos genéticos móveis de outras bactérias que codificam genes de resistência, como se observa no surgimento de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBLs) e carbapenemases. ESBLs são enzimas que conferem resistência à maioria dos  $\beta$ -lactâmicos, sendo transmissíveis entre bactérias e surgindo, por vezes, em combinação com outros mecanismos de resistência, levando ao surgimento de bactérias multirresistentes. Os carbapenemos geralmente resistem à ação das ESBLs, mas não à de carbapenemases.<sup>16,17</sup>

Segundo dados da Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (EARS-Net), em 2018, mais de metade (58,3%) dos isolados de *Escherichia coli* analisados eram resistentes a pelo menos um dos antibióticos em estudo (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, aminopenicilinas, cefalosporinas de terceira geração e carbapenemos). Estudos realizados entre 2015-2018 demonstraram que, ao longo deste período de tempo, na União Europeia, houve um ligeiro decréscimo nas percentagens de resistências a aminoglicosídeos, aminopenicilinas e carbapenemos, no entanto, houve um aumento nas percentagens de resistência a fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração. A resistência mais comum foi a de aminopenicilinas, isoladas ou em associação a outros antibióticos. Foram ainda observadas diferenças significativas nas percentagens de resistências dos diferentes países, com exceção dos carbapenemos, devendo-se em parte ao facto do tratamento definido em cada país variar, observando-se, uma correlação entre o consumo de antibióticos de um país e o aparecimento de resistências nos mesmos.<sup>17</sup> A combinação de sulfametoxazol e trimetoprim, é um exemplo disso, as taxas de resistência, nos países europeus são variadas, sendo geralmente superiores a 15%; no entanto, devido à baixa prescrição desta associação a taxa de resistência diminuiu em alguns países.<sup>14</sup> Na Figura 4 encontram-se representadas as percentagens de resistências a cada antibiótico, no ano de 2018 em Portugal.<sup>17</sup>



**Figura 41** Percentagens de resistência a antibióticos no ano de 2018, em Portugal.<sup>17</sup>

Atendendo a este panorama, a existência de agentes patogénicos multirresistentes constitui um grande desafio, uma vez que, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infeções por eles provocadas se tornam muito limitadas; para além disso, a não resposta à terapêutica instituída, por parte desses agentes, leva a prolongamento de doenças, internamentos hospitalares, e complicações, podendo mesmo levar à morte em situações mais delicadas.<sup>15</sup>

Para uma utilização mais eficiente e correta da antibioterapia, e com foco na diminuição da ocorrência de resistências, esta deve ser, sempre que possível, instituída com base nos testes de suscetibilidade antimicrobiana e deve ser reavaliada atendendo à resposta clínica e dados laboratoriais, suspendendo a terapêutica em caso de resolução da infeção, ou alterando o antibiótico inicialmente escolhido, se este não surtir efeito. Deve ser sempre privilegiada a curta duração da terapêutica, e a monoterapia, utilizando sempre que possível, antibióticos de espectro mais estreito. Deve recorrer-se à utilização de associações de antibióticos, apenas em casos onde se verifique sinergismo de ação, ou em infeções provocadas por agentes patogénicos multirresistentes.<sup>3</sup>

### 5.1. Fosfomicina

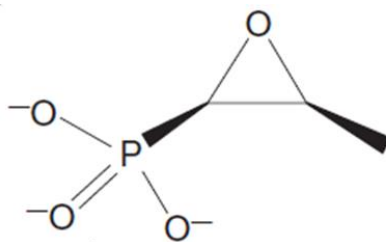
A fosfomicina (Figura 5), análogo do fosfoenolpiruvato (PEP), é um antibiótico de espectro alargado com ação bactericida e baixa toxicidade. Atua como inibidor tempo-dependente da enzima uridina difosfato-N-acetilglucosamina-enolpiruviltransferase (MurA), por ligação covalente ao grupo tiol de uma cisteína no local ativo da enzima (responsável por catalisar a primeira fase da síntese da parede celular bacteriana). Assim sendo, ao inibir a MurA,

a fosfomicina bloqueia de forma irreversível a ligação da uridina difosfato-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) com o radical enolpiruvil do fosfoenolpiruvato, interferindo com a formação do precursor dos peptidoglicanos (ácido N-acilmurâmico (UDP-MurNAc)). Para além disto, a fosfomicina tem ainda a capacidade de reduzir a aderência bacteriana às células do urotélio.<sup>18,19</sup> A entrada de fosfomicina nas células de *Escherichia coli*, pode ocorrer por dois sistemas de transporte ativo, o sistema de captação de  $\alpha$ -glicerofosfato e o sistema de captação de hexose-fosfato (UhpT).<sup>19</sup> No primeiro sistema, o  $\alpha$ -glicerofosfato induz a expressão de glicerol-3-fosfato (GlpT), gene codificante da permeação de  $\alpha$ -glicerofosfato, para captação de fosfomicina, no segundo, a sua ação é induzida pela glicose-6-fosfato (G-6-P).<sup>18</sup> No entanto, em ambos é necessária a presença de AMP cíclico (cAMP) para a sua regulação.<sup>19</sup>

A resistência à fosfomicina pode ocorrer por diversos mecanismos, como impermeabilidade devido a mutações que afetam os mecanismos de transporte, enzimas modificadoras que inativam a sua ação, ou até modificação do alvo MurA.

Os sistemas de transporte de fosfomicina para o interior da bactéria podem sofrer mutações cromossómicas nos genes GlpT e UhpT, levando a uma diminuição ou bloqueio da captação de fosfomicina, para além disso, também mutações nos genes PTSI ou *cyaA*, podem reduzir os níveis de cAMP e, conseqüentemente, afetar os sistemas de transporte. Por outro lado, existem variadas enzimas capazes de modificar a fosfomicina, inativando-a, de onde se destacam, as metaloenzimas FosA, FosB e FosX, e as cinases FomA e FomB. A FosA (glutathione S-transferase) é transferida através de plasmídeos na família *Enterobacteriaceae*, possui diversos subtipos (*fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5*), e catalisa a reação entre a fosfomicina e a glutathione, inativando-a pela abertura do anel epóxido. As cinases, FomA e FomB causam degradação da fosfomicina através de fosforilação, ou seja, adicionam fosfatos de forma sequencial à porção fosfonato da fosfomicina, utilizando ATP com  $Mg^{2+}$  como cofator. Por fim, podem ainda ocorrer mutações no gene *MurA*, levando a uma diminuição da afinidade da MurA para com o antibiótico.<sup>18,19</sup>

A fosfomicina é geralmente usada para tratamento de ambulatório de doentes com ITUs, podendo provocar distúrbios gastrointestinais leves após administração oral e é contraindicada em casos de hipersensibilidade; não é mutagénica nem genotóxica. Este antibiótico, apesar de antigo, tem sido amplamente utilizado uma vez que, o seu mecanismo de ação permite sinergia com outros antibióticos e torna incomum a existência de resistência cruzada, além do descrito, é também ativa contra várias bactérias resistentes, devido ao seu amplo espetro de ação.<sup>18,19</sup>

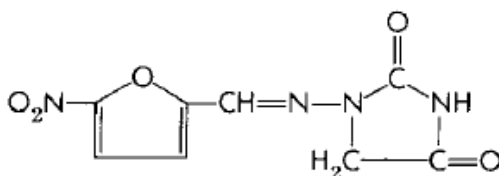


**Figura 51** Molécula de fosfomicina. (Adaptado de<sup>18</sup>)

## 5.2. Nitrofurantoína

A nitrofurantoína (Figura 6) é um nitrofurano sintético, disponível há mais de 50 anos e cujo mecanismo de ação não se encontra ainda bem definido, pensando-se que seja multifatorial. Para exercer a sua atividade, este antibiótico necessita de ser reduzido pela ação de enzimas bacterianas, nitrofurano redutases insensíveis ao oxigênio, que produzem metabolitos “eletrofílicos muito reativos”, e que, posteriormente destroem proteínas ribossomais e DNA bacterianos, inibindo a sua síntese.<sup>14,20</sup> Os genes *nfsA* e *nfsB*, que codificam nitrofurano redutases estão presentes em *Escherichia coli*, sendo que, uma mutação nesses genes pode levar a resistência à nitrofurantoína que pode ser transmitida por plasmídeo, no entanto, é muito incomum.<sup>14</sup> As bactérias suscetíveis a este antibiótico, raramente se tornam resistentes ao longo do tratamento.<sup>21</sup>

O surgimento de efeitos adversos é raro, sendo principalmente distúrbios gastrointestinais e toxicidade pulmonar ou hepática. A nitrofurantoína é dos poucos antibióticos que pode ser utilizado durante a gravidez para o tratamento de cistite, com exceção do último mês, devido ao risco de anemia hemolítica no recém-nascido; por outro lado, em doentes com insuficiência renal leve, apenas deve ser usada quando não houver tratamento alternativo, uma vez que, ao ser excretada majoritariamente pela urina, a taxa de excreção encontra-se relacionada com a clearance de creatinina, e portanto, em doentes com a função renal comprometida, a eficácia do antibiótico encontra-se diminuída, e a toxicidade aumentada.<sup>20,21</sup>



**Figura 61** Molécula de Nitrofurantoína (Adaptado de <sup>21</sup>)

### 5.3. $\beta$ -lactâmicos

Os  $\beta$ -lactâmicos são a classe de antibióticos mais utilizada em todo o mundo, foram descobertos na década de 1920 com a benzilpenicilina e a partir daí novos derivados da penicilina e novas classes foram surgindo com o intuito de aumentar o espectro de atividade e de contornar as resistências que iam aparecendo.<sup>22</sup> Caracterizam-se por possuírem um anel beta-lactâmico constituído por 3 átomos de carbono e um de azoto com radicais substituintes, a variada composição destes radicais permite a existência de antibióticos com diferentes espectros antibacterianos e distintas características farmacocinéticas.<sup>23</sup>

Estes antibióticos são antiparietais e bacteriostáticos, ou seja, inibem a fase final da síntese do peptidoglicano (constituente da parede celular bacteriana) através da ligação irreversível às PBPs (*Penicilin Binding Proteins*), também conhecidas como D-D-carboxipeptidases-transpeptidases, enzimas necessárias para a ligação entre cadeias peptídicas de peptidoglicano. Este mecanismo só é possível pela similaridade que existe entre a estrutura destes antibióticos e o terminal D-alanil-D-alanina da cadeia de peptidoglicano; o antibiótico ocupa então o lugar do substrato natural da transpeptidase impedindo a sua atividade enzimática.<sup>23</sup>

Cada espécie tem um determinado número de PBPs específico, variando também as suas características, em *Escherichia coli* existem 7 PBPs subdivididas em baixo e alto peso molecular, sendo que apenas 4 (PBP<sub>1a</sub>, PBP<sub>1b</sub>, PBP<sub>2</sub> e PBP<sub>3</sub>) são consideradas essenciais; a inibição da atividade transpeptidase em PBPs de alto peso molecular, por esta classe de antibióticos, leva à morte celular, a inibição de PBP<sub>1a</sub> e PBP<sub>1b</sub> provoca lise celular, já a inibição da PBP<sub>2</sub> leva à interrupção da divisão celular e à formação de células esféricas osmoticamente sensíveis, e por fim, a inibição de PBP<sub>3</sub> provoca a formação de formas filamentosas.<sup>22</sup>

Os mecanismos pelos quais as bactérias conseguem escapar a ação dos  $\beta$ -lactâmicos são diversos, desde modificação dos alvos (PBPs), impermeabilização da membrana externa, bombas de fluxo e hidrólise enzimática. A modificação dos alvos pode ocorrer através de mutações nos genes produtores de PBPs, recombinações homólogas entre genes ou mesmo síntese de PBPs sem afinidade aos  $\beta$ -lactâmicos, não havendo ligação do antibiótico à enzima, e, conseqüentemente, perda de ação; o mesmo acontece com a impermeabilização da membrana externa, onde, basta uma modificação na expressão ou ausência dos genes codificantes de porinas para haver resistência. No caso da existência de bombas de efluxo, o antibiótico é bombeado para o exterior, ou seja, não consegue atingir a concentração necessária para a inibição da síntese proteica. A hidrólise enzimática constitui o principal mecanismo de resistência, sobretudo em bactérias de gram-negativo e consiste na hidrólise



do anel beta-lactâmico por parte de  $\beta$ -lactamases, enzimas plasmídicas ou cromossômicas produzidas pelas bactérias, inativando o antibiótico. Dependendo da especificidade, as  $\beta$ -lactamases podem ser designadas de penicilinases, cefalosporinas e carbapenemases.

As  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBLs) foram identificadas pela primeira vez na Europa em 1980, tendo vindo a aumentar, sendo que, a sua ocorrência é maior em ambiente hospitalar ou em locais onde há um grande consumo de antibióticos de espectro alargado.

A maioria delas são serina- $\beta$ -lactamases e derivam das TEM-1, TEM-2 e SHV-1 por mutações no seu centro ativo, ou pertencem à família CTX-M ou à família OXA. No entanto, as ESBLs podem ser camufladas na existência simultânea com  $\beta$ -lactamases AmpC cromossômicas ou plasmídicas, uma vez que, estas últimas são refratárias aos inibidores das  $\beta$ -lactamases, utilizados nos testes de deteção (ex. ácido clavulânico). Os inibidores supracitados são considerados suicidas uma vez que, ao serem reconhecidos como substrato pelas  $\beta$ -lactamases estabelecem uma ligação irreversível, impedindo a sua ação.<sup>23</sup>

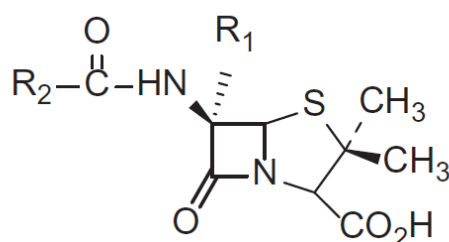
De um modo geral, esta classe de antibióticos é bem tolerada e eficaz, sendo que o principal efeito adverso está relacionado com a hipersensibilidade que alguns doentes têm, são utilizados no tratamento de ITUs devido à elevada concentração que atingem na urina.<sup>22</sup>

### 5.3.1. Penicilinas

A penicilina G (benzilpenicilina) foi a precursora de todas as penicilinas usadas hoje em dia em terapêutica. As penicilinas naturais são produzidas pela atividade fermentativa de um fungo, em meios de cultura aos quais são adicionados precursores diferentes consoante o tipo de penicilina que se pretende obter e são ativas contra diversas bactérias. Apesar da sua descoberta ter sido uma mais valia, este antibiótico apresenta algumas fraquezas, nomeadamente, um espectro de atividade reduzido, hidrolisado pela acidez do estômago, apresenta uma rápida eliminação da corrente sanguínea por excreção urinária e uma grande suscetibilidade às  $\beta$ -lactamases. De modo a contornar estas fraquezas, foram desenvolvidas penicilinas semissintéticas melhoradas, por exemplo, o desenvolvimento de penicilinas resistentes a penicilinases (ex. metilpenicilina, oxacilina), onde o radical substituinte é mais volumoso causando impedimento estérico que impossibilita o ataque das  $\beta$ -lactamases ao núcleo; no entanto, estas penicilinas possuem fraca atividade contra bactérias Gram-negativo, como é o caso de *Escherichia coli*, devido à sua natureza aniônica. Por sua vez, as aminopenicilinas (ex. ampicilina, amoxicilina) possuem atividade contra bactérias Gram-negativo, uma vez que, da passagem de uma penicilina natural para uma aminopenicilina ocorre mudança de carga elétrica, sendo estas últimas anfotéricas, o que permite melhor permeação através da parede celular. As aminopenicilinas podem ser associadas a inibidores das  $\beta$ -

lactamases, como o ácido clavulânico, aumentando assim o seu espectro de ação.<sup>23</sup> A Figura 7 representa a estrutura química base de penicilinas.

O pivmecilinam, uma amidinopenicilina, é um dos antibióticos usados como primeira linha de tratamento de cistite, apresenta uma boa absorção oral e é um pro-fármaco do mecilinam. O mecilinam, apresenta uma elevada afinidade para a PBP<sub>2</sub> na parede de bactérias Gram-negativo, provocando interrupção da divisão celular e formação de células esféricas osmoticamente sensíveis.<sup>24</sup>



**Figura 7I** Estrutura química base de Penicilinas. (Adaptado de<sup>22</sup>)

### 5.3.2. Cefalosporinas

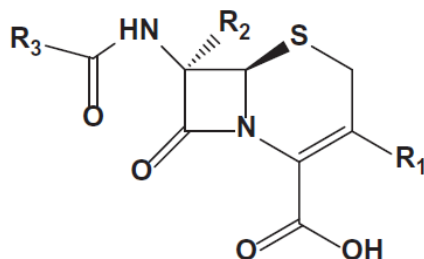
A descoberta da Cefalosporina C estável às penicilinas, na década de 1950, constituiu um marco importante no desenvolvimento de novas cefalosporinas que colmassem as fraquezas dos antibióticos até então descobertos.<sup>22</sup> Esta nova classe representa um grupo de antibióticos relacionados química e farmacologicamente com penicilinas, sendo normalmente classificados em 4 gerações de acordo com o espectro bacteriano que apresentam.<sup>23</sup>

As cefalosporinas de 1ª geração são sintéticas ou semissintéticas, sendo a cefalotina e a cefaloridina as primeiras utilizadas para fins terapêuticos. Como já referido, estes antibióticos apresentam vantagem sobre as penicilinas uma vez que, possuem maior espectro de atividade, conseguindo ser ativos contra bactérias produtoras de penicilinas, no entanto, apresentam maior toxicidade que as penicilinas, o que constitui uma desvantagem.<sup>23</sup>

Com o aparecimento de resistências a aumentar, surgem novas classes, as cefalosporinas de 2ª geração (ex. cefuroxima, cefoxitina), 3ª geração (ex. ceftazidima, cefpodoxima, ceftriaxona) e 4ª geração (ex. ceftipiroma, cefepima), que apresentam cada vez maior estabilidade às β-lactamases e maior afinidade para as PBPs de bactérias Gram-negativo.<sup>23</sup>

As cefalosporinas, de um modo geral, são pouco metabolizadas, apresentando algumas reações adversas como hipersensibilidade, nefrotoxicidade e tromboflebites. A sua administração parentérica normalmente é mais eficaz quando comparada com administração oral, no entanto, as cefalosporinas de 3ª geração apresentam vantagem para administração

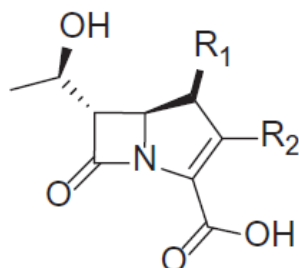
oral, sendo mais utilizadas em tratamentos de ambulatório, embora não devam ser utilizadas como antibióticos de primeira linha, ficando reservadas para tratamento de infecções mais graves.<sup>22,23</sup> Na Figura 8, encontra-se representada a estrutura química base de cefalosporinas.



**Figura 8I** Estrutura química base de Cefalosporinas. (Adaptado de<sup>22</sup>)

### 5.3.3. Carbapenemos

Os carbapenemos (ex. imipenemo, meropenemo) representam o grupo com maior atividade dentro dos  $\beta$ -lactâmicos, possuem um espectro de atividade bastante alargado pelo facto de apresentarem elevada permeação pelos canais de porina, forte ligação às PBP<sub>s</sub> e serem pouco suscetíveis a  $\beta$ -lactamases (uma vez que só sofrem hidrólise pelas carbapenemases).<sup>23</sup> Ligam-se com alta especificidade a PBP<sub>2</sub> em bactérias Gram-negativo, mas também a PBP<sub>1a</sub>, PBP<sub>1b</sub> e PBP<sub>3</sub>, proporcionando a existência de mecanismos complementares de morte celular, diminuindo, desta forma, o aparecimento de resistências.<sup>22</sup> A Figura 9 representa a estrutura química base de carbapenemos.

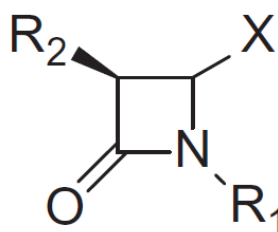


**Figura 9I** Estrutura química base de Carbapenemos. (Adaptado de <sup>22</sup>)

### 5.3.4. Monobactâmicos

Os monobactâmicos (Figura 10) são antibióticos  $\beta$ -lactâmicos monocíclicos pouco suscetíveis a  $\beta$ -lactamases, sendo o aztreonamo o único com uso terapêutico dentro deste grupo.<sup>23</sup> O aztreonamo é uma molécula anfotérica, o que lhe confere maior permeação na parede celular, liga-se com especificidade às PBP<sub>3</sub> e mais fracamente às PBP<sub>1a</sub>, havendo formação de formas filamentosas e lise celular. Aquando da sua introdução na terapêutica não era suscetível à ação das  $\beta$ -lactamases, mas, com o surgimento das ESBLs e das

carbapenemases a sua eficácia ficou comprometida; no entanto, e atendendo ao facto de o núcleo monobactâmico não ser bom substrato das carbapenemases, a associação do aztreomano com um inibidor de serina  $\beta$ -lactamases, torna-se uma boa opção, para bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases.<sup>22</sup>



**Figura 101** Estrutura química base de Monobactâmicos. (Adaptado de<sup>22</sup>)

#### 5.4. Sulfametoxazol-trimetoprim

Desde finais da década de 60 que a sulfonamida sulfametoxazol tem sido associada ao trimetoprim, para o tratamento de infeções do trato urinário, respiratório e gastrointestinal, sendo esta associação ativa contra bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo e designada por cotrimoxazole; apresenta efeito de sinergia, diminuindo o desenvolvimento de resistências quando comparada com a monoterapia. Associados, estes compostos, impedem a ocorrência de dois passos consecutivos da cadeia metabólica que conduz à formação de cofatores folato, desta forma, não apresentam ação imediata, uma vez que, as bactérias ainda conseguem crescer durante algum tempo recorrendo às reservas endógenas de folatos.<sup>23</sup>

Durante a síntese dos cofatores folato, a enzima dihidropteroato sintetase (DHPS) catalisa a transferência de pteridina (pirofosfato) para o ácido p-aminobenzóico (PABA), obtendo-se ácido dihidropteróico, ora, as sulfonamidas, dada a semelhança estrutural que apresentam com o PABA, competem com ele para a enzima DHPS, apresentando maior afinidade para a enzima do que o seu substrato natural. Desta forma, as sulfonamidas conseguem bloquear a cadeia metabólica, não havendo formação do ácido dihidropteróico (essencial à síntese de ácido fólico). Na ausência deste antibiótico, a síntese dos cofatores prossegue, formando-se o ácido dihidropteróico que por ação da dihidrofolato sintetase (DHFS) produz ácido dihidrofólico (DHF), que passa a ácido tetrahidrofólico (THF) pela ação da dihidrofolato redutases (DHFR). O trimetoprim atua então como inibidor competitivo da DHFR, na presença de NADPH, pela semelhança estrutural com a porção pteridina do DHF.<sup>23</sup>

A resistência bacteriana a estes antibióticos pode surgir por três mecanismos distintos: impermeabilização da membrana externa e bombas de efluxo, mutações ou resistência

adquirida. A impermeabilização da membrana externa, ou a existência de bombas de efluxo, leva a uma diminuição da concentração intracelular dos antibióticos, reduzindo a sua eficácia. No que diz respeito a mutações, a alteração de DHPS e DHFR diminui a afinidade dos antibióticos para estas enzimas, impedindo que eles exerçam a sua ação, pode também ocorrer a hipersecreção de PABA ou DHFR por parte das bactérias, o que leva a um efeito antagónico da sulfonamida ou ao escape das bactérias à ação do trimetoprim, respetivamente. Por fim, pode ainda surgir resistência adquirida por plasmídeos que codifiquem a produção de DHPS e DHFR resistentes.<sup>23</sup>

As sulfonamidas podem também ser inativadas pela presença de timidina, purina, metionina e serina, o que apresenta grande importância sobretudo aquando da presença de pus no local de infeção, onde, estes compostos são libertados.<sup>23</sup>

A associação é normalmente bem tolerada se administrada de forma adequada, no entanto, devido à sua excreção renal a administração a insuficientes renais deve ser ajustada.<sup>23</sup>

## 5.5. Quinolonas

As quinolonas (ex. ciprofloxacina, levofloxacina) foram descobertas acidentalmente, sendo o ácido nalidíxico em 1962, o primeiro da classe a ser utilizado no tratamento de infeções do trato urinário, mas, rapidamente surgiram algumas resistências. Para contornar esta situação, diversos químicos, modificaram a quinolona inicial, de modo a obter compostos com espectro de atividades mais alargados, maior eficácia e menor risco de desenvolvimento de resistências.<sup>25</sup>

O nucleóide bacteriano é constituído por uma molécula de DNA circular, uma cadeia dupla de nucleótidos, antiparalelas e unidas por pontes de hidrogénio, encontrando-se em superenrolamento dentro da célula devido ao seu tamanho. São as enzimas DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV que participam neste superenrolamento, em direção oposta ao da dupla hélice de DNA. A enzima DNA girase é a responsável pela indução do superenrolamento negativo, e é codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*, por sua vez, a topoisomerase IV é responsável pelo relaxamento e separação do DNA, sendo codificada pelos genes *parC* e *parE*. As quinolonas atuam inibindo essas enzimas, de acordo com a sua estrutura química, inibem a DNA girase em bactérias Gram-negativo e a topoisomerase IV em bactérias de Gram-positivo, deste modo, interferem no enrolamento do DNA impedindo, conseqüentemente, a sua replicação e transcrição.<sup>23</sup>

As bactérias podem desenvolver resistência às quinolonas por quatro mecanismos diferentes, impermeabilização da membrana externa por diminuição da expressão de OmpF, efluxo do antibiótico ou mutação nas enzimas alvo; sendo a ocorrência de mutações durante

a terapêutica com quinolonas o mecanismo de resistência mais comum. Em *Escherichia coli* as mutações encontram-se situadas na região QRDR (“Quinolone Resistance Determining Region”).<sup>23</sup> As mutações nos genes *gyrB* e *parE* são menos comuns do que mutações nos genes *gyrA* e *parC*.<sup>25</sup>

Atendendo ao seu espectro de atividade, biodisponibilidade oral e segurança, as quinolonas são muito utilizadas em diversas indicações clínicas, no entanto, não devem ser administradas a grávidas, crianças e durante a lactação devido aos danos causados no desenvolvimento de cartilagens ósseas.<sup>23,25</sup>

## 5.6. Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos (ex. gentamicina, tobramicina) são um grupo de antibióticos heterogéneo, tanto no que diz respeito à sua composição química, como às propriedades antibacterianas e farmacológicas. A estrutura base das moléculas desta classe é caracterizada pela presença de um anel aminociclitol unido a açúcares aminados por ligações glicosídeas e podem ser obtidas quer por processos naturais, quer por síntese química, a partir da qual são introduzidos novos radicais.<sup>23</sup>

Esta classe de antibióticos atua como inibidores da síntese proteica, sendo que, a entrada para o citoplasma bacteriano implica a interação iónica inicial do aminoglicosídeo com os invólucros bacterianos (grupos aniónicos do lipopolissacarídeo e dos ácidos teicóicos), seguindo-se a ligação, também iónica, à membrana citoplasmática (grupos fosfato dos fosfolípidos), e, por fim, a ligação do antibiótico a recetores específicos da subunidade 30S dos ribossomas (ex. proteína S12, sendo que, cada antibiótico possui um recetor diferente). Os aminoglicosídeos, ao estabelecerem ligação com o ribossoma, estabilizam-no, evitando a formação de complexos de iniciação. Todo o transporte transmembranar está associado a um fluxo eletrónico que aumenta o efluxo de protões para o periplasma, criando, deste modo, um potencial de membrana eletronegativo associado a gradiente protónico (interior celular eletronegativo) e de pH (interior celular alcalino) que favorecem o influxo do antibiótico. Para além deste mecanismo principal, os aminoglicosídeos podem ainda alterar a permeabilidade celular, inibir a replicação do DNA e produzir proteínas anómalas “non sense”. De um modo geral, o mecanismo de ação inicia-se quando uma pequena quantidade de aminoglicosídeo atinge o citoplasma bacteriano, fase I-dependente de energia (EDP-I), entrando posteriormente em contacto com os ribossomas dos polirribossomas e levando à leitura errada do código genético; de seguida, as proteínas que resultam desta leitura, incorporam a membrana citoplasmática e criam canais aquosos ou poros, que facilitam a entrada do antibiótico, fase II-dependente de energia (EDP-II); por fim, a síntese proteica é então inibida pela acumulação do

antibiótico na célula, bloqueando todos os ribossomas bacterianos. O efeito pós-antibiótico que os aminoglicosídeos apresentam, está relacionado com o tempo necessário para que as bactérias recuperem a normalidade da síntese proteica.<sup>23,26</sup>

Os mecanismos pelos quais ocorre aparecimento de resistências nesta classe de antibióticos são quatro: inativação enzimática, alteração dos ribossomas por mutação, diminuição da difusão através dos invólucros bacterianos e proteção ribossomal pela metilação de rRNA 16S. As moléculas dos aminoglicosídeos podem ser alteradas por: acetilação dos grupos -NH<sub>2</sub>, por ação de N-acetiltransferases (AAC) que usam o acetilCoA como dador de acetato; fosforilação dos grupos -OH por ação de O-fosfotransferases (APH) que usam ATP como dador de fosfato; e, nucleotidilação dos grupos -OH por ação de O-nucleotidiltransferases (ANT), na grande maioria por ação de O-adeniltransferases (AAD) que usam também ATP como dador de adenilato. Estas modificações químicas ao nível dos grupos -OH e -NH<sub>2</sub> reduzem a afinidade dos aminoglicosídeos para os ribossomas, bem como, a sua incorporação membranar e surgem, normalmente, durante o transporte ativo através da membrana celular. O perfil de antibioterapia utilizada em cada região, assim como, as variações geográficas, influenciam a incidência das diversas enzimas, no entanto, é a velocidade de modificação enzimática e de acumulação junto aos ribossomas que determinam o nível de resistência; se estivermos perante uma enzima inativadora com pouca afinidade para o aminoglicosídeo, a acumulação do antibiótico não modificado é superior à do antibiótico inativo, havendo assim inibição da síntese proteica, por outro lado, se a situação for inversa, a acumulação do antibiótico inativo é superior à do antibiótico não modificado, ocorrendo resistência bacteriana. A alteração dos ribossomas por mutação é um mecanismo pouco significativo, uma vez que só foi descrito para a estreptomicina. Pode também ocorrer a diminuição da difusão do antibiótico por alteração ou redução nos canais de porina que atravessam a membrana externa, ou pela inexistência de sistemas de transporte adequados e/ou baixo potencial de membrana por parte das bactérias, como acontece em anaeróbios estritos ou anaeróbios facultativos. Por fim, pode ainda existir proteção ribossomal por metilação do rRNA16S, ou seja, algumas bactérias produzem metilases, normalmente codificadas por plasmídeos, que impedem a ação do antibiótico na subunidade 30S; os genes codificadores destas metilases têm sido frequentemente encontrados em *Enterobacteriaceae* e em estirpes produtoras de ESBLs.<sup>23,26</sup>

A eliminação desta classe de antibióticos, é feita por via renal, sendo recuperados de forma inalterada na urina sem perda de atividade. No que se refere ao tratamento de infeções urinárias, a sua eficácia encontra-se melhorada a pH alcalino, uma vez que o pH ácido afeta a

incorporação do antibiótico no citoplasma bacteriano. De entre as diversas vantagens que apresentam, destacam-se a estabilidade metabólica, o sinergismo com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e as escassas reações de hipersensibilidade, no entanto, são mais tóxicos para o Homem que os  $\beta$ -lactâmicos, apresentando nefrotoxicidade e ototoxicidade. Devem por isso, ser reservados a infeções de maior gravidade onde haja resistências às outras classes de antibióticos.<sup>23</sup>

## 6. PROFILAXIA DAS INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO

As infeções do trato urinário podem surgir de forma recorrente, ou seja, existência de três ou mais ITUs num período de 12 meses ou duas ou mais num período de 6 meses, afetando principalmente mulheres.<sup>5</sup> Diversos fatores contribuem para o aparecimento de ITUs recorrentes; em mulheres jovens e em pré-menopausa destacam-se as relações sexuais, histórico de ITU na infância ou mãe com histórico de ITUs, uso de espermicidas, bem como novos parceiros sexuais, já no que diz respeito a mulheres na pós-menopausa e idosos, destacam-se incontinência urinária, vaginite atrófica por deficiência de estrogénio ou cateterismo urinário e deterioração do estado funcional em idosas institucionalizadas.<sup>12</sup>

Desta forma, várias medidas são tomadas de modo a diminuir as recidivas, recorrendo-se, primeiramente, à alteração de comportamentos, seguindo-se a profilaxia não antibiótica e, em último caso, a profilaxia antibiótica. A alteração de comportamentos, bem como o uso de outras estratégias são fundamentais para evitar o aparecimento de efeitos adversos associados aos antibióticos e diminuir o surgimento de resistências.<sup>27</sup>

A evidência da eficácia de intervenções a nível comportamental é baixa, nomeadamente no aumento da ingestão de líquidos, não atraso da micção habitual e pós-coito, limpeza da zona geniturinária sempre de frente para trás e uso de roupas interiores mais largas, já no caso de redução das relações sexuais e do uso de espermicidas a evidência torna-se mais forte.<sup>12,27</sup>

Ao nível da profilaxia não antibiótica, vários são os estudos realizados, alguns dos quais com resultados positivos. A reposição hormonal é um dos métodos alternativos utilizados em mulheres pós-menopausa e que demonstrou efeitos benéficos; o tratamento baseia-se na administração tópica de estrogénio uma a duas vezes por semana e o uso de produtos orais contendo *Lactobacillus L.*, diariamente.<sup>12,27</sup> Os *Lactobacillus L.* estão associados a um microbiota vaginal saudável, pelo que, a sua deficiência aumenta o risco de ITUs; vários são os mecanismos através dos quais exercem a sua ação: a adesão dos *Lactobacillus L.* ao urotélio leva à exclusão competitiva de agentes uropatogénicos; a produção de ácido láctico permite reduzir o pH,



criando um ambiente menos favorável ao aparecimento de infeções; e por fim, a produção de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que é microbicida para muitos agentes patogénicos.<sup>7</sup>

Um outro método alternativo é a profilaxia com arando vermelho (“cranberry”; *Vaccinium macrocarpon*), fruto constituído por proantocianidinas e frutose, que demonstraram interferir na adesão de *Escherichia coli* uropatogénica ao urotélio, no entanto, não há ainda estudos suficientes que demonstrem a sua utilidade e eficácia.<sup>12,27</sup> De entre todos os métodos não antibióticos, o que está melhor documentado e que demonstrou ser eficaz é a profilaxia imunoativa com OM-89 (Uro-Vaxom<sup>®</sup>), por via oral durante 3 meses. O Uro-Vaxom<sup>®</sup> constituído por lisado de polissacarídeos de UPEC, num conjunto de 18 estirpes, atua como imunoestimulador, ou seja, aumenta a resposta imune inata e adaptativa, bem como imunorregulador, atuando nas células dendríticas e promovendo a atividade dos linfócitos T.<sup>27,28</sup>

Se nenhum método anteriormente descrito resultar, é então aplicada profilaxia antibiótica, onde é recomendada a administração de 50 a 100 mg de nitrofurantoína por dia ou após a relação sexual ou 3 g de fosfomicina a cada 10 dias. Na gravidez, a profilaxia deve ser feita com 125 ou 250 mg de cefalexina ou com 250 mg de cefaclor uma vez ao dia.<sup>12</sup>

Na prática clínica, deve sempre optar-se pela profilaxia com menor número de efeitos secundários que se demonstre eficaz, sendo que, normalmente, a profilaxia não antibiótica apresenta como desvantagem o uso prolongado.

## 7.CONCLUSÃO

O aumento do número de resistências por parte de *Escherichia coli* é uma realidade, pelo que, cada vez mais, o conhecimento e compreensão corretos dos mecanismos de patogênese da bactéria se tornam essenciais. A identificação dos fatores de virulência presentes em UPEC e dos recetores correspondentes no organismo hospedeiro, facilitam o conhecimento dos métodos de aderência e invasão da bactéria, permitindo conhecer as fragilidades quer do hospedeiro, quer de UPEC, e usá-las na investigação de novos tratamentos. No entanto, mesmo que surjam novos antibióticos, o desenvolvimento de resistências para eles depressa irá ocorrer, desta forma, os programas de utilização e prescrição adequados são uma importante ajuda no controlo e disseminação de resistências.

Neste momento, em Portugal, a percentagem de resistências aos antibióticos utilizados em primeira linha no tratamento de ITUs (fosfomicina, nitrofurantoína e pivmecilinam) é baixa, mas depressa esta realidade pode ser alterada. Deste modo, métodos de profilaxia, baseados na alteração de algumas medidas de higiene e de alguns comportamentos, como o aumento da ingestão de água, podem ser a chave para uma diminuição do número de recidivas, e consequentemente, para a diminuição da utilização de antibióticos.

Os farmacêuticos, como agentes de saúde pública mais próximos dos doentes, assumem um papel chave na prevenção de ITUs, e na utilização adequada e correta de antibióticos. Ao nível da prevenção devem sensibilizar os doentes para comportamentos que devem alterar, e medidas de higiene que devem adotar, já no que diz respeito ao momento de dispensa, devem explicar de forma correta e perceptível a cada doente, o modo de administração, a frequência de tomas, e alertar para os riscos associados ao não cumprimento do regime terapêutico. Podem ainda, fazer *workshops* e distribuir panfletos informativos, relativos à utilização correta e eficaz dos antibióticos, sempre em linguagem adaptada à população em geral.

## BIBLIOGRAFIA

1. FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M. ; HULTGREN, S. J. - **Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options.** Nature Reviews Microbiology. 13:5 (2015) 269–284.
2. DIAS, J. S.; PARADA, B.; VENDEIRA, P. A. S. - **Urologia em 10 minutos.** Lisboa : Associação Portuguesa de Urologia, 2017. [Acedido a 25 abril 2020] Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/Uro-10-min.pdf>
3. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Orientação nº 029/2011 de 05/08/2011: Princípios gerais de antibioterapia,** atualizado em 2011. [Acedido a 1 maio 2020]. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/04/i016124.pdf>
4. MALEKZADEGAN, Y.; KHASHEI, R.; SEDIGH EBRAHIM-SARAIE, H.; JAHANABADI, Z. - **Distribution of virulence genes and their association with antimicrobial resistance among uropathogenic Escherichia coli isolates from Iranian patients.** BMC Infectious Diseases. 18:572 (2018) 1–9.
5. TERLIZZI, M. E.; GRIBAUDO, G.; MAFFEI, M. E. - **UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies.** Frontiers in Microbiology. 8:1566 (2017) 1-23.
6. MCLELLAN, L.; HUNSTAD, D. - **Urinary tract infection: pathogenesis and complications.** Trends Molecular Medicine 22:11 (2016) 946–957.
7. STAPLETON, A. E. - **The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection.** Microbiology Spectrum. 4:6 (2016) 1-9.
8. SAROWSKA, J. ; FUTOMA-KOLOCH, B. ; JAMA-KMIECIK, A. ; FREJ-MADRZAK, M.; KSIAZCZYK, M.; BUGLA-PLOSKONSKA, G.; CHOROSZY-KROL, I. - **Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic Escherichia coli isolated from different sources: Recent reports.** Gut Pathogens. 11:10 (2019) 1–16.
9. LEUNG, A. K. C.; WONG, A. H. C.; LEUNG, A. A. M.; HON, K. L.- **Urinary Tract Infection in Children.** Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 13:1 (2019) 2–18.
10. SUBASHCHANDRABOSE, S. ; MOBLEY, H. L. T. - **Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic Escherichia coli.** Microbiology Spectrum.3:4(2015)1-32.

11. MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. - **Medical Microbiology** 7ª Edition: Elsevier Saunders, 2013. ISBN 978-0-323-08692-9.
12. BONAT, G.; PICKARD, R.; BARTOLETTI, R.; CAI, T.; BRUYERE, F.; GEERLINGS, S. E.; KOVES, B.; WAGENLEHNER, F. - **European Association of Urology Guidelines on Urological Infections**, atualizado em 2018. [Acedido a 25 abril 2020]. Disponível em : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
13. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Norma nº 015/2011 de 30/08/2011 : Terapêutica de infeções do aparelho urinário**, atualizado em 2011. [Acedido a 25 abril 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152011-de-30082011-jpg.aspx>
14. LEE, D. S.; LEE, S. J.; CHOE, H. S.; GIACOBBE, D. R. - **Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance**. BioMed Research International. (2018) 1-14.
15. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Ficha Informativa para peritos** [Acedido a 1 maio 2020]. Disponível em: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/pt/informe-sefichas-informativas/ficha-informativa-para-peritos>
16. SANTI M. M.; DEBARATI P.- **Bacterial Adaptation to Co-resistance**. Singapore : Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2019. ISBN 978-981-13-8502-5
17. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018**, atualizado em 2019. [Acedido a 28 abril 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
18. SILVER, L. L. - **Fosfomicin: Mechanism and resistance**. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 7:2 (2017) 1–11.
19. FALAGAS, M. E.; VOULOUMANOU, E. K.; SAMONIS, G.; VARDAKAS, K. Z. - **Fosfomicin**. Clinical microbiology reviews. 29:2 (2016) 321–347.
20. GARDINER, B. J.; STEWARDSON, A. J.; ABBOTT, I. J.; PELEG, A. Y. - **Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: Old drugs for emerging problems**. Australian Prescriber. 42:1 (2019) 14–19.

21. BRUNTON, L.; LAZO S., J.; PARKER L., K. - **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Eleventh edition. McGraw-Hill. 2005. ISBN 9780071422802.
22. BUSH, K.; BRADFORD, P. A. -  **$\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview**. Cold Spring Harbor Laboratory Press. (2016) 1-22.
23. SOUSA, J. C. - **Manual de Antibióticos Antibacterianos**. 2ª edição. Porto : Universidade Fernando Pessoa,2006. ISBN 972-8830-49-1
24. **Resumo das características do medicamento - Pivmecilinam** - [Acedido a 12 junho 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7811&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7811&tipo_doc=rcm)
25. HOOPER, C., D.; JACOBY, A., G. - **Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance**. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. (2016) 1-21.
26. KRAUSE, K. M.; SERIO, A. W.; KANE, T. R.; CONNOLLY, L. E. - **Aminoglycosides: An overview**. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 6:6 (2016) 1–18.
27. MARTELL, J. A. O.; NABER, K. G.; HADDAD, J. M.; SAUCEDO, J. T.; BURGOS, J. A. D. - **Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America** Therapeutic Advances in Vaccines. 11 (2019) 29–40.
28. TINOCO, M.; SANTOS, M.; REITOR, C.; RODRIGUES, A.; MONTEIRO, J.- **Polysaccharide of escherichia coli in the prevention of recurrent urinary tract infection: An evidence-based review**. Acta Medica Portuguesa. 31:3 (2018) 165–169.