



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Ladeiro Domingues

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Anti-bióticos em Infecções Adquiridas na Comunidade” referentes à unidade curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Inês Ladeiro Domingues

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Antibióticos em Infecções Adquiridas na Comunidade” referentes à unidade curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Inês Ladeiro Domingues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015233856, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Antibióticos em Infecções Adquiridas na Comunidade” 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, 2 de julho de 2020

Inês Ladeiro Domingues

(Inês Ladeiro Domingues)

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cláudia Silvestre e a toda a equipa da Farmácia de Celas pela confiança,
disponibilidade e aprendizagem que levo comigo.

À Professora Doutora Sara Domingues pela disponibilidade e orientação da minha
monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os conhecimentos
adquiridos e pela minha formação enquanto farmacêutica.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra por tornarem estes 5 anos incríveis cheios de
bons momentos.

Aos meus amigos por tudo o que conseguimos juntos e por todas as memórias criadas nesta
etapa das nossas vidas.

Ao Henrique pela paciência, compreensão, e momentos passados.

À minha família pelo apoio incondicional.

Obrigada!

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
ANÁLISE SWOT.....	9
a) Pontos Fortes.....	9
I. Programa do Estágio Curricular.....	9
II. Serviços Farmacêuticos.....	10
III. Filosofia Kaizen.....	11
IV. Formação Complementar Contínua.....	11
b) Pontos Fracos.....	12
I. Insegurança no Aconselhamento aliado ao Plano Curricular de MICF.....	12
II. Interrupção do Estágio Curricular.....	12
c) Oportunidades.....	13
I. Localização da Farmácia.....	13
II. Cartão Saúde.....	13
III. Dinamização dos Produtos e do Espaço da Farmácia.....	14
d) Ameaças.....	14
I. Sifarma 2000 [®] vs Novo Módulo de Atendimento.....	14
II. Pandemia COVID-19.....	14
CASO PRÁTICO.....	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

Parte II – Monografia

LISTA DE ABREVIATURAS.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	22
2. INFEÇÕES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE.....	23
a) A Situação Portuguesa.....	24
3. PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE.....	25
a) Prevalência.....	26
b) Resistência Antimicrobiana de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	27
c) Tratamento.....	32
4. INFEÇÕES POR MRSA ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE.....	35
a) Prevalência.....	35
b) Resistência Antimicrobiana de MRSA adquirido na comunidade.....	37
c) Tratamento.....	39
5. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE.....	41

a) Prevalência	41
b) Resistência Antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i>	42
c) Tratamento	44
6. PERSPETIVAS FUTURAS	46
7. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas

LISTA DE ABREVIATURAS

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individual da Medicação

PSBE – Produtos de Saúde e Bem-estar

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

INTRODUÇÃO

No âmbito do programa curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no quinto ano de estudos é realizado um estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária de modo a termos um primeiro contacto com o mundo profissional e mais especificamente a realidade de trabalho numa farmácia.

Como profissionais de saúde é nosso dever ajudar e orientar o melhor que conseguirmos a comunidade que nos rodeia e que procura o nosso aconselhamento, pois muitas vezes o farmacêutico é a primeira linha de contacto com o cidadão. É por isso necessário promover a literacia em saúde e contrariar/desmistificar certos conceitos que os cidadãos possam ter e que não são os mais corretos. ⁽¹⁾

É, por isso, a base da nossa profissão como farmacêuticos aconselhar e dispensar medicamentos e produtos de saúde e bem-estar (PSBE) com as recomendações necessárias para a sua correta utilização. Aliado a isso, temos ainda a possibilidade de realizar inúmeros serviços diferenciados como a preparação de manipulados, a medição de parâmetros bioquímicos e desenvolver estratégias de gestão e *marketing* que, face à crescente competitividade, se torna essencial de modo a apresentarmos uma posição vantajosa face às grandes superfícies de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e PSBE.

Através deste estágio pude pôr em prática conhecimentos adquiridos ao longo do curso nas áreas de farmacologia, indicação farmacêutica, fitoterapia, entre outros e também aprender novas competências que serão importantes para o meu futuro profissional como ferramentas relacionadas com a comunicação e até mesmo com a gestão de um negócio. Na área farmacêutica a comunicação é essencial devido à próxima relação que existe entre o farmacêutico e a comunidade e até mesmo entre os diversos membros da equipa.

Posto isto, este relatório de estágio dirá respeito ao meu estágio curricular na Farmácia de Celas sobre a orientação da Diretora Técnica Dra. Cláudia Silvestre e com a duração de 810h de janeiro a junho de 2020.

Para a elaboração do presente relatório foi utilizada uma análise SWOT onde foram identificadas Forças (S - *Strengths*), Fraquezas (W - *Weaknesses*), Oportunidades (O - *Opportunities*) e Ameaças (T - *Threats*) relativamente ao meu estágio. Esta análise é normalmente utilizada para avaliar os fatores internos e externos que possam ter um impacto na viabilidade de um negócio, projeto, pessoa ou produto sendo uma ferramenta simples e fácil de executar contribuindo para um melhor planeamento do negócio. ⁽²⁾

ANÁLISE SWOT



Figura I – Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia de Celas.

a) Pontos Fortes

I. Programa do Estágio Curricular

Dado a natureza e o propósito deste estágio curricular é fundamental a existência de um plano de estágio bem estruturado e adaptado aos estagiários partindo do princípio que nunca tiveram contacto com este meio. Dito isto, penso que o programa definido para os estagiários pela equipa da farmácia foi bem delineado pois inicialmente é essencial conhecer bem a farmácia e o trabalho que se faz no *backoffice*. Posto isto, numa primeira fase o estágio consistiu em compreender como é que se receciona uma encomenda, aprender a trabalhar com os sistemas informáticos sendo eles o Sifarma 2000® e os Novos Módulos tanto de atendimento como de encomendas, saber os locais de arrumação dos medicamentos e PSBE e com isto ajudar nos a conhecer a diversidade de produtos vendidos na farmácia. Este foi sem dúvida um ponto forte para mim em termos de aprendizagem pois permitiu adquirir conhecimentos em relação aos produtos e respetivos nomes comerciais com os quais não temos tanto contacto durante o curso.

Posteriormente foi havendo uma transição gradual do *backoffice* para o atendimento sempre sob a supervisão de algum membro efetivo da farmácia. Comecei por acompanhar os atendimentos ao balcão de modo a perceber os passos base que se tem de proceder num correto atendimento e também como fazer um aconselhamento apropriado. À medida que ganhava mais conhecimento passei a realizar atendimento sozinha num balcão adjacente a alguém com mais experiência de forma a poder tirar alguma dúvida que surgisse.

Achei este método de ensino bastante eficaz na medida em que as nossas competências vão crescendo gradualmente ao longo do estágio assim como a nossa autonomia e confiança.

II. Serviços Farmacêuticos

A Farmácia de Celas apresenta uma diversidade de serviços farmacêuticos sendo bastante dinâmica. Apresenta três gabinetes de atendimento disponíveis que são usados para a medição dos parâmetros bioquímicos, consultas de podologia, consultas de nutrição, shiatsu, administração de vacinas e fotodepilação. Para além destes serviços existem outros dois realizados no laboratório da farmácia: preparação de medicamentos manipulados e preparação individual da medicação (PIM).

Saliento alguns serviços que pude contactar mais durante o meu estágio sendo esses a preparação de medicamentos manipulados, o PIM e as consultas de nutrição.

Os medicamentos manipulados surgem devido à falta de opções terapêuticas para um determinado utente devido, por exemplo, à inexistência de uma dose adequada ou a alguma intolerância, sendo então necessário adaptar a terapêutica existente. Estes tanto podem ser para uso humano como veterinário e a Farmácia de Celas realiza um elevado número de manipulados por ano principalmente para uso pediátrico e veterinário.⁽³⁾ Sempre que possível era dada a oportunidade a um dos estagiários de proceder à preparação de um medicamento manipulado, sempre com a supervisão de um farmacêutico, pelo que tive a oportunidade de colaborar na preparação de uma suspensão oral de propanolol a 5% para uso pediátrico e proceder ao respetivo preenchimento da ficha de preparação e rotulagem assim como observar a preparação de cápsulas de ácido ursodesoxicólico para uso veterinário.

Relativamente ao PIM, faz parte da função do farmacêutico contribuir para uma correta utilização do medicamento, de forma segura e eficaz e por vezes para os doentes crónicos com um elevado número de medicamentos e que apresentam já uma idade avançada é difícil fazer tudo corretamente e portanto o PIM veio ajudar a combater esse problema.⁽⁴⁾ Apesar de não existir uma elevada adesão a este serviço, era feito quinzenalmente esta preparação e os estagiários também tinham a oportunidade de o realizar.

As consultas de nutrição eram realizadas todas as terças feiras e este serviço apresentava uma elevada adesão. Contribuiu para a minha formação na medida em que a nutricionista explicou os diversos produtos dietéticos existentes na farmácia e em que situações os aconselhar no decurso de um atendimento sendo uma mais valia para mim enquanto futura farmacêutica para poder satisfazer as necessidades dos utentes.

III. Filosofia Kaizen

A filosofia Kaizen, originária do Japão, tem como foco a melhoria contínua (“Kai” – mudança; “Zen” – para melhor) e tem sido implementada com bastante sucesso em negócios como neste caso a farmácias. ⁽⁵⁾ Este conceito entrou na farmácia através do serviço de consultoria da GLINTT e trouxe, sem dúvida, algumas mais valias para a gestão, organização e comunicação dentro da farmácia. Este método inclui vários aspetos mas nem todos estão bem implementados na farmácia precisando de ser melhor trabalhados pela equipa.

Os aspetos que contribuíram mais para o meu estágio foram o cockpit que é o local de arrumação dos produtos com mais rotação na farmácia e existem dois exatamente iguais atrás de cada dupla de balcões sendo cada um constituído por quatro gavetas. Esta forma de organização confere rapidez ao atendimento não sendo necessário recorrer ao *backoffice*. Eu pude fazer parte da remodelação do cockpit onde vi a listagem de vendas do ano de 2019 e fiz um balanço dos produtos que poderiam sair e entrar no *cockpit*, o que me permitiu ter uma ideia dos produtos mais vendidos na farmácia. Para além da organização, o Kaizen trouxe também uma melhoria na comunicação com a integração de quadros interativos onde são registados os próximos eventos na farmácia, as campanhas em vigor, os erros de *stock*, entre outros que facilitam a visualização das informações.

IV. Formação Complementar Contínua

É fundamental, para o ato farmacêutico, que exista uma aprendizagem contínua ao longo do percurso profissional e isso foi algo notado logo desde o início do meu estágio. Para que isso aconteça as farmácias têm acesso a diversas formações de modo a estarem sempre atualizadas sobre uma diversidade de assuntos e produtos.

Enquanto estagiária tive a oportunidade de comparecer em diversas formações realizadas tanto na farmácia como noutros locais com uma duração maior e até mesmo *online* devido à pandemia COVID-19 que surgiu. Estas formações estavam relacionadas com produtos novos ou produtos existentes na farmácia nas quais era feito uma breve descrição dos produtos e em que situações os aconselhar. Devido a isso, estas formações revelaram-se ser essenciais

para a minha formação entanto futura farmacêutica pois pude conhecer marcas e produtos com os quais não estava familiarizada e assim aconselhar com mais confiança um desses produtos quando achasse pertinente e que se adequasse às necessidades do utente.

Assim, este foi sem dúvida um dos pontos fortes uma vez que contribuiu para um atendimento mais completo e seguro em relação a conhecimentos adquiridos ao longo das formações.

b) Pontos Fracos

I. Insegurança no Aconselhamento aliado ao Plano Curricular de MICF

Para sermos bons profissionais de saúde temos de saber não só educar a comunidade em relação ao uso seguro do medicamento como também aconselhar quando somos solicitados pelos utentes e para isso temos de conhecer bem os produtos, as formas farmacêuticas, os princípios ativos, a sua ação e correta utilização. Nesta fase é difícil conhecer tudo o que existe no mercado e mesmo na farmácia. Para além dos conhecimentos relacionados com o medicamento também temos de ter uma noção em relação aos PSBE que existem no mercado, como produtos de dermocosmética, de ortopedia, de uso veterinário, entre outros. Considero que o plano curricular de MICF, apesar da vasta formação oferecida, pode apresentar-se um pouco insuficiente ou incompleto em determinadas áreas levando a alguma insegurança sentida no atendimento durante o meu estágio.

Para se trabalhar numa farmácia comunitária, para além de termos de ter conhecimentos em relação ao medicamento, também é essencial sabermos os sistemas de comparticipação do Estado e de complementaridade, o processamento do receituário e a faturação visto serem uma realidade constante no dia-a-dia de um farmacêutico. Penso que este ponto seja algo que está em falta no plano curricular de MICF e que poderia ser incluído no programa de modo a termos uma noção de como se processam e de que maneira se inserem no trabalho de uma farmácia tentando, assim, adequar a teórica à prática profissional.

II. Interrupção do Estágio Curricular

Devido à pandemia COVID-19 e com a consequente ativação do estado de emergência, o estágio curricular foi interrompido prejudicando, assim, a minha aprendizagem enquanto futura farmacêutica.

Este é, sem dúvida, um dos pontos negativos, visto que na altura da interrupção do estágio ainda não estava totalmente confiante no atendimento, mas já estava familiarizada com a

farmácia pelo que se tivesse continuado seria o ideal para ajudar nesse aspeto. Apesar da retoma do estágio em maio, sinto que, como houve uma quebra de mais de um mês, foi preciso algum tempo para me voltar a ajustar ao trabalho. Para além disso sinto que ainda tenho muito para aprender e evoluir enquanto futura profissional de saúde.

c) Oportunidades

I. Localização da Farmácia

A Farmácia de Celas localiza – se perto de quatro centros hospitalares: Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospital Pediátrico de Coimbra, CUF Coimbra e Hospital da Luz Coimbra. Esta localização faz com que a farmácia seja considerada de passagem, onde a maior parte dos seus utentes sejam fora de Coimbra. Uma maior diversidade de pessoas traz uma maior variedade de situações, desde as mais simples às mais complexas e que requerem um maior cuidado e atenção.

Durante o meu estágio pude contactar com pessoas diferentes com diversos problemas e casos conferindo heterogeneidade aos atendimentos. Através da presença de casos variados pude presenciar diferentes situações que podem ocorrer no decurso de um atendimento e como as resolver corretamente tanto ao nível do aconselhamento de produtos como no sistema informático.

II. Cartão Saúde

O cartão saúde é o cartão das farmácias portuguesas associado à Associação Nacional das Farmácias. Este apresenta diversas vantagens desde acumulação de pontos que depois podem ser trocados/rebatidos por MNSRM ou PSBE presentes no catálogo de pontos.⁽⁶⁾

O cartão é bastante dinamizado na Farmácia de Celas e desde o início do estágio este ponto foi frisado e interiorizado. É algo vantajoso para a farmácia criando uma oportunidade para nos aproximarmos mais do utente que se lembra da atenção que tivemos para com ele, podendo levar à sua fidelização em detrimento de outros espaços de saúde. A extensa dinamização do cartão por parte da farmácia levou a que tivesse de estar minimamente familiarizada com os produtos existentes no catálogo de pontos e, portanto, levar a um maior conhecimento dos produtos existentes na farmácia contribuindo para um melhor desempenho no atendimento.

III. Dinamização dos Produtos e do Espaço da Farmácia

Ao longo do estágio foi pedida colaboração na elaboração de estratégias de dinamização de produtos tanto no espaço físico da farmácia como nas redes sociais. Tive a oportunidade de realizar *posters*, vídeos, entre outros, de modo a promover campanhas que estivessem a decorrer ou para ajudar a escoar produtos cujo consumo é mais baixo. O espaço da farmácia também sofreu alterações nos lineares de forma a tonarmos o espaço mais coeso, mais organizado e ajudar tanto os farmacêuticos no atendimento como os utentes contribuindo de alguma maneira para o aumento das vendas.

Considero este aspeto uma oportunidade pois pude aprender algo diferente que pode contribuir para o meu futuro, pois, percebi que a farmácia sendo um negócio, precisa de arranjar estratégias para promover os seus produtos e o seu espaço.

d) Ameaças

I. Sifarma 2000® vs Novo Módulo de Atendimento

A Farmácia de Celas neste momento trabalha com os dois sistemas informáticos, o Sifarma 2000® e o Novo Módulo para o atendimento. Apesar de estarmos numa fase de transição nas farmácias e eventualmente todas ou quase todas as farmácias irão passar a utilizar o novo sistema informático acho que deveria ter ganho mais experiência a trabalhar com o Sifarma 2000® no atendimento pois, não sei o que o futuro reserva, e poderei começar a trabalhar numa farmácia que não utilize o novo sistema estando então menos preparada para tal. Contudo também poderá ser uma mais valia no caso de a farmácia estar a começar a trabalhar com o novo sistema e aí conseguirei ajudar nessa transição.

II. Pandemia COVID-19

Com o surgimento desta nova pandemia, houve uma procura muita elevada de produtos de desinfeção e de equipamento de proteção individual como as máscaras. Estes acabaram por ficar rateados sendo difícil a sua obtenção em grandes quantidades. Verificou-se também que os utentes queriam levar muitas embalagens de medicamentos tanto com receita médica como sem e também MNSRM.

Considero este aspeto como uma ameaça pois não conseguia ajudar os utentes da melhor maneira dada a situação que estava a acontecer, mas tentando sempre aconselhar tanto medidas de higiene como de proteção individual de acordo com as indicações das autoridades

de saúde que na altura mudavam com frequência. Foi também uma altura de algum pânico por parte dos utentes e de alguma insegurança e incerteza do que estava a acontecer.

CASO PRÁTICO

Os produtos de infertilidade são medicamentos sujeitos a receita médica que constituem a maioria dos produtos de frio, vendidos na Farmácia de Celas devido ao facto de esta ser uma farmácia de passagem e estar localizada na proximidade de quatro unidades hospitalares.

Tive oportunidade de atender várias utentes com receitas referentes a estes medicamentos. Um desses medicamentos é o Menopur[®] (Menotropina) usado na estimulação da ovulação que pode ser preparado na farmácia de modo a ganhar estabilidade deixando de ser necessário o seu armazenamento no frio e o seu transporte em condições poderá ser feito normalmente. Outro produto muito vendido é o Ovitrelle[®] (Gonadotropina coriónica) também usado para estimulação ovárica que não pode estar a temperaturas acima de oito graus Celsius e, portanto, se as pessoas não forem de Coimbra e não trouxerem bolsa térmica convêm levarem uma da farmácia mais o gelo instantâneo de modo a manter a temperatura dentro do aceitável. Ambos estes produtos são injetáveis, o Ovitrelle[®] vem na forma de seringa pré-cheia enquanto que o Menopur[®] vem somente com o pó e solvente para solução injetável. ^{(7) (8)}

Normalmente os cuidados a ter estão mais relacionados com a temperatura e a duração da viagem que a pessoa vai fazer até casa e, portanto, é algo que devemos alertar no caso de estarmos a dispensar um medicamento que apresenta certas restrições de temperatura. Relativamente à forma de administração, convêm sempre averiguar se a pessoa sabe como proceder. Normalmente a utente já está familiarizada com o processo visto ser um tratamento que por vezes pode ser demorado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O dia-a-dia numa farmácia comunitária é muito mais do que dispensar medicamentos, é servir a comunidade da melhor forma que conseguirmos através da atenção que fornecemos aos utentes, da forma como nos preocupamos com o seu bem-estar e tentamos que tenham os melhores produtos adequados às suas necessidades.

O estágio na Farmácia de Celas foi, sem dúvida, uma experiência imprescindível sendo o culminar de cinco anos de aprendizagem na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Através dele pude consolidar conhecimentos adquiridos e também ganhar novas competências. Considero que retirei e aprendi bastante no tempo que estive na farmácia graças à equipa técnica presente que sempre me ajudou criando-se um ambiente de entreajuda e amizade entre todos.

Concluo esta etapa com uma noção diferente do que é o ato farmacêutico e que o trabalho realizado numa farmácia comunitária é sempre em prol do utente e da comunidade que nos rodeia. Existe ainda bastante margem de aprendizagem tendo este estágio contribuído para o início desse crescimento a nível profissional e devido a isso agradeço muito a oportunidade que me deram de aprender com uma equipa técnica de excelência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ordem dos Farmacêuticos. *A Farmácia Comunitária*. [Online] [Citação: 17 de março de 2020.] <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. SEARCHCIO. *SWOT analysis (strengths, weaknesses, opportunities and threats analysis)*. [Online] [Citação: 8 de fevereiro de 2020.] <https://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>
3. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma específica sobre manipulação de medicamentos*. [Online] [Citação: 18 de março de 2020.] https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf
4. Ordem dos Farmacêuticos. *Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação*. [Online] [Citação: 18 de março de 2020.] <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>
5. KAIZEN Institute. *O que é Kaizen?* [Online] [Citação: 18 de março de 2020.] <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html>
6. Farmácias Portuguesas. *Como funciona o Cartão Saúde?* [Online] [Citação: 21 de março de 2020.] <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
7. INFARMED. *Resumo das Características do Medicamento - Menopur 600 UI*. [Online] [Citação: 10 de abril de 2020.] http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48846&tipo_doc=rcm
8. INFARMED. *Resumo das Características do Medicamento - Ovitrelle 250 microgramas/0,5 ml*. [Online] [Citação: 10 de abril de 2020.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovitrelle-epar-product-information_pt.pdf

Parte II

Monografia

Resistência aos Antibióticos em Infecções
Adquiridas na Comunidade

RESUMO

As infecções adquiridas na comunidade têm uma prevalência relativamente elevada variando consoante o tipo de infeção, o microrganismo responsável, a localização geográfica, entre outros fatores. Normalmente, estas infeções são resolvidas mais facilmente do que as nosocomiais, contudo tem havido um aumento do número de infeções por bactérias multirresistentes na comunidade levando a falhas terapêuticas.

Infeções como a pneumonia adquirida na comunidade, as infeções da pele e tecidos moles e as infeções do trato urinário são as mais comuns e diversos fatores têm contribuído para o aumento da circulação de bactérias resistentes a vários antibióticos na comunidade. Resistências a fármacos como os β -lactâmicos, macrólidos e fluoroquinolonas são tanto mais baixas ou mais elevadas consoante a localização geográfica e a sua utilização, contudo bactérias como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Escherichia coli* produtora de β -lactamases de largo espectro são resistentes à maioria dos β -lactâmicos e a sua prevalência na comunidade tem aumentado.

É necessário a criação de sistemas de vigilância dos perfis de resistência de modo a ser possível uma melhor seleção dos antibióticos para o tratamento de uma determinada infeção. Devemos também atuar junto dos profissionais de saúde para que se consiga educar a população para uma correta utilização dos antibióticos.

Palavras-Chave: Infeções adquiridas na comunidade; Resistência aos antibióticos; *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus* meticilina resistente; *Escherichia coli* uropatogénica.

ABSTRACT

Community-acquired infections have a relatively high prevalence varying accordingly to the type of infection, the microorganism responsible, the geographic location, among other factors. Typically, these types of infection are solved more easily than the nosocomial ones. However, there has been an increase in the number of infections caused by multidrug-resistant bacteria in the community, leading to therapeutic failure.

Infections such as community-acquired pneumonia, skin and soft tissue infections and urinary tract infections are the most common, and several factors have contributed to the increased circulation of bacteria resistant to several antibiotics in the community. Resistance to drugs such as β -lactams, macrolides and fluoroquinolones are either lower or higher depending on the region and its use, however, bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* are resistant to the majority of β -lactams and their prevalence in the community is increasing.

The creation of surveillance systems for monitoring the resistance profiles is essential in order to optimize the selection of antibiotics for the treatment of a certain infection. We should also act close to the health care professionals in order to educate the population on the correct use of antibiotics.

Keywords: Community-acquired infections; Antibiotic resistance; *Streptococcus pneumoniae*; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Uropathogenic *Escherichia coli*.

LISTA DE ABREVIATURAS

CMI – Concentração Mínima Inibitória

DHFR – Di-hidrofolato redutase

DHPS – Di-hidropteroato sintetase

DNA – Ácido desoxirribonucleico (*do inglês desoxiribonucleic acid*)

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doença (*do inglês European Centre for Disease Prevention and Control*)

EGM – Elementos Genéticos Móveis

ESBL – β - Lactamases de Largo Espectro (*do inglês Extended-Spectrum β -Lactamase*)

EUA – Estados Unidos da América

FQ – Fluoroquinolona

IC – Infecções da Comunidade

ICE – Elementos Conjugativos e Integrativos (*do inglês Integrative and Conjugative Elements*)

IPTM – Infecções da Pele e Tecidos Moles

ITU – Infecções do Trato Urinário

M – Macrólidos

MLS_B – Macrólidos, Lincosamina e Estreptogramina B

MDR – Multirresistente (*do inglês Multidrug resistant*)

MEGA – Complexo Genético de Efluxo de Macrólidos (*do inglês Macrolide Efflux Genetic Assembly*)

MRSA – *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente

NAG – N-acetil glucosamina

NAM – ácido N-acetil murâmico

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PBP – Proteínas de Ligação à Penicilina (*do inglês Penicillin Binding Proteins*)

PCV – Vacina Conjugada Pneumocócica (*do inglês Pneumococcal conjugated vaccine*)

PMQR – Resistência a Quinolonas Mediada por Plasmídeos (*do inglês Plasmid Mediated Quinolone Resistance*)

QRDR – Regiões Determinantes de Resistência a Quinolonas (*do inglês quinolone resistance determining regions*)

rRNA – Ácido ribonucleico ribossomal (*do inglês ribosomal ribonucleic acid*)

SCCmec – *do inglês Staphylococcal Cassette Chromosome mec*

UPEC – *Escherichia coli* Uropatogénica (*do inglês Uropathogenic Escherichia coli*)

I. INTRODUÇÃO

Antibióticos são fármacos usados no tratamento e prevenção de infecções bacterianas e de acordo com a Organização Mundial de Saúde a resistência a antibióticos ocorre quando existe uma alteração na bactéria em resposta a estes fármacos.⁽¹⁾ Existem bactérias naturalmente resistentes a certas classes de antibióticos, mas o mais preocupante são as resistências adquiridas devido a alterações genéticas no genoma de bactérias inicialmente suscetíveis a essa classe. Pode haver resistência a mais do que uma classe de antibióticos e nessa situação estamos perante uma bactéria multirresistente (MDR). Esta situação leva a que sejam necessários cuidados extra para com os doentes que apresentem infecções com estirpes resistentes aumentando assim os custos relativos aos cuidados de saúde, a hospitalização e a mortalidade.^{(1) (2)}

A resistência aos antibióticos é um processo que ocorre naturalmente, contudo o seu uso inapropriado e excessivo tem acelerado esse processo.⁽²⁾ As bactérias apresentam uma elevada capacidade de modificação genética que ajuda a lidar com as diversas ameaças ambientais como é o caso do uso de antibióticos. As duas estratégias genéticas mais usadas pelas bactérias como forma de se adaptarem aos antibióticos são as mutações nos genes normalmente associados ao mecanismo de ação do fármaco e através da aquisição de DNA que codifica para características de resistência (Transferência Horizontal de Genes).⁽³⁾

Existem várias formas de disseminação das estirpes bacterianas que apresentam resistências, nomeadamente através da agricultura e criação de animais, na comunidade, em centros prestadores de cuidados de saúde e através dos viajantes.⁽⁴⁾ As bactérias resistentes podem ser facilmente transmitidas para outra pessoa e o elevado consumo de antibióticos (a nível hospitalar ou na comunidade) favorece essa disseminação.⁽²⁾

Normalmente as bactérias multirresistentes estão associadas a infecções nosocomiais, contudo têm-se tornado causas prevalentes de infecções associadas à comunidade, aumentando o risco de infeção nas populações.⁽⁵⁾ Estas podem estar associadas a fatores comportamentais e ambientais, tais como o uso inapropriado dos antibióticos, um controlo ineficaz das infeções, práticas de higiene inadequadas, o uso continuado de antibióticos na agricultura e a falta de desenvolvimento de alternativas aos antibióticos atualmente disponíveis.⁽⁶⁾

2. INFEÇÕES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

Os microrganismos multirresistentes são capazes de se disseminar dos hospitais para a comunidade, tendo aumentado o número de infecções por bactérias resistentes em pessoas não hospitalizadas. ⁽⁷⁾ De acordo com um estudo realizado as infecções associadas a estes microrganismos trazem uma despesa mais elevada para os hospitais, incluindo os serviços farmacêuticos e os custos com a antibioterapia, devido a inúmeros fatores como o aumento do tempo de permanência no hospital. ⁽⁸⁾

As infecções podem ser divididas em duas categorias: as que têm um início na comunidade e as infecções nosocomiais (a nível hospitalar). As primeiras são as que aparecem em doentes não hospitalizados ou dentro das primeiras 48h de hospitalização e podem estar associadas à comunidade ou a cuidados de saúde se se verificarem os seguintes critérios: o paciente esteve mais de 48h no hospital nos últimos 90 dias, foi sujeito a hemodiálise, recebeu medicação intravenosa, procedeu ao tratamento de feridas em casa nos últimos 30 dias ou reside numa instalação de cuidados de saúde. As segundas aparecem depois das primeiras 48h de hospitalização. Para a determinação da origem da infeção é importante o momento da colonização e não quando foi feito o diagnóstico, pois as pessoas tendem a ser infetadas por microrganismos com os quais foram previamente colonizadas. ^{(5) (6)}

Um estudo realizado na Áustria demonstrou que os microrganismos responsáveis diferem consoante a infeção seja nosocomial ou adquirida na comunidade. Verificou-se que, no geral, *Escherichia coli* foi uma das principais bactérias encontradas seguida por *Staphylococcus aureus* e por *Staphylococcus coagulase negativa*. Dentro das infeções adquiridas na comunidade *Streptococcus spp.* e *Escherichia coli* foram os microrganismos mais frequentemente isolados. As infeções nosocomiais continuam a ser as que apresentam uma taxa de mortalidade mais elevada e com os piores resultados apesar dos doentes com infeções adquiridas na comunidade serem de uma idade mais avançada. ⁽⁹⁾

As principais infeções observadas e que têm origem na comunidade são as do trato urinário, a pneumonia e infeções da pele e tecidos moles nas quais se encontram microrganismos como *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente (MRSA), *Enterobacteriaceae* produtoras de β - lactamases de largo espetro (ESBL), onde se inclui *Escherichia coli*, e *Streptococcus pneumoniae* sendo este um dos principais microrganismos responsáveis por este tipo de infeções adquiridas na comunidade. ^{(8) (10)}

a) A Situação Portuguesa

Relativamente à situação em Portugal no que diz respeito às infeções adquiridas na comunidade (IC), verificou-se que estas apresentavam uma prevalência de 25,48% em 2003 e de 22,5% em 2010. As principais infeções detetadas foram as do trato respiratório superior, infeções da pele e tecidos moles e infeções do trato urinário.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ Os microrganismos isolados mais frequentemente nas IC foram, por ordem decrescente, *Escherichia coli*, MRSA, complexo-*Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Streptococcus pneumoniae*.⁽¹³⁾

A proveniência dos doentes com IC foi maior nos lares de idosos e nas unidades de cuidados continuados como demonstrado na Tabela I.

Tabela I – Proveniência dos doentes com Infeções adquiridas na Comunidade. Adaptado de (12)

Proveniência	Doentes estudados	Doentes com IC	N.º de IC	Prevalência de IC %
Domicílio	12890	2636	2989	23,1
Outro hospital	1673	265	365	21,8
Outra unidade de saúde	686	137	191	27,8
U.C. Continuados Integrados	173	42	55	31,8
Lar de Idosos	618	261	350	56,6
Outro serviço do hospital	4971	1036	1291	26,9

Em relação à existência de resistência a antibióticos a sua incidência varia consoante o microrganismo e a classe de antibióticos, sendo relativamente elevada no caso de *Escherichia coli*, MRSA e *Klebsiella pneumoniae*. De acordo com o relatório de vigilância conduzido pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doença (ECDC) a resistência aos carbapenemos no caso de *Klebsiella pneumoniae* aumentou significativamente entre 2011-2018 e a resistência apresentada por *Enterococcus faecalis* diminuiu consideravelmente no mesmo período de tempo. Em relação ao MRSA, em 2018 a percentagem de resistência encontrava-se entre os 40-50% e a resistência às cefalosporinas de terceira geração no caso de *Escherichia coli* era de aproximadamente 15%.⁽¹⁴⁾

3. PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Pneumonia é uma infecção pulmonar que pode estar associada a diversos tipos de microrganismos e pode ter origem em ambiente hospital, devido ao uso de ventiladores, na comunidade ou em centros de cuidados de saúde.

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das infecções mais comuns e uma importante causa de mortalidade e morbidade a nível mundial. ⁽¹⁵⁾ Esta pode ser uma infecção típica ou atípica consoante o(s) microrganismos responsáveis e os sintomas apresentados pelo doente. Os microrganismos responsáveis por esta patologia são muito variados e a sua probabilidade de ocorrência varia consoante diversos fatores como por exemplo a localização geográfica. Assim como a ocorrência é diferente entre os diversos continentes e países, também a percentagem de resistência aos antibióticos por parte destes microrganismos é distinta. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* e *Legionella pneumophila* são considerados alguns dos microrganismos atípicos causadores de PAC. ⁽¹⁶⁾

De acordo com diversos estudos realizados, bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* (entre muitos outros) fazem parte da etiologia da PAC. É de salientar, contudo, que *Streptococcus pneumoniae*, é um dos microrganismos mais frequentemente encontrado neste tipo de infeções, embora a sua incidência varie muito consoante a localização geográfica (Figura 1). ^{(17) (18)}

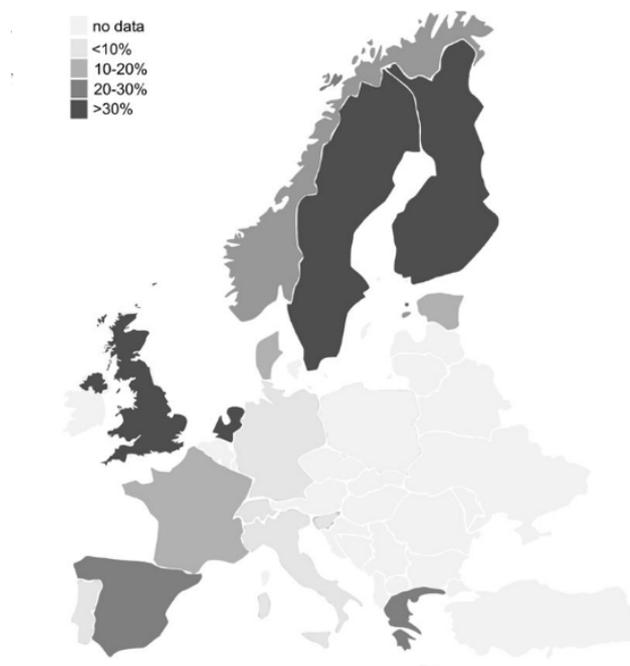


Figura 1 – Percentagem de Pneumonia Adquirida na Comunidade causada por *Streptococcus pneumoniae* entre os países Europeus entre 1990 e 2011. Adaptado de (18)

a) Prevalência

Relativamente à prevalência da PAC, de acordo com um estudo realizado em Nova Iorque durante 4 anos, verificou-se que esta era mais prevalente quando comparada com os restantes tipos de pneumonia (Figura 2). Contudo estas serão mais facilmente prevenidas através do incentivo à vacinação. ⁽¹⁹⁾

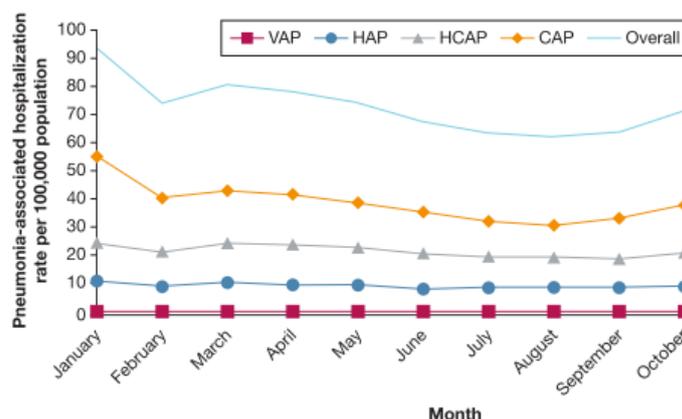


Figura 2 – Relação anual entre os diferentes tipos de pneumonia e o número de hospitalizações por mês em Nova Iorque. VAP=Pneumonia associada ao uso de ventiladores; HAP=Pneumonia adquirida no hospital; HCAP=Pneumonia associada a cuidados de saúde; CAP=Pneumonia adquirida na comunidade. Adaptado de (19)

Os fatores de risco, no caso da PAC, são geralmente definidos como condições que alteram os mecanismos normais de imunidade pulmonar. Existem diversos fatores de risco associados à PAC como é o caso da idade (>65 anos) e comorbilidades como por exemplo a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Em estudos onde foram avaliados os principais fatores de risco, as principais comorbilidades observadas foram doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares, demência e diabetes *mellitus*. Para além disso, aspetos relacionados com o estilo de vida como é o caso do consumo de tabaco e álcool em grandes quantidades, estar em contacto prolongado com crianças, devido à elevada colonização nasofaríngea de *Streptococcus pneumoniae*, e um baixo peso podem aumentar a ocorrência de PAC. Todos estes fatores podem contribuir para o aumento da mortalidade incluindo-se também a escolha inicial da terapêutica inapropriada. A existência de comorbilidades influenciam a incidência de microrganismos MDR o que faz com que a escolha da antibioterapia no idoso deva ser efetuada consoante o risco de microrganismos MDR e comorbilidades e não consoante a idade. ^{(20) (21) (22) (23)}

b) Resistência Antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria Gram-positiva formada por diplococos e apresenta diversos serótipos devido a diferentes polissacarídeos expressos na sua cápsula. A resistência a antibióticos é preocupante e tem continuado a aumentar sendo mais evidente nos países em desenvolvimento e nos países onde o consumo destes medicamentos não é devidamente controlado. Para se tentar diminuir a incidência destas infeções assim como desacelerar o aparecimento de mais resistências, foram introduzidas no mercado vacinas como a vacina conjugada de 7 valências (PCV7 - 6B, 19F, 14, 23F, 9V, 18C e 4) e posteriormente a vacina conjugada de 13 valências (PCV13 - 6B, 19F, 14, 23F, 9V, 18C, 4, 19A, 6A, 3, 1, 5 e 7F) onde se encontram respetivamente 7 e 13 serótipos desta espécie bacteriana. A disseminação da vacina contribuiu para um decréscimo do número de casos de PAC devido aos serótipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes nas vacinas assim como na redução de resistências a antibióticos associadas a este microrganismo. Contudo a vacinação levou ao aumento da incidência de serótipos não contemplados nas vacinas, o chamado *serotype replacement*.^{(24) (25)}

A transferência horizontal de genes desempenha um papel fulcral na aquisição de genes de resistência a antibióticos e na virulência deste microrganismo. Este consegue alterar o polissacarídeo expresso na parede bacteriana trocando os genes responsáveis pela sua síntese (genes *cps*) através da aquisição de DNA externo por um processo de transformação natural com consequente modificação do serótipo da bactéria, permitindo que esta escape ao sistema imunitário.⁽²⁶⁾ Os serótipos que apresentam mais resistências variam consoante a localização geográfica e isto deve-se a diversos fatores como por exemplo o estado económico do país e os diferentes estadios de incorporação das vacinas nos respetivos sistemas de saúde.^{(27) (28)}

A resistência apresentada por *Streptococcus pneumoniae* estende-se a várias classes de antimicrobianos apresentando diferentes mecanismos resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Resumo das resistências a antibióticos e respetivos mecanismos em *Streptococcus pneumoniae*.

Microrganismo	Resistência	Mecanismo(s)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	β - lactâmicos	Mutações nos genes que codificam as PBP1a, PBP2b, PBP2x
	Macrólidos	Mutações nos genes <i>erm(B)</i> e MEGA [<i>mef(E)/mel</i>]
	Tetraciclina	Mutação nos genes <i>tet(M)</i> e <i>tet(O)</i>
	Fluoroquinolonas (FQ)	Mutações na região QRDR dos genes <i>gyrA/B</i> , <i>parC/E</i> , <i>pmrA</i> e <i>patA/B</i>

PBP-Proteínas de ligação à penicilina; MEGA-Complexo Genético de Efluxo de Macrólidos; QRDR-Regiões Determinantes de Resistência a Quinolonas

Os β - lactâmicos são antibióticos que atuam na fase final da síntese do peptidoglicano (fase parietal) interferindo nas interligações peptídicas entre o ácido N-acetil murâmico (NAM) e o N-acetil glucosamina (NAG) que são estabelecidas através das proteínas de ligação à penicilina (PBP). O peptidoglicano é um dos principais constituintes da parede celular bacteriana sendo essencial para uma divisão celular correta e para a determinação da forma da bactéria. Estes antimicrobianos ligam-se às PBP inativando-as e impedindo assim a construção do peptidoglicano. A ligação entre o β -lactâmico e as PBP é favorecida pela existência de semelhanças estruturais entre o anel β -lactâmico e o terminal D-Alanil-D-Alanina. Existem vários mecanismos de resistência como é o caso do aumento da impermeabilidade da membrana e as bombas de efluxo, mas os principais são a produção de enzimas β -lactamases (mecanismo mais comum em bactérias Gram-negativas) e a alteração do local alvo dos antibióticos, ou seja, a alteração das PBP (mecanismo mais comum em bactérias Gram-positivas) através de mutações nos genes que codificam para estas proteínas (Figura 3).⁽²⁹⁾

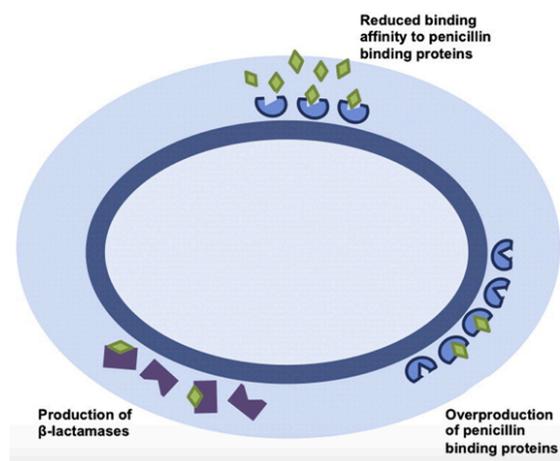


Figura 3 – Representação esquemática dos mecanismos de resistência a β - lactâmicos em bactérias Gram positivas. No caso de *Streptococcus pneumoniae* o principal mecanismo é a alteração das PBP. Adaptado de (29)

As PBP estão divididas em classes, sendo as de classe A bifuncionais e responsáveis pela transglicosidação e transpeptidação, as de classe B são monofuncionais e catalizam somente a transpeptidação e por fim as de Classe C (PBP de baixo peso molecular), que são carboxipeptidases D-Alanil-D-Alanina. *Streptococcus pneumoniae* apresenta 6 PBP necessárias para a formação do peptidoglicano, 3 das quais são as principais responsáveis pela resistência. Uma é de classe A, PBP1a e duas são de classe B, PBP2b (essencial na elongação) e PBP2x (essencial na divisão). As mutações nos genes ocorrem principalmente por eventos de recombinação homóloga com genes de bactérias da mesma espécie ou de outras espécies geneticamente semelhantes em conjunto com mutações pontuais levando à formação de genes mosaico.^{(30) (31)}

O gene *murMN* codifica duas enzimas responsáveis pela ramificação dos muropéptidos na parede celular bacteriana estando envolvido na resistência aos β -lactâmicos. Este processo ainda necessita de mais estudos, mas quando da inativação deste gene em estirpes resistentes à penicilina ocorreram dois efeitos: a perda da estrutura ramificada de muropéptidos e a perda total da resistência à penicilina. ^{(32) (33)}

Estirpes resistentes a β -lactâmicos, mas sem mutações nas PBP podem estar associadas à indução da expressão dos genes *stkP* e *phpP*. Esta dupla forma uma cascata de sinalização sendo um mecanismo de resistência independente de mutações nas PBP. ⁽³⁴⁾

Foi descoberto também uma proteína (*L-ascorbate 6-phosphate lactonase*) que *in vitro* apresenta a atividade de uma metalo- β -lactamase produzida por uma estirpe de *Streptococcus pneumoniae*. Esta é capaz de inativar o anel β -lactâmico através da hidrólise da ligação amida de antibióticos penicilina-like. Com base no estudo realizado foi proposto que esta metalo- β -lactamase está envolvida parcialmente no mecanismo de resistência à penicilina. ⁽³⁵⁾

Os macrólidos, outra classe de antibióticos, são lactonas macrocíclicas com 14, 15 ou 16 átomos no anel lactônico, que conseguem difundir-se facilmente para o interior das bactérias ligando-se posteriormente à porção 23S da subunidade 50S do rRNA dos ribossomas inibindo a síntese proteica. Os principais mecanismos de resistência a esta classe de antibióticos consistem na alteração enzimática dos ribossomas através da classe de genes *erm* que codifica a produção de metilases que vão alterar os ribossomas deixando de ser reconhecidos pelos macrólidos e no efluxo dos macrólidos/proteção ribossomal através da classe de genes *mef* (Figura 4). ^{(36) (37)}

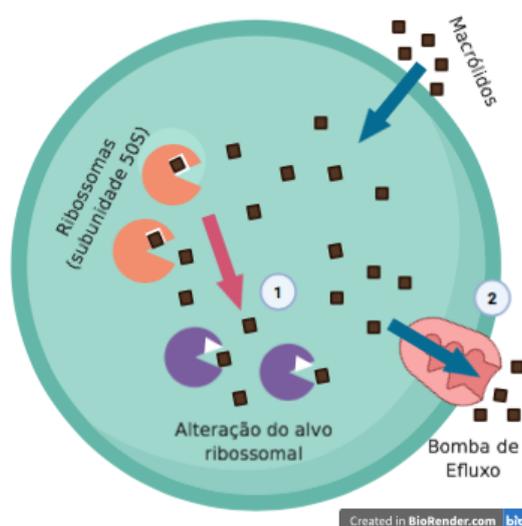


Figura 4 – Representação esquemática dos principais mecanismos de resistência a macrólidos em *Streptococcus pneumoniae*. 1 – Alteração da subunidade 50S do ribossoma pela ativação do gene *erm*. 2 – Ativação da bomba de efluxo pelo gene *mef* levando a uma mais rápida eliminação do macrólido. ⁽³⁸⁾

É possível observar dois tipos de fenótipos de resistência: o fenótipo M quando estamos perante uma estirpe que apresenta somente os genes *mef* havendo resistência aos macrólidos 14- e 15- e o fenótipo MLS_B em que a estirpe em questão apresenta ambas as classes de genes *mef* e *erm*, havendo resistência a todos os macrólidos, lincosaminas e estreptogramina B. Os genes mais associados a *Streptococcus pneumoniae* no que diz respeito à resistência aos macrólidos são o *erm(B)* e o complexo genético de efluxo de macrólidos (MEGA) [*mef(E)/mel*]. O MEGA [*mef(E)/mel*] do qual fazem parte os genes *mef(E)* e *mel* codificam para uma bomba de efluxo e uma proteína de proteção ribossomal e estão presentes em 5 locais no genoma do pneumococo. ⁽³⁷⁾ Em relação às alterações ribossomais, estas são devidas à família de genes *erm*, em particular ao *erm(B)* que é mais comumente encontrado em *Streptococcus pneumoniae*. Este altera o local de ligação do macrólido (23S rRNA) através da produção de uma metilase ribossomal. ⁽³⁸⁾

Já foram encontradas estirpes que apresentam os dois genes de resistência e em estudos realizados em que se mutaram estirpes retirando-se o gene *erm(B)* e o MEGA separadamente verificou-se que havia um aumento substancialmente superior da concentração mínima inibitória (CMI) de eritromicina no mutante sem o MEGA, o que indica que o gene que confere maior resistência é o *erm(B)*. ⁽³⁶⁾

Esta bactéria apresenta um genoma altamente plástico devido à existência de inúmeros elementos genéticos móveis (EGM) e possui capacidades para adquirir e incorporar DNA exógeno no seu genoma o que permite que os genes que conferem resistência aos macrólidos se propaguem rapidamente. Esta disseminação ocorre mais frequentemente por transformação natural, um mecanismo de transferência horizontal de genes. ⁽³⁹⁾ Um local propício para a propagação de genes de resistência é a nasofaringe que é o principal local de colonização por pneumococos, local no qual *Streptococcus pneumoniae* pode adquirir DNA de outras estirpes e de outras bactérias comensais (*Streptococcus* do grupo *mitis*: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus pseudopneumoniae*) do trato respiratório superior que possam possuir resistências. Esta colonização é mais elevada em crianças e depende do local geográfico e da situação socioeconómica do país. ^{(38) (40)}

Na Figura 5 está representada a percentagem de isolados resistentes a macrólidos na Europa. É possível constatar que os países nórdicos apresentam percentagens de resistência mais baixas comparando com os países do sul da Europa, consistente com o seu consumo de antibióticos mais baixo. Portugal apresenta uma resistência que varia entre os 10 e os 25% assim como a maioria dos países europeus. ⁽¹⁴⁾



Figura 5 – Percentagem (%) de isolados invasivos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a macrólidos nos países da União Europeia, 2018 Adaptado de (14)

As tetraciclinas, em semelhança aos macrólidos, entram facilmente na bactéria, ligando-se posteriormente à porção 16S da subunidade 30S do rRNA dos ribossomas com consequente modificação da síntese proteica. O principal mecanismo de resistência é a proteção do ribossoma bacteriano através de proteínas que bloqueiam a ligação do antibiótico ao ribossoma (genes *tet(M)*, *tet(O)*, entre outros) (Figura 6).

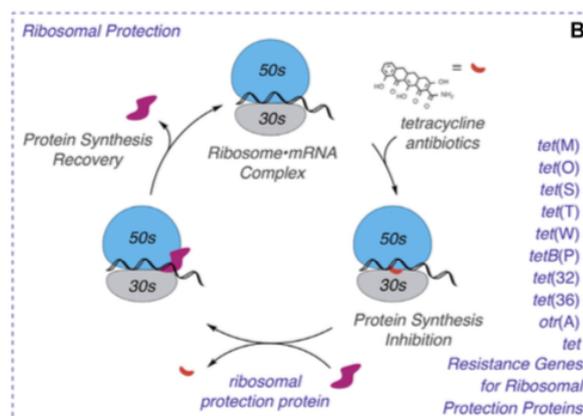


Figura 6 – Representação esquemática do principal mecanismo de resistência à tetraciclina em *Streptococcus pneumoniae*. Adaptado de (42)

O gene *tet(M)* é o gene de resistência encontrado com mais frequência e foi demonstrado que está normalmente incluído em EGM conhecidos como elementos conjugativos e integrativos (ICE). O gene *tet(M)* está relacionado com a família de ICE Tn9/6/Tn1545 ou Tn5253. O gene *tet(O)* partilha 75% de semelhança com o *tet(M)*, sendo menos frequentemente encontrado. Recentemente foi descoberto um novo gene de resistência *tet(S/M)* também incluído na família Tn9/6 numa estirpe MDR de *Streptococcus pneumoniae* sendo a sua incidência mais baixa quando comparada com o *tet(M)*.^{(41) (42) (43)}

As fluoroquinolonas (FQ) atuam inibindo duas topoisomerasas: a DNA girase (genes *gyrA/B*) e a topoisomerase IV (genes *parC/E*), que estão envolvidas no superenrolamento do

DNA e na segregação cromossômica, respetivamente. Os principais mecanismos de resistência ocorrem principalmente pela alteração das enzimas por mutações pontuais nas regiões determinantes de resistência a quinolonas (QRDR). Outros mecanismos podem também ocorrer, como mecanismos de efluxo e recombinações intra- ou interespecíficas entre espécies geneticamente relacionadas com *Streptococcus pneumoniae*, contudo esta não é tão frequente como no caso da resistência aos macrólidos. ^{(40) (44)}

A presença de mutações na região QRDR é muito comum e acontece devido ao aumento do uso desta classe de antibióticos face ao aumento de resistências a outras classes de antimicrobianos. Normalmente em bactérias Gram-negativas o alvo primário é a DNA girase e em bactérias Gram-positivo é a topoisomerase IV, contudo no caso de *Streptococcus pneumoniae* este varia consoante a FQ usada. As mutações resultam em substituições de aminoácidos na proteína alvo que vão alterar a afinidade do fármaco para com as enzimas e ocorrem mais frequentemente em *gyrA* e/ou *parC*. Quantas mais mutações a bactéria apresentar maior é a resistência conferida. ⁽⁴⁵⁾

Relativamente ao mecanismo de efluxo existem dois transportadores distintos conhecidos: PmrA (gene *pmrA*) e PatAB (gene *patAB*). O primeiro pertence à superfamília major do facilitador, sendo ainda o seu contributo para a resistência a FQ incerto. Relativamente ao transportador ABC PatAB, este contribui fortemente para a resistência e estudos demonstraram que a expressão dos genes *patA* e *patB* é maior quando existem alterações no enrolamento do DNA devido a presença de xenobióticos como é o caso das FQ. Apesar deste mecanismo conferir normalmente baixos níveis de resistência, o gene *patA* associado a mutações na região QRDR leva a CMI elevadas e associadas a falha terapêutica. ^{(46) (47)}

c) Tratamento

A identificação do microrganismo responsável pela PAC nem sempre é fácil uma vez que os organismos mais comuns, como *Streptococcus pneumoniae*, colonizam naturalmente a nasofaringe e, portanto, o tratamento inicial com antibióticos costuma ser empírico e não com base no diagnóstico do microrganismo responsável. Métodos como a Reação de Polimerização em Cadeia podem ser usados para determinar mais rapidamente o agente patogénico responsável em conjunto com outros métodos complementares. De forma a identificarmos *Streptococcus pneumoniae* por esse método podemos detetar o gene *lytA* que é considerado um alvo molecular específico desta bactéria. De forma a prevenir o aumento de estirpes resistentes é necessário uma rápida identificação do agente patogénico que está a causar a

PAC (bactéria ou vírus) com o auxílio de radiografias ao tórax e exames laboratoriais como hemograma e culturas bacteriológicas aquando da admissão hospitalar. ⁽⁴⁸⁾

Em certas regiões do mundo são ainda receitados antibióticos para sintomas da gripe comum e por vezes a venda destes medicamentos é feita sem prescrição médica o que contribui para o aumento das resistências nesses países devido ao uso inapropriado desta classe terapêutica. ⁽⁴⁹⁾

A terapêutica normalmente implementada envolve o uso de um β -lactâmico em monoterapia ou em associação com um macrólido ou uma fluoroquinolona respiratória (fluoroquinolonas eficazes contra a PAC por *Streptococcus pneumoniae* como a moxifloxacina, gemifloxacina e levofloxacina) em monoterapia ou associação. Os macrólidos apresentam percentagens de resistências acima dos 90% em certos países orientais (como por exemplo na China) deixando de ser viável a sua utilização em monoterapia nesses locais. ⁽⁵⁰⁾ A PAC, sendo uma infeção, leva ao aumento dos níveis de citocinas e mediadores inflamatórios que, em demasia, podem ser prejudiciais. Deste modo, o uso de corticosteroides, como por exemplo a metilprednisolona, poderá contribuir para uma maior rapidez na resolução da PAC em doentes mais graves assim como o uso de macrólidos que podem apresentar efeitos anti-inflamatórios sendo uma boa terapêutica adjuvante. ^{(23) (51)}

Novas opções terapêuticas para o tratamento da pneumonia têm sido aprovadas ou estão em fase de desenvolvimento. A ceftalorina é uma cefalosporina de quinta geração aprovada em 2010 cujo espectro de atividade inclui a maior parte dos microrganismos associados à PAC, sendo uma alternativa ao ceftriaxone no tratamento empírico com cefalosporinas. ⁽⁵²⁾ A solitromicina é um macrólido de quarta geração apresentando locais múltiplos de ligação ao ribossoma bacteriano, sendo utilizado na PAC e em ensaios clínicos a sua atividade antimicrobiana mostrou-se não ser inferior à moxifloxacina. Verificou-se, contudo, uma elevação dos níveis das transaminases hepáticas sem a presença de sintomas não tendo sido detetado sinais de hepatotoxicidade. A delafloxacina pertence à classe das FQ, exercendo a sua ação contra um largo espectro de bactérias Gram-positivas. Apresenta um mecanismo de ação duplo, atuando em ambas as enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Devido ao seu largo espectro de atividade, à existência de uma formulação oral, à reduzida probabilidade de resistência e a um bom perfil de tolerabilidade, a delafloxacina pode apresentar-se como uma opção terapêutica promissora. A lefamulina é um antibiótico semi-sintético do tipo pleuromutilina cujo mecanismo de ação envolve a inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. Foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da PAC em formulações orais e intravenosas. ^{(53) (54)} A fluorociclina TP-271 pertence à classe das tetraciclinas, sendo mais potente que a tetraciclina

contra bactérias Gram-positivas. A sua atividade não foi afetada ou foi minimamente afetada pela presença de resistência a tetraciclina, macrólidos e fluoroquinolonas sendo um bom candidato para o tratamento da PAC, apresentando ainda uma boa atividade *in vitro* e *in vivo* em modelos animais encontrando-se atualmente em ensaios clínicos. ⁽⁵⁵⁾ A omadaciclina resultou de modificações químicas no fármaco minociclina, o que lhe conferiu diversas vantagens em relação às outras tetraciclina, incluindo uma reduzida probabilidade de resistência, aumento da afinidade para a subunidade ribossomal 30S, capacidade de ultrapassar os mecanismos de resistência comuns às tetraciclina, administração uma vez ao dia oralmente ou por via intravenosa e tempo de semi-vida prolongado. ^{(56) (57)}

Estes são alguns exemplos de novas opções terapêuticas que poderão ser vantajosas em casos de elevada resistência e de falha terapêutica das primeira e segunda linhas de ação.

4. INFEÇÕES POR MRSA ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

As infecções provocadas por MRSA estão mais frequentemente associadas a um contexto hospitalar, contudo começaram a surgir casos na comunidade de infecções provocadas por *Staphylococcus aureus* que apresentavam o gene de resistência à meticilina (gene *mecA*) mas não possuíam as mesmas características que as estirpes de MRSA nosocomiais. ⁽⁵⁸⁾

Uma infecção associada à comunidade é normalmente caracterizada como uma infecção que afeta pessoas saudáveis, sem contacto prévio com locais de prestação de cuidados de saúde, não estando associadas a quaisquer fatores de risco de infecção por MRSA (hemodiálise, cirurgia recente, residente num local de cuidados de saúde ou hospitalização, utilização de cateter ou dispositivo percutâneo), apresenta suscetibilidade à maioria dos antibióticos não β -lactâmicos, apresenta, na maior parte dos casos, a toxina Leucocitina de Pantón-Valentine e contém *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec) do tipo IV e V, normalmente. O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças adicionou a esta definição que uma infecção por MRSA era considerada adquirida na comunidade quando diagnosticada em pacientes não internados ou dentro das primeiras 48h de hospitalização desde que o doente não apresente os fatores de risco de infecção por MRSA. ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾ Com o passar do tempo tem sido cada vez mais difícil distinguir uma infecção por MRSA nosocomial e as relacionadas com a comunidade devido ao facto de as diferentes estirpes já se encontrarem disseminadas em algumas regiões do globo tanto nos hospitais como na comunidade. ⁽⁶¹⁾ Foi demonstrado também que pode existir uma comunicação entre o MRSA comunitário e o MRSA que coloniza os animais pecuários, podendo contribuir para o aumento da resistência e da virulência, e causar infecções mais graves tanto na comunidade como nos hospitais. ⁽⁶²⁾

Dentro das IC provocadas por MRSA as infecções da pele e dos tecidos moles (IPTM) são as mais comuns, seguidas de infecções do trato respiratório inferior como a PAC discutida anteriormente. Dentro das IPTM existem várias infecções sendo as mais comuns os abscessos e celulite, podendo ainda provocar infecções mais graves que requerem hospitalização. ⁽⁶³⁾

a) Prevalência

A prevalência das IC por MRSA varia muito com a localização geográfica. Estudos conduzidos em diferentes locais dos Estados Unidos da América (EUA) mostram diferenças significativas na prevalência destas infecções, dependendo desse valor também da definição de infecção por MRSA adquirida na comunidade considerada. Na Europa as percentagens destas infecções também variam muito, sendo, contudo, mais baixas que nos EUA. ⁽⁶⁴⁾ As viagens para locais endémicos, onde a prevalência destas infecções é mais elevada, e a colonização nasal

como reservatório natural deste microrganismo, contribuem fortemente para a disseminação destas infeções entre continentes, incluindo a sua transmissão e aumento do número de casos nos países europeus. É possível a identificação de diversas estirpes de MRSA existentes, sendo a estirpe conhecida como USA300 uma das mais prevalentes nos EUA e no Canadá e a responsável pelas IPTM, apresentando uma rápida transmissão e disseminação para outras localizações geográficas e estando já globalmente disseminada. ^{(65) (66) (67)}

Existem fatores de risco de transmissão que podem levar a que uma pessoa saudável, normalmente mais jovem do que no caso das infeções nosocomiais, adquira uma IPTM na comunidade, como por exemplo o uso de seringas e a sua partilha, situações de pobreza com consequente falta de higiene, partilha de produtos íntimos de higiene, etc. A existência de uma elevada diferença nos estratos sociais pode ser uma das razões que justifique as diferenças na prevalência destas infeções nos diferentes países. ^{(59) (60)}

Nas Figuras 7 e 8 é possível verificar que a prevalência de isolados de MRSA é elevada em Portugal (25-50%) e que as infeções adquiridas na comunidade sem necessidade de hospitalização apresentam mais incidência do que as nosocomiais. ^{(14) (68)}

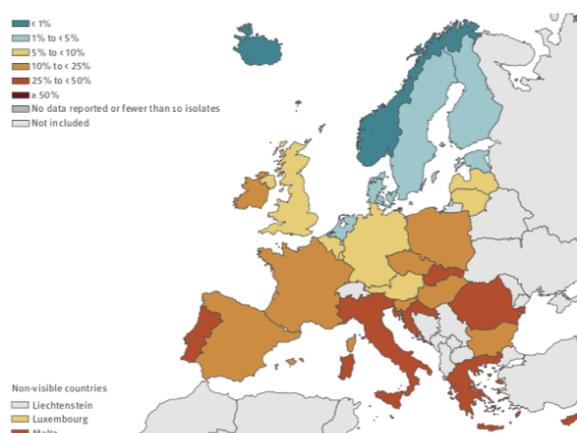


Figura 7 – Percentagem (%) de isolados invasivos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina nos países da União Europeia, 2018. Adaptado de (14)

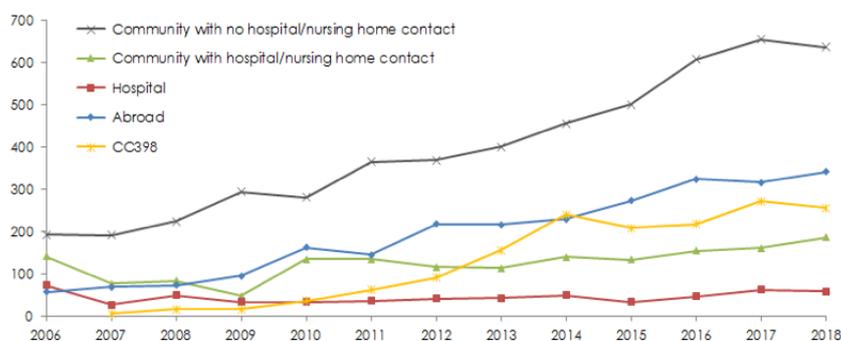


Figura 8 – Número de infeções clínicas segundo uma classificação epidemiológica na Dinamarca, 2006-2017. Adaptado de (68)

b) Resistência Antimicrobiana de MRSA adquirido na comunidade

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva constituída por cocos agrupados na forma de estafilococos (semelhante a cachos de uva) e que apresenta diversos fatores de virulência, como por exemplo a proteína A que impede a fagocitose. O MRSA nosocomial apresenta resistência aos antibióticos diferentes do MRSA associado à comunidade, sendo a resistência a quase todos os β -lactâmicos (com exceção dos novos antibióticos como por exemplo as cefalosporinas de 5ª geração) comum aos dois. Contudo, existem casos em que o MRSA comunitário já apresenta as mesmas resistências que o nosocomial devido ao facto deste já se encontrar disseminado também nos hospitais, podendo haver trocas de genes de resistência entre as diversas estirpes. ⁽⁵⁸⁾

Na Tabela 3 encontram-se os principais mecanismos de resistência a algumas classes de antibióticos como os β -lactâmicos e os mais frequentemente usados empiricamente para o tratamento de IPTM adquiridas na comunidade. ⁽⁶⁹⁾

Tabela 3 - Resumo das resistências e respetivos mecanismos de *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente a antibióticos.

Microrganismo	Resistência	Mecanismo(s)
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilina Resistente (adquirido na comunidade)	β -lactâmicos	Aquisição do gene <i>mecA</i> , produção de β -lactamases através da expressão do gene <i>blaZ</i>
	Trimetoprim/Sulfametoxazona	Mutações nos genes <i>dfrA</i> , <i>dfrB</i> , <i>dfrG</i> e <i>folP</i>
	Mupirocina	Mutações nos genes <i>ileS</i> , <i>mupA</i> e <i>mupB</i>
	Ácido Fusídico	Mutações nos genes <i>fusA</i> , <i>fusB</i> , <i>fusC</i> e <i>fusE</i>

A resistência aos β -lactâmicos verifica-se principalmente devido a dois mecanismos: a produção de β -lactamases e a produção de uma PBP adicional de baixa afinidade para esta classe de antibióticos. Em relação ao primeiro mecanismo, estas enzimas são expressas a partir do gene *blaZ* e ao interagirem com o antibiótico levam à sua inativação.

Após a introdução da meticilina, um β -lactâmico resistente às penicilinas, apareceu o MRSA que devido à aquisição de um gene e posterior disseminação, passou a ser resistente a todos os antibióticos da classe da penicilina. Isto deveu-se à aquisição do gene *mecA* que codifica para uma PBP2a alterada com baixa afinidade para os β -lactâmicos, fazendo parte de um EGM, o SCCmec, podendo ser disseminado por transferência horizontal de genes.

Staphylococcus aureus apresenta 4 PBP responsáveis pela síntese do peptidoglicano (PBP1, PBP2, PBP3 e PBP4). Devido à aquisição do gene *mecA* este microrganismo apresenta uma quinta PBP, a PBP2a que apresenta baixa afinidade para esta classe de antibióticos fazendo com

que a síntese do peptidoglicano possa continuar mesmo na presença de β -lactâmicos e com a inativação das outras PBP. A transpeptidação conferida pela PBP2a não confere a mesma extensão que deveria existir no caso do funcionamento normal de todas as PBP, contudo o cross-linking conferido por esta na presença de um xenobiótico é suficiente para conferir a sua sobrevivência. Aquando da transcrição do gene *mecA* são também transcritos os genes *mecR1* e *mecI* (Figura 9), que codificam para uma proteína membrana transdutora de sinal e para um regulador transcripcional, respetivamente.⁽⁷⁰⁾ Ao contrário da produção de β -lactamases, a indução da expressão do gene *mecA* é realizada mais lentamente e somente quando necessária. Nem todos os β -lactâmicos ativam a MecRI e a expressão do gene *mecA* está sob forte regulação pela MecI, o que leva a que o microrganismo por vezes possa ser suscetível aquele antibiótico apesar de apresentar o gene *mecA*. Contudo, mutações no gene *mecR1* ou na região reguladora levou a que nalguns casos a PBP2a esteja sempre presente.⁽⁷¹⁾
(72)

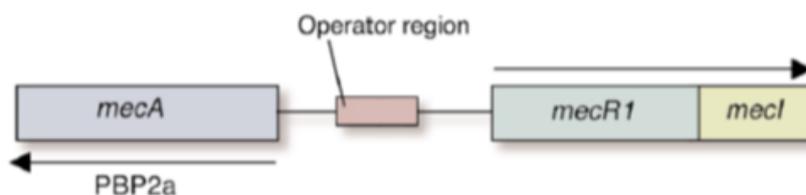


Figura 9 – Mecanismo de resistência à meticilina por *Staphylococcus aureus*. Adaptado de (70)

Um antibiótico muito usado empiricamente no tratamento de IPTM por MRSA é o cotrimoxazol constituído por trimetoprim e sulfametoxazol, este último pertencente à classe das sulfonamidas. Estes dois antibióticos atuam sinergicamente inibindo diferentes etapas da síntese do ácido fólico com conseqüente inibição da formação de purinas e pirimidinas. O sulfametoxazol inibe a Di-hidropteroato sintetase (DHPS) e o trimetoprim inibe a Di-hidrofolato redutase (DHFR), interrompendo o mecanismo de formação das bases de DNA. Os principais mecanismos de resistência estão associados a mutações cromossômicas nos genes que codificam as enzimas DHPS (gene *folP*) e DHFR (gene *dfrB*) e a aquisição de genes que codificam para variantes dessas enzimas (genes *dfrA* e *dfrG*). A percentagem de resistência varia muito, sendo relativamente elevada no continente africano, especialmente devido à presença do gene *dfrG* num EGM, o que facilita a sua transferência entre estirpes. Este gene foi já detetado em viajantes que regressam à Europa com IPTM devido a MRSA. O gene *dfrB* causa resistência intermédia devido a uma mutação funcional enquanto a aquisição dos outros genes leva a níveis elevados de resistência. Esta só é verificada se houver um elevado nível de resistência aos dois fármacos, ou seja, se o MRSA for suscetível ao trimetoprim e resistente à sulfametoxazona, o antibiótico mantém a sua eficácia.^{(69) (73)}

A mupirocina liga-se à enzima isoleucil-tRNA sintetase inibindo a síntese proteica. Existem dois níveis de resistência a este antibiótico. Níveis baixos de resistência estão associados a mutações *missense* no gene *ileS* que codifica para a isoleucil-tRNA sintetase e níveis elevados de resistência são devidos à aquisição de um plasmídeo que contém o gene *mupA* ou *mupB* que codificam para uma enzima alternativa para a qual o antibiótico não apresenta afinidade. O aumento da resistência está bastante relacionado com o seu uso e a sua prevalência varia consoante a localização geográfica (África: 5-50%), contudo na maior parte dos locais ainda é relativamente baixa (1-5%).^{(74) (75) (76) (77)}

O ácido fusídico está envolvido na inibição da síntese proteica através da sua ligação ao fator de alongação G. Elevados níveis de resistência estão associados a mutações no gene *fusA* que codifica para o fator de alongação G. Baixos níveis de resistência são devidos aos genes *fusB*, *fusC* e *fusE*. Os dois primeiros codificam para proteínas de proteção do alvo que se ligam ao fator de alongação G impedindo a atuação do antibiótico. O último codifica para uma proteína ribossomal L6 sendo um mecanismo de resistência raro. O gene *fusB* pode ser transferido por transferência horizontal de genes por meio de um plasmídeo ou pode estar presente no cromossoma como o gene *fusC*. Mutações nestes genes não costumam ser encontradas no mesmo organismo. Apesar de ainda existirem baixas percentagens de resistência, estas têm tendência para aumentar e também variam consoante a localização, o uso, entre outros fatores.^{(78) (79) (80)}

O MRSA adquirido na comunidade apresenta outras resistências a outras classes de antibióticos como MLS_B, devido à presença de genes *erm*, e FQ, associada a mutações na QRDR, contudo a sua prevalência varia bastante.

c) Tratamento

Relativamente ao tratamento instituído nas IPTM, recorre-se principalmente, quando necessário e possível, à incisão e drenagem normalmente aliada à antibioterapia. As estirpes de MRSA responsáveis por estas infeções adquiridas na comunidade são normalmente mais suscetíveis a antibióticos aos quais as estirpes nosocomiais não são. Os antibióticos normalmente utilizados são selecionados empiricamente sem análise prévia da suscetibilidade do microrganismo responsável e incluem a clindamicina, trimetropim/sulfametoxazol, tetraciclina de longa duração de ação (doxiciclina e minociclina), entre outros. Como estamos perante infeções da pele também é comum o uso de antibióticos tópicos como o ácido fusídico e a mupirocina (Figura 10).⁽⁸¹⁾ Para além destes antibióticos, outros como a

vancomicina, linezolida, daptomicina e tigeciclina são usados principalmente em situações mais graves ou devido a uma elevada resistência apresentada. ⁽⁵⁹⁾

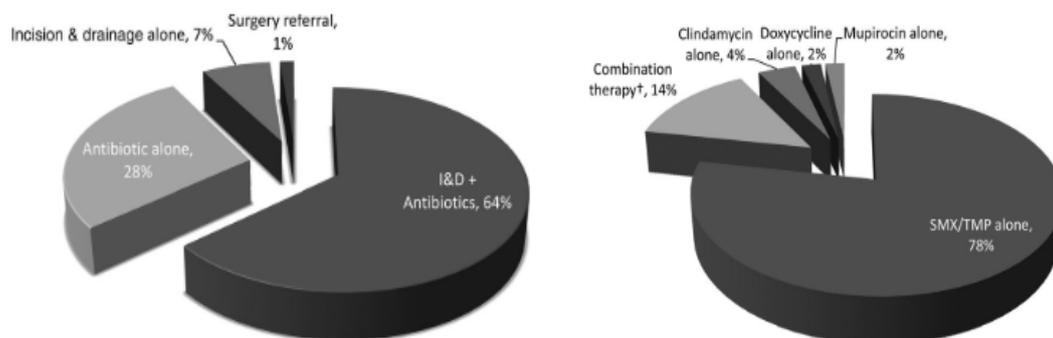


Figura 10 – Opções de tratamento em caso de Infecções da Pele e Tecidos Moles por *Staphylococcus aureus* metilina resistente e principais antibióticos utilizados empiricamente. Adaptado de (81)

Muitas das novas opções terapêuticas utilizadas são semelhantes às da PAC, nomeadamente a ceftarolina, telavancina, delafloxacina e lefamulina, devido à sua ação em bactérias Gram-positivas sendo utilizadas em situações mais graves e quando existe uma baixa suscetibilidade aos antibióticos mais usados. ⁽⁵³⁾

5. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

As infecções do trato urinário (ITU) são definidas como infiltrações de microrganismos num trato geralmente estéril, podendo ser classificadas como complicadas (relacionadas com alterações estruturais ou funcionais do sistema geniturinário ou doenças que afetem os mecanismos de defesa do organismo) ou não complicadas (sem história conhecida de anormalidades no trato urinário e sem cateterização recente). Relativamente às últimas, estas representam as mais comuns na comunidade, afetando principalmente a parte inferior do trato (bexiga e uretra) e os principais tipos de infecções são as cistites, prostatites, pielonefrites e uretrites. ^{(82) (83)}

Os principais microrganismos associados a este tipo de infecções são bactérias Gram-negativas de entre as quais *Escherichia coli* é a mais frequentemente encontrada, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, embora bactérias Gram-positivas também possam estar envolvidas. *Escherichia coli* encontra-se naturalmente no trato gastrointestinal sob a forma de um microrganismo não patogénico comensal. Contudo devido à presença de diversos fatores de virulência esta pode ser dividida em duas subcategorias: agente etiológico de infecções intestinais ou extraintestinais. Dentro da subcategoria extraintestinal está incluída *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC), sendo responsável por cerca de 80% das ITU não complicadas. ⁽⁸⁴⁾
⁽⁸⁵⁾

Uma ITU começa tipicamente por uma contaminação periuretral e vaginal seguida de colonização da uretra e migração em direção à bexiga. Na bexiga há adesão e interação com o epitélio, com conseqüente replicação e formação de biofilmes que protegem as células contra a agressão dos antibióticos e do sistema imunitário. Pode haver posteriormente uma colonização a nível renal levando a danos nos tecidos e a uma possível bacteriemia. ⁽⁸⁶⁾

a) Prevalência

A prevalência das ITU adquiridas na comunidade é elevada quando comparada com as infecções nosocomiais, sendo um tipo de infeção comum principalmente em mulheres em idade reprodutora. Os fatores de risco associados às ITU adquiridas na comunidade são a idade, o sexo, infeção prévia, gravidez, diabetes, falta de higiene, entre outros. ⁽⁸⁷⁾ Fatores como o uso recente de antibióticos, hospitalização, uso de cateter, ITU recorrentes, podem levar ao aparecimento de ITU devido a microrganismos MDR. ⁽⁸⁸⁾ A presença de *Escherichia coli* produtora de ESBL nas ITU adquiridas na comunidade tem aumentado, limitando a escolha da terapêutica a instituir sendo a sua prevalência variável consoante a localização geográfica. ⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾

Na Figura 11 é possível observar o perfil de resistência de *Escherichia coli* a diversas classes de antibióticos. Em Portugal a resistência a aminoglicosídeos está entre os 25-50% e em relação às FQ e cefalosporinas de terceira geração encontra-se entre 10-25%. Relativamente aos carbapenemos, esta ainda é baixa, encontrando-se abaixo de 1% na maioria dos países europeus. (14)

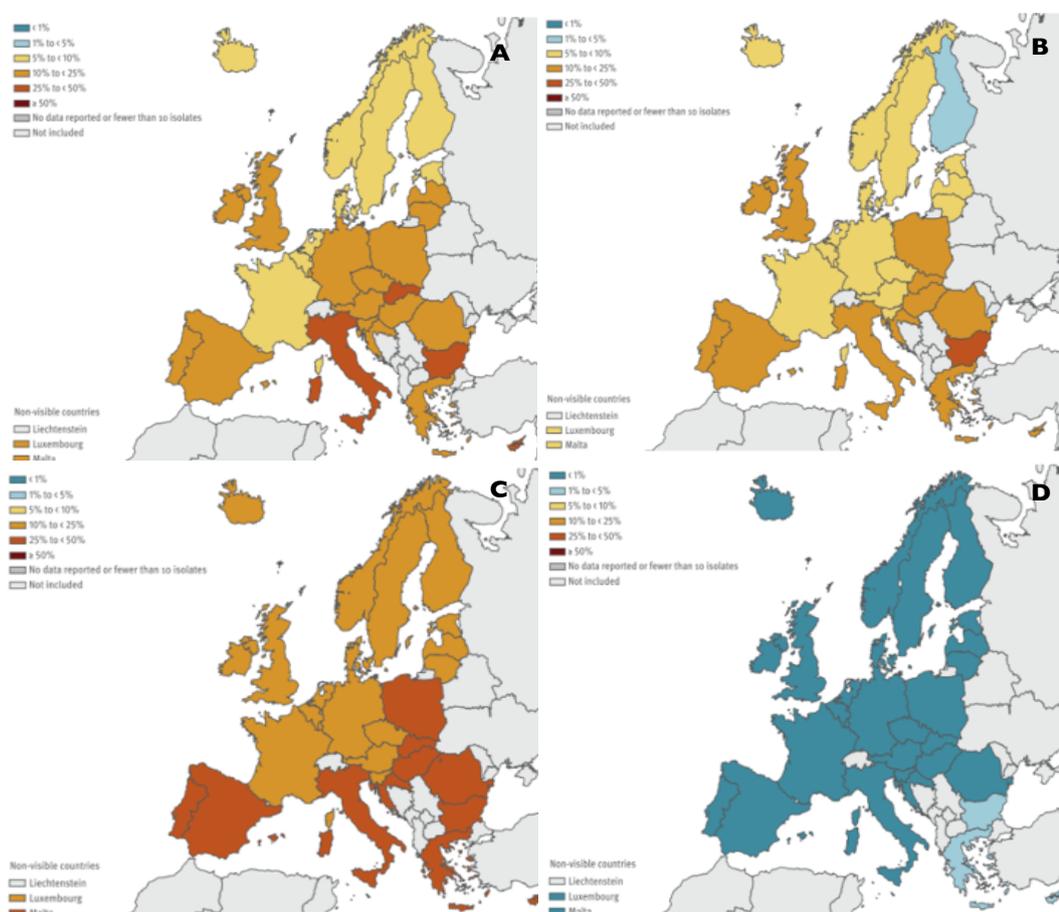


Figura 11 – Percentagem (%) de isolados invasivos de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas (A), cefalosporinas de terceira geração (B), aminoglicosídeos (C) e carbapenemos (D) nos países da União Europeia, 2018. Adaptado de (14)

b) Resistência Antimicrobiana de *Escherichia coli*

A UPEC é uma bactéria Gram-negativa na forma de bacilo curto (cocobacilo), móvel devido à presença de flagelos e pertence à família das enterobactérias. Este microrganismo apresenta diversos fatores de virulência como adesinas, toxinas, sideróforos, elementos capsulares, hemolisinas, entre outros, que são responsáveis pela sua patogenicidade. (83) Dentro destes fatores de virulência encontramos também a capacidade de formação de biofilmes que está associada ao aumento do nível de resistência, facilitando a transferência horizontal de genes, evita a eliminação pelo sistema imunitário, leva a uma concentração insuficiente do antibiótico

no local e as camadas mais profundas destas estruturas não são penetradas tão facilmente. ⁽⁹¹⁾
⁽⁹²⁾

Dentro das UPEC existem diferentes estirpes com grande potencial para adquirir e disseminar genes de resistência como a pertencente à ST131 produtora de ESBL ou à ST69. ⁽⁹³⁾

Na Tabela 4 estão resumidos os principais mecanismos de resistência a algumas classes de antibióticos.

Tabela 4 – Resumo das resistências e respectivos mecanismos de *Escherichia coli* a antibióticos.

Microrganismo	Resistência	Genes
<i>Escherichia coli</i>	β-lactâmicos	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{CTX-M} e <i>bla</i> _{OXA}
	Fluoroquinolonas	<i>qnr</i> (<i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> e <i>qnrS</i>), <i>aac(6')-Ib-cr</i> e <i>qepA</i>
	Fosfomicina	<i>fosA</i> , <i>fosB</i> , <i>fosX</i> , <i>glpT</i> , <i>uhpT</i> , <i>ptsI</i> , <i>cyaA</i> e <i>murA</i>
	Nitrofurantoína	<i>nsfA</i> , <i>nsfB</i> , <i>ribE</i> e <i>oqxAB</i>

A resistência aos β-lactâmicos na UPEC deve-se à produção de β-lactamases que vão hidrolisar o anel lactâmico inativando a ação do antibiótico e são disseminadas por meio de plasmídeos entre as bactérias. Estas podem ter uma classificação molecular, de acordo com a sua estrutura (classes A-D), ou funcional, de acordo com a sua atividade contra diferentes substratos e os inibidores de β-lactamases. Existem diferentes tipos de ESBL, sendo as mais comuns: TEM, SHV, OXA e mais recentemente identificadas as CTX-M, codificadas pelos genes *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{OXA} e *bla*_{CTX-M}, respetivamente. As últimas dividem-se em 5 grupos diferentes e a CTX-M-15 está muitas vezes associada a estirpes pertencentes à ST131. ^{(94) (95)}

Relativamente às FQ tem havido um aumento significativo da resistência a estes antibióticos, principalmente no caso da ciprofloxacina, em certas regiões do mundo devido, principalmente, ao seu uso elevado nesses locais. Na família das *Enterobacteriaceae* foi identificada resistência a quinolonas mediada por plasmídeos (PMQR) para além das alterações nos genes que codificam para as topoisomerasas nas QRDR, principalmente no gene *gyrA*. Esta PMQR envolve diferentes genes como os *qnr*, que codificam para proteínas que protegem o alvo, o gene *aac(6')-Ib-cr*, que codifica para enzimas que vão inativar o antibiótico mais especificamente a ciprofloxacina e norfloxacina e o gene *qepA*, que codifica para bombas de efluxo que eliminam FQ hidrofóbicas como a ciprofloxacina e a norfloxacina para fora da célula bacteriana. ^{(96) (97)}

A fosfomicina atua na fase inicial da síntese do peptidoglicano (fase citoplasmática). Devido à sua semelhança estrutural com o fosfoenolpiruvato liga-se à enzima MurA, essencial na síntese do NAM a partir do NAG, levando à lise celular. A fosfomicina entra na bactéria através

de dois sistemas de transporte, o transportador glicerol-3-fosfato (GlpT) e o transportador de uptake hexose fosfato (UhpT). Existem 3 mecanismos de resistência, 2 relacionados com alterações cromossômicas e 1 mediado por plasmídeos. Os 2 primeiros consistem em modificações nos genes que codificam para os sistemas de transporte e em mutações na enzima MurA. Para que os genes *glpT* e *uhpT* sejam expressos é necessário níveis elevados de cAMP e portanto alterações nos genes *ptsI* e *cyaA* levam a que haja uma diminuição do uptake de fosfomicina para o interior da bactéria. O mecanismo mediado por plasmídeo envolve a formação de enzimas modificadoras da fosfomicina que inativam este fármaco. Existem 3 tipos de enzimas descritas codificadas pelos genes *fosA*, *fosB* e *fosX*. Dentro das FosA, a FosA3 é a mais comumente encontrada e pode estar associada a plasmídeos que também apresentam produção de β -lactamases do tipo CTX-M. ^{(98) (99)}

O mecanismo de ação da nitrofurantoína não está totalmente compreendido mas este composto tem a capacidade de atuar em vários locais alvo na bactéria. De um modo geral a nitrofurantoína está envolvida na formação de intermediários reativos que vão perturbar e alterar proteínas ribossomais bacterianas e outras macromoléculas essenciais para a sobrevivência bacteriana. A formação desses intermediários tóxicos é mediada por nitroreduases codificadas pelos genes *nsfA* e *nsfB*. A resistência pode ser provocada por vários mecanismos sendo o mais comum as alterações genéticas observadas nos genes mencionados anteriormente. Também foram identificados, embora menos frequentemente, alterações no gene *ribE*, que codifica para um co-factor das nitroreduases. Por último, temos a resistência mediada por plasmídeo, onde se inserem genes codificadores de bombas de efluxo (OqxAB). Estes genes estão presentes em transposões Tn6010 podendo ser disseminados para outras bactérias. Foi demonstrado que existe uma elevada prevalência destes genes em animais quando comparados com os humanos e identificou-se que pode haver um co-transporte destes genes com o gene *fosA3*, sendo necessário uma correta e regular monitorização. As alterações no gene *nsfA* levam a um baixo nível de resistência e só a inativação das duas nitroreduases é que contribui para um elevado nível de resistência. ^{(100) (101)}

c) Tratamento

A maior parte das ITU não complicadas adquiridas na comunidade são tratadas empiricamente e por isso é fundamental o conhecimento da etiologia mais comum e o seu perfil de suscetibilidades. Como tratamento de 1ª linha devem ser usados a fosfomicina e nitrofurantoína devido ao baixo perfil de resistência e também poderá ser usado amoxicilina/ácido clavulânico ou piperaciclina/tazobactam. A resistência às FQ varia bastante

entre regiões, sendo necessário uma monitorização regular da resistência. Se a resistência a um determinado antibiótico for superior a 20% numa determinada região esse antibiótico deve ser usado com cuidado e não como 1ª linha. Um exemplo é o caso do co-trimoxazol cuja resistência está acima de 20% em certas regiões. ^{(102) (103) (85)}

Na Figura 12 podemos visualizar a % de resistências aos antibióticos de 1ª linha no tratamento das ITU não complicadas nos países desenvolvidos e não desenvolvidos, sendo superior nos segundos. ⁽¹⁰⁴⁾

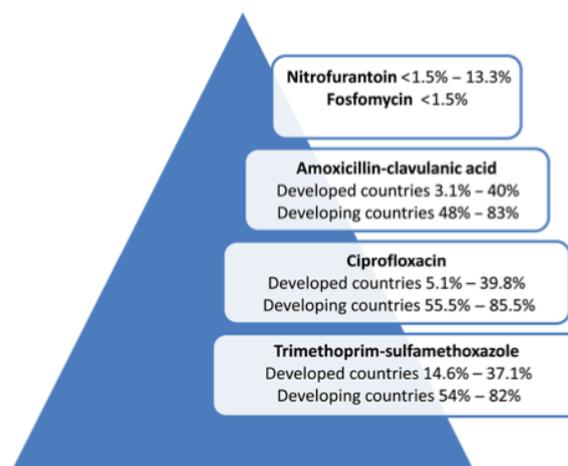


Figura 12 – Percentagens de resistência a antibióticos usados no tratamento das infeções do trato urinário não complicadas contra *Escherichia coli* uropatogénica nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Adaptado de ⁽¹⁰⁴⁾

Para além do uso de antibióticos existem outras possibilidades como o recurso à vacinação ou a outros meios que tenham como alvo os fatores de virulência, inutilizando-os. Esta técnica pode ser benéfica por exemplo no caso de ITU recorrentes. São principalmente usados adesinas e sideróforos, entre outros para a criação destas vacinas. Contudo a sua utilização pode alterar a população de *Escherichia coli* que coloniza o intestino. Um exemplo é a vacina oral Uro-Vaxom[®] que é constituída por um polissacárido de *Escherichia coli*. ^{(105) (86)}

6. PERSPETIVAS FUTURAS

Tendo em conta o panorama global da resistência a antibióticos, podemos assumir que esta irá aumentar mais rapidamente se não forem tomadas as medidas necessárias para a redução do consumo de antibióticos. É necessário a implementação de estratégias junto dos profissionais de saúde de forma a que haja uma diminuição das prescrições inadequadas de antibióticos, com a conseqüente diminuição do seu uso e a realização, sempre que possível, de testes de suscetibilidade antes da toma destes medicamentos, por forma a administrarmos o fármaco adequado, minimizando assim o aumento das resistências. Principalmente nos países menos desenvolvidos estes programas são essenciais visto estes apresentarem, de um modo geral, percentagens mais elevadas de resistências que depois acabam por se disseminar globalmente.

O farmacêutico comunitário pode desempenhar um papel fundamental nestas situações, tentando educar as pessoas e dispensando estes medicamentos somente na presença de receita médica, o que é algo que não é feito em todos os países. Através das farmácias é também possível realizar testes que permitem aferir a etiologia de um infeção da garganta, ou seja, se é vírica ou bacteriana. Isto pode reduzir substancialmente o uso inapropriado de antibióticos pois cerca de 80% das infeções da garganta são provocadas por vírus e portanto não requerem o uso destes fármacos.

Na Figura 13 está representada a correta utilização dos antibióticos por forma a evitar a resistência bacteriana e que deve ser transmitida à população.

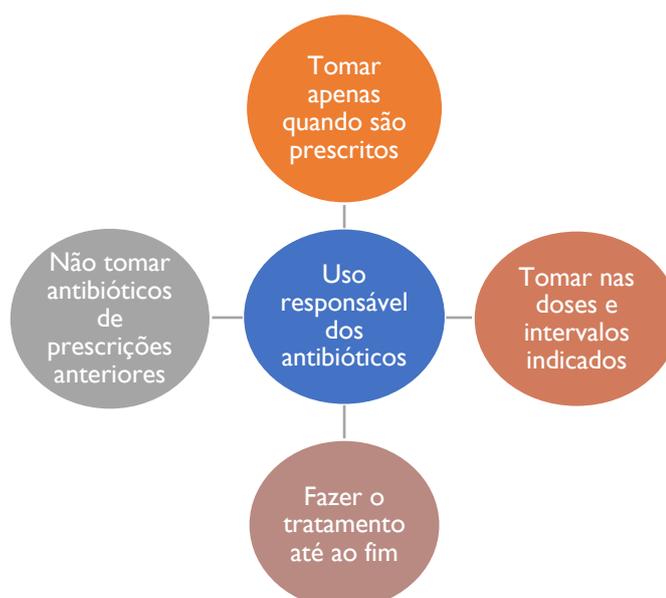


Figura 13 – Conselhos para uma correta utilização dos antibióticos.

7. CONCLUSÃO

A resistência aos antibióticos é algo que acontece naturalmente mas devido a fatores como o seu uso excessivo e incorreto está a aumentar mais rápido do que o esperado. As infeções adquiridas na comunidade têm uma incidência muito elevada na população e cada vez mais se encontram infeções provocadas por bactérias MDR.

Infeções como a PAC, IPTM e ITU aparecem frequentemente na comunidade e o seu tratamento normalmente é escolhido de uma forma empírica, contudo com o aumento das resistências é necessário uma maior vigilância e controlo de modo a saber se um dado antibiótico é o mais indicado ou não. Para isso é necessário informação atualizada do perfil de resistências num determinado local pois se um antibiótico tiver um percentagem superior a 20% deixa de ser aconselhado o seu uso de modo empírico nessa região. As percentagens de resistência variam muito de país para país e até mesmo dentro do próprio país sendo de salientar os países em desenvolvimento que apresentam perfis de resistência mais elevados tornando-se da maior importância a monitorização dos seus níveis.

De modo a não entrarmos numa era “pós-antibiótica” é necessário encontrar estratégias inovadoras, melhorar as existentes e consciencializar a população e os profissionais de saúde, de modo a combater o uso excessivo de antibióticos, o crescimento da resistência antimicrobiana e a diminuição do desenvolvimento de novos medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *Antibiotic Resistance*. [Online] [Cited: dezembro 21, 2019.] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance*. [Online] [Cited: dezembro 21, 2019.] <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobialresistance/facts/factsheets/general-public>
3. Munita, J., Arias, C. *Mechanisms of Antibiotic Resistance*. *Microbiology Spectrum*, 2016, Vol. 4, pp. 464-472.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. *How does antibiotic resistance spread*. [Online] [Cited: dezembro 21, 2019.] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/how-does-antibiotic-resistance-spread.pdf>
5. Van Duin, D., Paterson, D. *Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned*. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2016, Vol. 30, pp. 377-390.
6. Kang, C., Wi, Y., Lee, M., et al. *Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Escherichia coli Strains*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, Vol. 50, pp. 312-317.
7. Kraker, M., Harbarth, S., Dancer, S. *Factors associated with community-onset multidrug-resistant organisms in inner Brazil*. *American Journal of Infection Control*, 2018, Vol. 46, pp. 1422-1423.
8. López-Montesinos, I., Domínguez-Guasch, A., Gómez-Zorrilla, S., et al. *Clinical and economic burden of community-onset multidrug-resistant infections requiring hospitalization*. *Journal of Infection*, 2019 p. 34.
9. Hoenigl, M., Wagner, J., Raggam, R., et al. *Characteristics of Hospital-Acquired and Community-Onset Blood Stream Infections, South-East Austria*. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9.
10. Lin, W., Huang, Y., Wang J., et al. *Prevalence of and risk factor for community-onset third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli bacteremia at a medical center in Taiwan*. *BMC Infectious Diseases*, 2019, Vol. 19.
11. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. *Inquérito de Prevalência de Infecção 2003*. 2005. p. 21.
12. Departamento da Qualidade na Saúde. 2011. *Inquérito de Prevalência de Infecção 2010*. p. 16.
13. Departamento da Qualidade na Saúde. *Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção 2009*. 2009. p. 21.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe (2017)*. [Online] 2018. [Cited: março 30, 2020.] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>

15. Medscape. *Community Acquired Pneumonia (CAP)*. [Online] [Cited: janeiro 15, 2020.] <https://emedicine.medscape.com/article/234240-overview>
16. Yu, Y., Fei, A. *Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia*. *BioScience Trends*, 2016, Vol. 10, pp. 7-13.
17. Ieven, M., Coenen, S., Loens, K., et al. *Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2018, Vol. 24, pp. 1158-1163.
18. Rozenbaum, M., Pechlivanoglou, P., Van Der Werf, T., et al. *The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2013, Vol. 32, pp. 305-316.
19. Corrado, R., Lee, D., Lucero, D., et al. *Burden of Adult Community-acquired, Health-care-Associated, Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Pneumonia: New York City, 2010 to 2014*. *Chest*, 2017, Vol. 152, pp. 930-942.
20. Aliberti, S., Cook, G., Babu, B., et al. *International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant Streptococcus pneumoniae pneumonia*. *Journal of Infection*, 2019, Vol. 79, pp. 300-311.
21. Lanks, C., Musani, A., Hsia, D. *Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia*. *Medical Clinics of North America*, 2019, Vol. 103, pp. 487-501.
22. Torres, A., Peetermans, W., Viegi, G., Blasi, F. *Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review*. *Thorax*, 2013, Vol. 68, pp. 1057-1065.
23. Ceccato, A., Ferrer, M., Barbeta, E., Torres, A. *Adjunctive Therapies for Community - Acquired Pneumonia*. *Clinics in Chest Medicine*, 2018, Vol. 39.
24. Lo, S., Gladstone, R., Tonder, A., et al. *Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019, Vol. 19, pp. 759-769.
25. Diawara, I., Barguigua, A., Kaffy, K., et al. *Molecular characterization of penicillin non-susceptible Streptococcus pneumoniae isolated before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Casablanca, Morocco*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2017, Vol. 16, pp. 1-9.
26. Kim, L., Mcgee, L., Tomczyk, S., et al. *Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, Vol. 29, pp. 525-552.

27. Zhao, C., Li, Z., Zhang, F., et al. *Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016*. BMC Infectious Diseases, 2017, Vol. 17, pp. 1-12.
28. Moreno, G., Imbachi, L., Leal, A., et al. *Emergence of Streptococcus pneumoniae serotype 19A (Spn19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10*. Human vaccines & immunotherapeutics, 2020, pp. 1-7.
29. Tang, S., Apisarnthanarak, A., Hsu, L. *Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, Vol. 78, pp. 3-13.
30. Fisher, J., Mobashery, S. *β -Lactam Resistance Mechanisms: Gram-Positive Bacteria and Mycobacterium tuberculosis*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2016, pp. 1-20.
31. Contreras-Martel, C., Dahout-Gonzalez, C., Martins, A., et al. *PBP Active Site Flexibility as the Key Mechanism for β -Lactam Resistance in Pneumococci*. Journal of Molecular Biology, 2009, Vol. 387, pp. 899-909.
32. Philippe, J., Gallet, B., Morlot, C., et al. *Mechanism of β -Lactam Action in Streptococcus pneumoniae: the Piperacillin Paradox*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, Vol. 59, pp. 609-621.
33. Calvez, P., Breukink, E., Roper, D., et al. *Substitutions in PBP2b from β -Lactam-resistant Streptococcus pneumoniae Have Different Effects on Enzymatic Activity and Drug Reactivity*. Journal of Biological Chemistry, 2017, Vol. 292, pp. 2854-2865.
34. Huang, Y., Sun, Y., Huang, N., et al. *Sublethal β -lactam antibiotics induce PhpP phosphatase expression and StkP kinase phosphorylation in PBP-independent β -lactam antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, Vol. 503, pp. 2000-2008.
35. Chang, C., Lin, H., Li, B., et al. *A Novel Metallo- β -Lactamase Involved in the Ampicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae ATCC 49136 Strain*. PLOS one, 2016, pp. 1-13.
36. Schroeder, M., Lohsen, S., Chancey, S., et al. *High-Level Macrolide Resistance Due to the Mega Element [mef(E)/mel] in Streptococcus pneumoniae*. Frontiers in Microbiology, 2019, Vol. 10, pp. 1-12.
37. Iannelli, F., Santoro, F., Santagati, M., et al. *Type M Resistance to Macrolides Is Due to a Two-Gene Efflux Transport System of the ATP-Binding Cassette (ABC) Superfamily*. Frontiers in Microbiology, 2018, Vol. 9, pp. 1-9.
38. Schroeder, M., Stephens, R., David, S. *Macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2016, Vol. 6, pp. 1-9.

39. Chancey, S., Agrawal, S., Schroeder, M., et al. *Composite mobile genetic elements disseminating macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 2015, Vol. 6, pp. 1-14.
40. Alvarado, M., Martín-Galiano, A., Ferrándiz, M., et al. *Upregulation of the PatAB Transporter Confers Fluoroquinolone Resistance to Streptococcus pseudopneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 2017, Vol. 8, pp. 1-11.
41. Lo, S., Gladstone, R., Van Tonder, A., et al. *A mosaic tetracycline resistance gene tet(S/M) detected in an MDR pneumococcal CC230 lineage that underwent capsular switching in South Africa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, Vol. 75, pp. 512-520.
42. Markley, J., Wencewicz, T. *Tetracycline-Inactivating Enzymes*. *Frontiers in Microbiology*, 2018, Vol. 9, pp. 1-22.
43. Wyres, K., Van Tonder, A., Lambertsen, L., et al. *Evidence of antimicrobial resistance-conferring genetic elements among pneumococci isolated prior to 1974*. *BMC Genomics*, 2013, Vol. 14.
44. Kargar, M., Moein Jahromi, F., Doosti, A., et al. *Molecular Investigation of Quinolone Resistance of Quinolone Resistance-Determining Region in Streptococcus pneumoniae Strains Isolated from Iran Using Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism Method*. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 2014, Vol. 5, pp. 245-250.
45. Ceysens, P., Van Bambeke, F., Mattheus, W., et al. *Molecular analysis of rising fluoroquinolone resistance in Belgian non-invasive Streptococcus pneumoniae isolates (1995-2014)*. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, pp. 1-17.
46. Ostrer, L., Khodursky, R., Johnson, J., et al. *Analysis of mutational patterns in quinolone resistance-determining regions of GyrA and ParC of clinical isolates*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019, Vol. 53, pp. 318-324.
47. Schmitz, J., Van der Linden, M., Al-Lahham, A., et al. *Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae isolates in Germany from 2004–2005 to 2014–2015*. *International Journal of Medical Microbiology*, 2017, Vol. 307, pp. 216-222.
48. Morozumi, M., Chiba, N., Ubukata, K., et al. *Antibiotic susceptibility in relation to genotype of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Mycoplasma pneumoniae responsible for community-acquired pneumonia in children*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2013, Vol. 19, pp. 432-440.
49. Scicluna, E., Borg, M., Gür, D., et al. *Self-medication with antibiotics in the ambulatory care setting within the Euro-Mediterranean region; results from the ARMed project*. *Journal of Infection and Public Health*, 2009, Vol. 2, pp. 189-197.

50. Wang, C., Chen, Y., Fang, C., et al. *Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of Streptococcus pneumoniae in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China*. *Medicine*, 2019, Vol. 98, pp. 1-7.
51. Nagy, B., Gaspar, I., Papp, A., et al. *Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia*. *Pediatric Pulmonology*, 2013, Vol. 48, pp. 168-175.
52. Cristinacce, A., Wright, J., Stone, G., et al. *A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators*. *Infectious Diseases and Therapy*, 2019, Vol. 8, pp. 185-198.
53. Bassetti, M., Righi, E., Russo, A., et al. *New Antibiotics for Pneumonia*. *Clinics in Chest Medicine*, 2018, Vol. 39.
54. Paukner, S., Gelone, S., Ryan Arends, S., et al. *Antibacterial activity of lefamulin against pathogens most commonly causing community-acquired bacterial pneumonia: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2015–2016)*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, Vol. 63, pp. 1-6.
55. Grossman, T., Fyfe, C., O'Brien, W., et al. *Fluorocycline TP-271 Is Potent against Complicated Community-Acquired Bacterial Pneumonia Pathogens*. *mSphere*, 2017, Vol. 2, pp. 1-11.
56. Huband, M., Pfaller, M., Shortridge, D., et al. *Surveillance of omadacycline activity tested against clinical isolates from the United States and Europe: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme, 2017*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2019, Vol. 19, pp. 56-63.
57. Gupta, S., Lodha, R., Kabra, S. *Antimicrobial Therapy in Community-Acquired Pneumonia in Children*. *Current Infectious Disease Reports*, 2018, Vol. 20.
58. Peng, H., Liu, D., Ma, Y., et al. *Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012–2017*. *Scientific Reports*, 2018, Vol. 8, pp. 1-8.
59. Stryjewski, M., Chambers, H. *Skin and soft-tissue infections caused by CA-MRSA: Clinical Practice*. *Nejm*, 2008, Vol. 46, pp. 368-377.
60. Otter, J., French, G. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: The case for a genotypic definition*. *Journal of Hospital Infection*, 2012, Vol. 81, pp. 143-148.
61. Kateete, D., Bwanga, F., Seni, J., et al. *CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda*. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2019, Vol. 8, pp. 1-9.
62. Abd El-Hamid, M., Bendary, M., Merwad, A., et al. *What is behind phylogenetic analysis of hospital-, community- and livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus?* *Transboundary and Emerging Diseases*, 2019, Vol. 66, pp. 1506-1517.

63. Ray, G., Suaya, J., Baxter, R. *Microbiology of skin and soft tissue infections in the age of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2013, Vol. 76, pp. 24-30.
64. Witte, W. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: What do we need to know?* Clinical Microbiology and Infection, 2009, Vol. 15.
65. Huang, H., Flynn, N., King, J., et al. *Comparisons of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California*. Journal of Clinical Microbiology, 2006, Vol. 44, pp. 2423-2427.
66. Gill, V., Ma, I., Guo, M., et al. *Sociodemographic and geospatial associations with community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) infections in a large Canadian city: An 11 year retrospective study*. BMC Public Health, 2019, Vol. 9, pp. 1-9.
67. Nurjadi, D., Fleck, R., Lindner, A., et al. *Import of community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus to Europe through skin and soft-tissue infection in intercontinental travellers, 2011–2016*. Clinical Microbiology and Infection, 2019, Vol. 25, pp. 739-746.
68. Statens Serum Institut. *MRSA 2018*. [Online] [Cited: April 28, 2020.] <https://en.ssi.dk/surveillance-and-preparedness/surveillance-in-denmark/annual-reports-on-disease-incidence/mrsa-2018>.
69. Foster, T. *Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Current status and future prospects*. FEMS Microbiology Reviews, 2017, Vol. 41, pp. 430-449.
70. Lowy, F. *Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus*. Journal of Clinical Investigation, 2003, Vol. 111, pp. 1265-1273.
71. Stapleton, P., Taylor, P. *Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus*. Science Progress, 2002, Vol. 85, pp. 57-72.
72. Kirmusaoğlu, S. *MRSA and MSSA: The Mechanism of Methicillin Resistance and the Influence of Methicillin Resistance on Biofilm Phenotype of Staphylococcus aureus*. The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus, 2017.
73. Nurjadi, D., Olalekan, A., Layer, F., et al. *Emergence of trimethoprim resistance gene *dfrG* in Staphylococcus aureus causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, Vol. 69, pp. 2361-2368.
74. Khoshnood, S., Heidary, M., Asadi, A., et al. *A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against Staphylococcus aureus*. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2019, Vol. 109, pp. 1809-1818.
75. Chen, S., Jin, Y., Lin, C., et al. *Low prevalence of mupirocin resistance among staphylococcus aureus clinical isolates from a chinese tertiary hospital*. Journal of Medical Microbiology, 2019, Vol. 68, pp. 201-205.

76. Seah, C., Alexander, D., Louie, L., et al. *MupB, a New High-Level Mupirocin Resistance Mechanism in Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, Vol. 56, pp. 1916-1920.
77. Shittu, A., Kaba, M., Abdulgader, S., et al. *Mupirocin-resistant Staphylococcus aureus in Africa: A systematic review and meta-analysis*. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2018, Vol. 7, pp. 1-16.
78. Wang, J., Wuang, I., Chang, S., et al. *Increasing resistance to fusidic acid among clinical isolates of MRSA*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, Vol. 72, pp. 616-618.
79. Chen, C., Huang, M., Chen, H., et al. *Fusidic acid resistance among clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Taiwanese hospital*. *BMC Microbiology*, 2011, Vol. 11.
80. Yu, F., Liu, Y., Lu, C., et al. *Dissemination of fusidic acid resistance among Staphylococcus aureus clinical isolates*. *BMC Microbiology*, 2015, Vol. 15.
81. Forcade, N., Parchman, M., Jorgensen, J., et al. *Prevalence, severity, and treatment of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (CA-MRSA) skin and soft tissue infections in 10 medical clinics in Texas: A South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) study*. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 2011, Vol. 24, pp. 543-550.
82. Öztürk, R., Murt, A. *Epidemiology of urological infections: a global burden*. *World Journal of Urology*, 2020.
83. Flores-Mireles, A., Walker, J., Caparon, M., et al. *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, Vol. 13, pp. 269-284.
84. Kahlmeter, G., Poulsen, H. *Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2012, Vol. 39, pp. 45-51.
85. Mancini, A., Pucciarelli, S., Lombardi, F., et al. *Differences between Community - and Hospital - acquired urinary tract infections in a tertiary care hospital*. *The new microbiologica*, 2020, Vol. 43, pp. 17-21.
86. Terlizzi, M., Gribaudo, G., Maffei, M. *UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies*. *Frontiers in Microbiology*, 2017, Vol. 8.
87. Donkor, E., Horlortu, P., Dayie, N., et al. *Community acquired urinary tract infections among adults in Accra, Ghana*. *Infection and Drug Resistance*, 2019, Vol. 12, pp. 2059-2067.
88. Goyal, D., Dean, N., Neill, S., et al. *Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections-A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections*. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019, Vol. 6.

89. Kang, C., Wi, Y., Lee, M., et al. *Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli Strains*. Journal of Clinical Microbiology, 2012, Vol. 50, pp. 312-317.
90. Pérez Heras, I., Sanchez-Gomez, J., Beneyto-Martin, P., et al. *Community-onset extended-spectrum β -lactamase producing Escherichia coli in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances*. Medicine, 2017, Vol. 97, pp. 2015-2017.
91. Shrestha, R., Khanal, S., Poudel, P., Khadayat, K., et al. *Extended spectrum β -lactamase producing uropathogenic Escherichia coli and the correlation of biofilm with antibiotics resistance in Nepal*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2019, Vol. 18.
92. Karam, M., Habibi, M., Bouzari, S. *Relationships between Virulence Factors and Antimicrobial Resistance among Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infections and Commensal Isolates in Tehran, Iran*. Osong Public Health and Research Perspectives, 2018, Vol. 9, pp. 217-224.
93. Nüesch-Inderbilen, M., Baschera, M., Zurfluh, K., et al. *Clonal Diversity, Virulence Potential and Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Community Acquired Urinary Tract Infection in Switzerland*. Frontiers in Microbiology, 2017, Vol. 8.
94. Zamani, H., Salehzadeh, A., Zarrin, S. *Prevalence of Ambler Class A Extended-Spectrum- β -Lactamases (ESBLs) Among Uropathogenic Escherichia coli Strains Isolated from Rasht city, Iran*. Bioscience Journal, 2017, Vol. 33, pp. 1314-1320.
95. Alqasim, A., Jaffal, A., Alyousef, A. *Prevalence of Multidrug Resistance and Extended-Spectrum β -Lactamase Carriage of Clinical Uropathogenic Escherichia coli Isolates in Riyadh, Saudi Arabia*. International Journal of Microbiology, 2018.
96. Esmaeel, N., Gerges, M., Hosny, T., et al. *Detection of Chromosomal and Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Among Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection Cases; Zagazig University Hospitals, Egypt*. Dovepress, 2020, Vol. 13, pp. 413-421.
97. Ali, I., Rafaque, Z., Ahmed, S., et al. *Prevalence of multi-drug resistant uropathogenic Escherichia coli in Potohar region of Pakistan*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2016, Vol. 6, pp. 60-66.
98. Aghamali, M., Sedighi, M., Bialvaei, A., et al. *Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance*. Journal of Medical Microbiology, 2019, Vol. 68, pp. 11-25.
99. Cattoir, V., Guérin, F. *How is fosfomycin resistance developed in Escherichia coli?* Future Microbiol, 2018, Vol. 13, pp. 1693-1696.
100. Mottaghizadeha, F., Shojaa, H., Haeilia, M., et al. *Molecular epidemiology and nitrofurantoin resistance determinants of nitrofurantoin-non-susceptible Escherichia coli isolated from urinary tract infections*. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020, Vol. 21, pp. 335-339.

101. Ho, P., Ng, K., Lo, W., et al. *Plasmid-Mediated OqxAB Is an Important Mechanism for Nitrofurantoin Resistance in Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, Vol. 60, pp. 537-543.
102. Saha, S., Nayak, S., Bhattacharyya, I., et al. *Understanding the patterns of antibiotic susceptibility of bacteria causing urinary tract infection in West Bengal, India*. *Frontiers in Microbiology*, 2014, Vol. 5.
103. Duployez, C., Robert, J., Vachée, A. *Trimethoprim susceptibility in E. coli community-acquired urinary tract infections in France*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2018, Vol. 48, pp. 410-413.
104. Kot, B. *Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli*. *Polish Journal of Microbiology*, 2019, Vol. 68, pp. 403-415.
105. Barber, A., Norton, J., Spivak, A., et al. *Urinary Tract Infections: Current and Emerging Management Strategies*. *Clinical Practice*, 2013, Vol. 57.