



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Jaime Miguel dos Santos Correia de Oliveira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Farmácia comunitária portuguesa como disseminadora de conhecimento no uso racional e responsável dos antimicrobianos - um contributo para o combate à resistência bacteriana” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Brandão, e da Professora Doutora Maria Eduarda Moreno da Silveira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Jaime Miguel dos Santos Correia de Oliveira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Farmácia comunitária portuguesa como disseminadora de conhecimento no uso racional e responsável dos antimicrobianos - um contributo para o combate à resistência bacteriana” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Brandão, e da Professora Doutora Maria Eduarda Moreno da Silveira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Jaime Miguel dos Santos Correia de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015245304, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Farmácia comunitária portuguesa como disseminadora de conhecimento no uso racional e responsável dos antimicrobianos - um contributo para o combate à resistência bacteriana” 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, 12 de outubro de 2021.

Jaime Miguel dos Santos Correia de Oliveira

(Jaime Miguel dos Santos Correia de Oliveira)

Índice

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	7
1 Farmácia dos Olivais.....	8
1.1 Caracterização do local	9
2 Análise SWOT	10
2.1 Pontos Fortes.....	10
2.1.1 Integração na equipa e desenrolar do estágio.....	10
2.1.2 Adaptação da farmácia à pandemia atual COVID-19	13
2.1.3 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Tempos de Pandemia.....	14
2.1.4 Cedência de medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária	15
2.1.5 Serviços farmacêuticos	16
2.2 Pontos Fracos	17
2.2.1 O estágio é o primeiro contacto com o quotidiano de um Farmacêutico	17
2.2.2 Inseguranças em certas áreas de aconselhamento farmacêutico.....	18
2.3 Ameaças	19
2.3.1 Locais de venda de MNSRM.....	19
2.3.2 Adequação do MICF	20
2.4 Oportunidades.....	21
2.4.1 Formação complementar fornecidas pela Farmácia	21
2.4.2 Estágios de verão	21
3. Casos Clínicos	21
3.1 Caso Clínico I.....	21
3.2 Caso Clínico II	23
3.3 Caso Clínico III	24
4. Conclusão	26

PARTE II – MONOGRAFIA

"A Farmácia comunitária portuguesa como disseminadora de conhecimento no uso racional e responsável dos antimicrobianos - um contributo para o combate à resistência bacteriana"

1. A Farmácia Comunitária Portuguesa e seu contributo para o aumento da literacia em saúde.....	32
1.1 Aconselhamento, monitorização e acompanhamento do utente	32
1.2 O papel privilegiado do Farmacêutico como disseminador de conhecimento.....	33
1.3 A comunicação como ferramenta fundamental para a educação na utilização racional dos antibacterianos.....	34
2. Antibacterianos.....	36
2.1 Definição	36
2.2 Classes e mecanismos de ação	37
A) Antibióticos anti-parietais	38
B) Antibióticos inibidores da síntese proteica.....	39
C) Antibióticos anti-membranares	39
D) Antibióticos inibidores da síntese de ácidos nucleicos	40
E) Antibióticos Anti-metabolitos.....	40
F) Antibióticos com outros mecanismos	40
3. Resistência aos antibacterianos e saúde pública	41
3.1 Resistência bacteriana: definição.....	41
3.2 Mecanismos de resistência bacteriana.....	43

3.2.1 Alteração da permeabilidade.....	43
3.2.2 Alteração do local-alvo:.....	44
3.2.3 Alteração enzimática.....	44
3.2.4 Bomba de Efluxo:.....	45
3.3 Transferência horizontal e disseminação de bactérias multirresistentes.....	45
3.3.1 Transformação.....	45
3.3.2 Transdução.....	45
3.3.3 Conjugação.....	46
3.4 Impacto na saúde pública mundial.....	47
3.5 Antibioterapia em Portugal – INFARMED.....	48
4. O papel do Farmacêutico comunitário no controlo da resistência bacteriana.....	49
4.1 Aconselhamento.....	49
4.2 Casos mais comuns em farmácia comunitária.....	50
4.2.1 Infecções do trato urinário (UTI).....	50
4.3 Ações de sensibilização, divulgação de informação e envolvimento da comunidade.....	52
5. Conclusão.....	54
6. Referências Bibliográficas.....	56

Lista de Figuras

Relatório de Estágio

Figura 1 - Alguns dos colaboradores da Farmácia dos Olivais.....	10
---	----

Monografia

Figura 1 - Locais-alvo de actuação de antibacterianos na célula procariota.....	38
Figura 2 - Classes e locais de actuação dos antibióticos inibidores da síntese proteica.....	39
Figura 3 - Antibióticos <i>versus</i> Resistência adquirida.....	41
Figura 4 - Pressão seletiva gerada pela utilização de antibióticos.....	42
Figura 5 - Diferenças entre bactérias de gram-positivo e negativo.....	44
Figura 6 - Transdução.....	46
Figura 7 - Conjugação.....	46
Figura 8 - Uso de antibióticos em Portugal definido em DHD por distrito.....	48
Figura 9 - Rácio da evolução da utilização de antibióticos de largo espectro e espectro estreito em Portugal.....	49
Figura 10 - Folheto informativo 2020 – campanha de prevenção de uso de antibióticos.....	53

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia dos Olivais

Lista de Abreviaturas

ANF - Associação Nacional de Farmácias

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DGS - Direção Geral de Saúde

GAP - Gabinete de Apoio ao Utente

IPO - Instituto Português de Oncologia

LAF - Linha de Apoio do Farmacêutico

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM - Preparação Individualizada do Medicamento

PNV - Plano Nacional de Vacinação

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SAFE - Serviço de Assistência ao Farmacêutico

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), no segundo semestre do quinto ano do seu plano de estudos, o aluno tem a oportunidade de realizar o estágio curricular numa das várias áreas de atuação do Farmacêutico. Deste vasto leque de opções a área que mais me cativou a atenção foi a da Farmácia Comunitária.

Essa preferência é devida à possibilidade de proximidade e contacto direto com o utente servindo não só na cedência dos medicamentos prescritos, verificando a conformidade da prescrição, como atuando na forma de agente de saúde pública ajudando na resolução dos seus problemas de saúde e das várias comorbilidades com que os utentes se apresentam na farmácia.

Esta é uma área muito prestigiada para o Farmacêutico, uma vez que engloba os vários conhecimentos obtidos ao longo do extenso, diversificado e abrangente plano de estudos do MICF assim como a possibilidade de interação e comunicação com o público.

Na Farmácia Comunitária temos o privilégio de acompanhar as diferentes fases da vida do ser humano, onde o Farmacêutico tem a oportunidade de desempenhar um papel relevante e diferenciador em cada uma delas, desde a gestante, ao lactente, à criança, ao jovem, ao adulto até ao idoso polimedicado.

Para além da componente de atendimento ao público, o farmacêutico revela-se crucial na manutenção e gestão da farmácia comunitária moderna, quer ao nível da conservação e preservação do medicamento, quer ao nível da garantia de qualidade do mesmo, interpretação do receituário e na prestação de serviços farmacêuticos. Os serviços farmacêuticos em farmácia comunitária são a materialização da diversidade e ecletismo da formação ministrada no MICF.

Foi esta diversidade e todos estes desafios que me levaram a escolher a área de Farmácia Comunitária para o meu Estágio Curricular que realizei na Farmácia dos Olivais em Coimbra. Teve início em finais de Setembro e estendeu-se até meados de Fevereiro. Apesar de já ter tido contacto prévio com a Farmácia Comunitária através de vários Estágios de Verão, este Estágio Curricular revelou-se, particularmente, importante uma vez que me permitiu aprofundar o meu conhecimento técnico e científico e colmatar algumas falhas do nosso plano

de estudos como por exemplo a área de puericultura e mamã, ortopedia e aconselhamento farmacêutico generalizado.

Com esta oportunidade consegui testar e colocar à prova todos os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos do MICE e aplicá-los num contexto real, o que me permitiu detetar algumas valências e algumas falhas. Neste relatório irei abordar estes aspetos, bem como realizar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) pormenorizada da minha experiência como estagiário na Farmácia dos Olivais.

I. Farmácia dos Olivais

I.1 Caracterização do local

A Farmácia dos Olivais localiza-se em Santo António dos Olivais na Cidade de Coimbra. Presta serviços ao público das 08:30h-00:00h de segunda a sexta-feira, 09:00h-00:00h ao sábado e das 10:30h-00:00h aos domingos. O seu horário de funcionamento bastante alargado permite que haja uma população heterogénea de utentes. A sua proximidade com o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e Instituto Português de Oncologia (IPO) permite que haja uma elevada diversidade de situações clínicas.

A Farmácia dos Olivais dispõe de uma confortável zona de atendimento ao público, laboratório, gabinete de apoio ao utente e uma zona de *backoffice*, que alberga o armazém e a zona de receção de encomendas. A zona de atendimento ao público é composta por 4 balcões que estão agrupados aos pares, com a distância necessária não só para o cumprimento das normas de segurança no âmbito da pandemia COVID-19, mas também de forma a permitir que haja um atendimento cuidado e com a privacidade que o utente necessita. Desse modo pode expor os seus problemas de saúde sem constrangimentos.

Possui um Gabinete de Apoio ao Utente (GAP), que é utilizado para realizar vários testes bioquímicos e fisiológicos tais como: medição da glicémia capilar, medição do colesterol total, triglicéridos, medição da pressão arterial, frequência cardíaca e administração de vacinas e injetáveis.

Na zona do *backoffice* tem uma área destinada à receção de encomendas, e uma zona de armazenamento do excesso de alguns medicamentos.

Existe também uma outra zona de armazenamento principal dos medicamentos organizada por ordem alfabética, onde se encontram categorizados por princípio ativo em

gavetões. No laboratório ocorre a preparação de medicamentos manipulados, reconstituição de suspensões e a preparação individual de medicamentos para utentes que estejam inscritos nesse serviço.

A equipa da Farmácia dos Olivais é constituída por um Farmacêutico Diretor Técnico, três Farmacêuticos Adjuntos, quatro Farmacêuticos, três Técnicos de Farmácia e uma auxiliar de limpeza, todos com funções bem definidas e interligadas entre si resultando numa elevada simbiose entre si.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Integração na equipa e desenrolar do estágio

Sendo o mundo da Farmácia Comunitária algo com o qual já tive contacto desde a minha infância, a minha integração numa farmácia alheia à minha zona de conforto foi bastante facilitada não só por este facto, mas também pela atitude facilitadora da equipa da Farmácia dos Olivais. O bom ambiente de trabalho proporcionou uma excelente aprendizagem.

Durante o meu estágio fui sempre acompanhado por vários farmacêuticos e técnicos de farmácia, que me elucidaram e esclareceram todas as minhas dúvidas relativamente ao aconselhamento farmacêutico.



Figura 1 - Alguns dos colaboradores da Farmácia dos Olivais.
(Fonte: Fotografia cedida pela Farmácia dos Olivais).

No primeiro dia de Estágio tive a oportunidade de conhecer a equipa, os vários espaços e procedimentos da farmácia por forma a poder inteirar-me dos assuntos da farmácia.

Estive no *backoffice*, algumas semanas, com o objetivo de aprender todo o circuito do medicamento e a organização da farmácia, não só ao nível do sistema informático, mas também da forma como os medicamentos eram armazenados assim como todo o material vendável.

Diariamente, eram recebidas encomendas de produtos farmacêuticos dos principais armazenistas da farmácia que são a *Alliance Healthcare* e Plural + Udifar. Estes produtos vêm em baques devidamente acondicionados e fechados, sendo rececionados no sistema no momento da sua chegada e dando prioridade aos medicamentos de frio, de modo a não interromper o circuito de frio do medicamento. Aquando da sua introdução no sistema (SIFARMA2000®) devem ser seguidos uma sucessão de passos:

- Introduzir o *QR-code*, que é um código único existente em cada embalagem, que permite rastrear todo o percurso do medicamento, desde a sua produção até à dispensa ao utente;

- Registrar a validade de cada embalagem de forma a que se possa controlar mensalmente todas as embalagens, cuja validade esteja a expirar para que estas não possam ser cedidas aos utentes;

- Verificar se as condições físicas do embalamento final estão em conformidade, caso a embalagem esteja destruída procedemos à sua devolução ao armazenista, uma vez que as características do medicamento podem estar comprometidas;

- Separar conforme o seu local de arrumação dando prioridade às reservas;

- Separar os Psicotrópicos e Estupefacientes de todos os outros medicamentos.

De seguida procede-se à sua arrumação em gavetões, organizados por ordem alfabética de princípio ativo, o que permite associar os nomes comerciais aos princípios ativos de cada medicamento.

A arrumação dos medicamentos segue regras bem definidas: o primeiro a entrar é o primeiro a sair (conceito *first in, first out*) de modo a que seja dispensada sempre a embalagem com a validade mais curta, o que permite que não fiquem em *stock* embalagens cuja validade se encontre em risco de expirar excluindo a sua possibilidade de venda.

Os produtos são separados consoante a sua forma farmacêutica e em algumas categorias como pílulas, inaladores, pomadas, pomadas oftálmicas, colírios, Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos de veterinária, xaropes, saquetas, suspensões orais, soluções cutâneas, transdérmicos, vaginais, tiras de glicémia, colutórios e psicotrópicos, sendo tudo arrumado por princípio ativo.

Estes gavetões estão localizados no *backoffice* numa zona de temperatura e humidade controladas através de registos manuais diários duas vezes por dia e registos eletrónicos efetuados por um termohigrómetro de modo a garantir que durante toda a estadia do medicamento na farmácia se cumpram os requisitos necessários de conservação e preservação do medicamento.

As benzodiazepinas e psicotrópicos recebem especial atenção aquando da sua receção na farmácia.

As benzodiazepinas são fármacos que facilmente criam dependências e que devem ter alguns cuidados na sua utilização sendo apenas cedidas a utentes, que apresentem receita médica e aos quais, durante o atendimento, lhes é explicado todos os riscos e benefícios dos mesmos. São arrumados conjuntamente com os outros medicamentos por ordem alfabética de princípio ativo de A-Z e a sua entrada na farmácia é duplamente conferida de modo a assegurar que o produto que se está a dar entrada no sistema está fisicamente na farmácia.

Os psicotrópicos e estupefacientes, devido ao seu estatuto especial, são alvo de um tratamento muito mais exaustivo. São arrumados por ordem alfabética de princípio ativo todos juntos, numa única gaveta. Esta gaveta está segregada de todos os outros medicamentos, devidamente identificada.

O profissional que está a dar entrada da encomenda separa os psicotrópicos do resto de todos os outros medicamentos, outro irá conferir a entrada do psicotrópico e procede à sua arrumação. Deste modo garante-se uma dupla verificação na entrada e arrumação deste grupo de medicamentos.

Aquando da dispensa destes medicamentos é obrigatório o preenchimento do registo de saída do medicamento psicotrópico exigindo a seguinte informação: nome, morada, data de nascimento, idade, cartão de cidadão do adquirente e nome, morada, código postal do utente ao qual é destinado esta medicação. O controlo deste grupo de medicamentos é bastante rígido devendo a farmácia, no final de cada mês, enviar para a entidade competente (INFARMED) uma cópia das receitas manuais e uma listagem de registo de saída dos psicotrópicos.

A informação cedida pelas Circulares n.º 0609-2016 e n.º 0132-2018 da Associação Nacional de Farmácias (ANF) indica que, anualmente, a Farmácia deve enviar um balanço de entradas e saídas de modo a haver um controlo e policiamento sob este tipo de medicamentos. Ao nível das benzodiazepinas apenas é necessário enviar o balanço de entradas e saídas anual.

Após algumas semanas fiquei familiarizado com a arrumação dos medicamentos e com a diversidade dos mesmos podendo assim começar com o trabalho de *frontoffice* (zona de atendimento e gabinete de utente).

Inicialmente assisti a alguns atendimentos de modo a poder observar a forma como eram realizados os procedimentos de dispensa de medicamentos e quais as questões de logística inerentes a este processo.

Assim, ao longo do tempo fui-me familiarizando com o normal funcionamento do atendimento até ao momento em que comecei a atender ao balcão de forma autónoma. No atendimento ao balcão apercebi-me da enorme diversidade de utentes, que frequentam a Farmácia, algo que considero bastante importante no meu estágio curricular pois permitiu-me colocar em prática os meus conhecimentos em todas as faixas etárias.

2.1.2 Adaptação da farmácia à pandemia atual COVID-19

Durante o tempo de pandemia COVID-19 todas as normas e recomendações da Direção Geral de Saúde (DGS) e das restantes entidades competentes foram rigorosamente seguidas por toda a equipa, de modo a tornar a farmácia um local seguro e confortável.

Desse modo, o utente não perdeu a confiança na sua ida à farmácia numa altura da nossa vida em sociedade na qual o imperativo era ficar em casa. Sinto que melhorei a minha aprendizagem devido às adversidades vividas nesta época, pois senti que os doentes precisavam de cuidados de saúde e nem sempre tinham acesso aos mesmos para além dos disponibilizados na farmácia.

Pareceu-me também que a necessidade de tratamento farmacológico se superiorizava ao receio de sair de casa.

Neste contexto, as entregas ao domicílio foram um importante aporte de solidariedade e acompanhamento disponibilizado aos doentes pelas farmácias.

Destas medidas fizeram parte a implementação de sinalética indicadora da distância de segurança, bem como a restrição ao acesso a certos produtos de forma a minimizar o tacto.

A colocação de acrílicos nos balcões de atendimento de modo a criar uma barreira entre o farmacêutico e o utente foi outra das medidas tomadas.

É certo que por vezes dificultavam a comunicação com as pessoas mais idosas, mas era um imperativo de boas práticas na prevenção da transmissão da doença. O fornecimento de material de proteção individual para cada funcionário e estagiário, a rigorosa limpeza de todos

os espaços com intervalos de tempo definidos, a presença de álcool-gel em todos os balcões e na entrada da farmácia foram outras das medidas aplicadas.

As indicações da DGS estavam expostas na zona de público permitindo que os utentes as conseguissem visualizar.

Todas estas medidas visavam uma prevenção na propagação do SARS-CoV-2 visto que a Farmácia é um espaço de saúde, que atende todas as faixas etárias e cujo funcionamento contínuo deve ser assegurado.

Devido à situação pandémica o meu estágio foi algo atípico uma vez que, de modo a minimizar o contacto entre todos os elementos da equipa revelou-se importante realizar uma divisão dos elementos em dois turnos, assim caso houvesse uma infeção por SARS-CoV-2 em algum elemento da equipa, o turno no qual esse elemento estava afeto ativava o plano de contingência da Farmácia, ficando todo o turno de quarentena até se obterem novas indicações. Com esta divisão garantiu-se não só o normal funcionamento da farmácia, assegurada pelos 2 turnos, bem como a contínua prestação de serviços a todos os utentes.

2.1.3 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Tempos de Pandemia

Devido à situação pandémica a farmácia foi alvo de vários pedidos de utentes para aquisição de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem qualquer prescrição médica de suporte. Esta situação deve ser bastante ponderada pelo farmacêutico não só pelo facto de os utentes terem dificuldade em obter a receita médica, mas também porque o farmacêutico tem o dever de garantir que o utente toma de facto aquela medicação na dosagem e forma farmacêutica corretas. Caso a medicação seja habitual e a farmácia detenha um comprovativo em como o utente a faz pode realizar-se uma venda suspensa (venda que aguarda a receita médica), permitindo que o utente entregue, mais tarde, a respetiva receita médica.

Durante o meu estágio apercebi-me do medo generalizado dos utentes em deslocarem-se ao Hospital ou Centros de Saúde devido à possibilidade de ficarem infetados com o SARS-CoV-2. Como consequência, muitos utentes procuravam a farmácia como abrigo de todas as suas dúvidas e problemas de saúde evitando a todo o custo a visita ao médico, sendo a farmácia o seu posto de primeiros socorros para todas as situações quotidianas.

A pandemia teve um enorme impacto no dia a dia da farmácia comunitária em vários aspetos, sendo que o principal efeito que notei foi que os utentes ganharam o hábito de levar

o máximo de medicação possível com o objetivo de realizarem poucas idas à farmácia com receio de serem infetados. Tal fez com que houvesse uma enorme procura de medicação, de tal modo que várias moléculas esgotaram rapidamente, uma vez que os utentes faziam questão de levar a medicação para 5-6 meses, pois tratavam-se de doentes crónicos e por isso detentores de receita renovável. Contudo, perante a situação pandémica pretendiam abastecer-se de quantidades superiores às habituais.

Tendo esta situação em conta, a Circular n.º 0355-2020 da ANF veio informar sobre o limite do número de embalagens, que cada utente poderia levar por mês, sendo necessário indicar uma justificação no ato da dispensa da medicação de modo a que a farmácia recebesse a comparticipação do estado. As justificações aceites eram:

- A quantidade de embalagens para cumprir a posologia é superior a 2 embalagens por mês; ou 4 embalagens por mês (no caso de embalagem unitária);
- Extravio, perda ou roubo de medicamentos;
- Dificuldade de deslocação à farmácia;
- Ausência prolongada do país.

2.1.4 Cedência de medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária

Existem certos medicamentos que apenas são dispensados em Farmácias Hospitalares, sendo que o seu levantamento por parte dos utentes é realizado no Hospital.

No entanto, durante a situação pandemia os utentes tinham receio de se deslocar ao Hospital para levantar a sua medicação e, por outro lado, havia contingências à circulação de pessoas e bens. A alternativa encontrada seria a dispensa destes medicamentos em Farmácias Comunitárias escolhidas pelo próprio utente, dando um papel fundamental à Farmácia Comunitária, que contribuiu para um melhor e regular funcionamento do Serviço Nacional de Saúde. Assim assegurou-se que este serviço prestado por Farmacêuticos Hospitalares fosse realizado por Farmacêuticos Comunitários nas Farmácias Comunitárias. Desta forma, o utente informa o Hospital qual a sua Farmácia de preferência para efetuar o levantamento da sua medicação Hospitalar. O hospital entra em contacto com a Linha de Apoio do Farmacêutico (LAF), que por sua vez irá informar a Farmácia sobre a situação, indicando o nome do utente e o tipo de medicação que receberá. Quando a medicação chega à farmácia o farmacêutico deve garantir a sua preservação e de seguida iniciar o contacto com o utente e indicar que a sua medicação hospitalar está disponível para ser levantada. Estes medicamentos são entregues ao utente e o farmacêutico efetua a dispensa no sistema informático e aconselha o utente a aderir à terapêutica, esclarecendo potenciais dúvidas que o mesmo tenha.

Assim minimizou-se o perigo de contágio para o utente, visto que este apenas se desloca de sua casa até à Farmácia em substituição do Hospital. No final do procedimento a farmácia deve contactar o Serviço de Assistência ao Farmacêutico (SAFE) e indicar que dispensou o medicamento hospitalar indicando o lote, quantidade dispensada, validade do medicamento e quem levantou a medicação hospitalar.

Esta medida teve uma grande adesão por parte dos utentes não só pela proteção conferida, mas também pela facilidade do processo em si.

2.1.5 Serviços farmacêuticos

De acordo com a Portaria n.º 1429/2007 as farmácias podem prestar alguns serviços farmacêuticos como: apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, administração de medicamentos, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, administração de vacinas não contempladas no plano nacional de vacinação, programas de cuidados farmacêuticos, campanhas de informação e colaboração em programas de educação para a saúde.

De todos os serviços passíveis de serem realizados em farmácia comunitária destaco a Preparação Individualizada do Medicamento (PIM), um conceito relativamente recente, e a administração de Vacinas e Injetáveis.

A Preparação Individualizada do Medicamento tem como objetivo a gestão da medicação para uso oral em formas farmacêuticas sólidas organizada de acordo com a posologia prescrita, assegurando a sua normal conservação. Durante a preparação do processo de PIM devemos ter especial atenção às características físico-químicas de cada medicamento lendo cuidadosamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de modo a identificar alguma incompatibilidade, verificando a impossibilidade de alguns medicamentos serem submetidos a este processo.

Deve também garantir-se sempre a maior higiene e esterilidade possível, selando a caixa de acondicionamento final.

De acordo com a Norma 30-NGE-00-010-02 da Ordem dos Farmacêuticos, os medicamentos colocados neste recipiente devem garantir a sua estabilidade à temperatura ambiente durante 1 semana, podendo chegar até às 4 semanas à temperatura ambiente.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de preparar a PIM de um utente, seguindo cuidadosamente todos os passos pré-estabelecidos de modo a garantir

a correta distribuição dos medicamentos consoante a posologia prescrita e tendo todos os cuidados de modo a assegurar que não havia contaminação dos mesmos.

Na Farmácia, o Farmacêutico pode administrar vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (PNV) e injetáveis, desde que tenha formação adequada e reconhecida para tal.

De acordo com a Circular n.º 0319/2020 da ANF, a administração das vacinas da gripe, quer nas farmácias, quer no Serviço Nacional de Saúde (SNS) foi efetuada de maneira diferente em comparação com anos anteriores.

Em 2020 houve uma colaboração das Farmácias Portuguesas com o SNS, em que uma primeira fase teve início a 28 de setembro prevendo a vacinação dos utentes apenas no SNS e uma segunda fase a partir de 19 de outubro que já incluía a administração em farmácias.

As Farmácias receberam vacinas gratuitas através do SNS destinadas aos utentes com mais de 65 anos, cuja administração era garantida pela Farmácia e sem custos para o utente.

A farmácia desempenhou um papel fundamental na vacinação de toda a população e de todos os grupos de risco. Qualquer utente que se apresentasse na farmácia com a prescrição médica de uma vacina, esta poderia ser-lhe administrado. No entanto, o farmacêutico deveria obter algumas informações sobre o utente como: nome, género, data de nascimento e número de utente do Sistema Nacional de Saúde. De seguida, deveria iniciar um questionário de modo a avaliar o risco de toma da vacina, perguntando: se o ano passado recebeu a vacina da gripe, onde a recebeu, se teve alguma reação adversa, se tem alguma alergia (latex, proteína do ovo) e se teve alguma reação anafilática. Concluído o questionário e caso não existissem impedimentos, poderia administrar-se a vacina ao utente, registando todas as informações relativas à administração: nome comercial e lote da vacina, via e local de administração, reações anafiláticas, nome de quem administrou, nome da Farmácia e data de administração. Todas as vacinas são registadas no sistema que comunica diretamente com o eBoletim de Vacinas do Registo de Saúde do utente.

Como estagiário não tinha a formação necessária para administrar vacinas assistindo apenas à vacinação de alguns utentes para me inteirar da forma como a mesma era efetuada.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 O estágio é o primeiro contacto com o quotidiano de um Farmacêutico

Infelizmente o Estágio Curricular do MICF constitui, em regra, o primeiro contacto do estudante com a profissão.

Apesar de ter frequentado vários Estágios de Verão em Farmácia Comunitária, que facilitaram o meu estágio curricular conferindo-me algum conhecimento, pensamento crítico e visão global da gestão de uma farmácia, estes não foram suficientes para colmatar algumas das falhas que senti neste estágio curricular.

Estes estágios de verão são estágios protocolados com várias entidades externas e internas à Universidade de Coimbra, com duração compreendida entre 1 a 2 meses nos quais o estudante tem oportunidade de contactar com os vários campos da profissão Farmacêutica.

O ensino na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é bastante completo, no entanto, a meu ver apresenta algumas falhas porque se encontra desenhado com a realidade, não evoluindo de forma a acompanhar todas as exigências do mercado farmacêutico.

Torna-se imperativo e crucial inovar o presente método de ensino adaptando o curso às saídas do mesmo, ou seja, a grande maioria dos recém-formados em Ciências Farmacêuticas irá trabalhar em Farmácia Comunitária, portanto o curso devia focar maior parte da sua aprendizagem neste campo.

O presente método de ensino é muito dependente da memorização e não está desenhado para a aplicabilidade futura daquilo que nos é lecionado.

Um futuro profissional de saúde não deve simplesmente memorizar os conteúdos, mas sim compreendê-los e interiorizá-los para que este conhecimento não seja apenas útil no ato da avaliação final, mas mais importante do que isso deve ser útil no decorrer da sua vida profissional.

Para que tal aconteça deve haver uma melhor conexão e interligação entre os diversos conteúdos lecionados nas diferentes Unidades Curriculares e implementar uma aprendizagem cada vez mais prática, que inclua um ambiente de simulação dos possíveis cenários profissionais.

2.2.2 Inseguranças em certas áreas de aconselhamento farmacêutico

Ao longo destes meses de estágio efetuei vários atendimentos com os quais me encontrei, a meu ver, sem a preparação necessária para realizar um aconselhamento assertivo, nomeadamente em algumas áreas como:

- Cosmética;
- Veterinária;
- Puericultura e mamã;

- Suplementos – Vitaminas e Minerais;
- Medicamentos de uso oftálmico ou uso ocular;
- Ortopedia.

Apesar de termos tido algum contacto com estes tópicos durante o percurso académico não considero o mesmo suficiente.

Alguns são falados levemente (vitaminas e minerais), outros levados para áreas que não têm a relevância na Farmácia Comunitária (Cosmética tem uma forte componente tecnológica na faculdade, enquanto que na farmácia tem um forte componente de aconselhamento) e alguns apenas falados em Unidades Curriculares opcionais como a área de Ortopedia (uma área com muito potencial para ser explorada em contexto universitário).

A meu ver, como a grande maioria das saídas do curso são na área de Farmácia Comunitária o plano de estudos deveria enquadrar-se com esta realidade, dando aso a uma maior exploração de tópicos relacionados com esta área ao longo do curso e não todos numa Unidade Curricular de 5º ano – Indicação Farmacêutica.

Fico com a sensação de que o aluno apenas aprende o que necessita para farmácia comunitária numa cadeira lecionada em 2 meses.

Grande parte da insegurança que senti com alguns destes produtos não provém toda de uma deficitária educação de base, também tem por base a elevada variedade de soluções existente na farmácia e no mercado para a mesma situação clínica.

No entanto com uma boa formação de base facilmente conseguimos adaptarmo-nos melhor às diferentes situações, sendo por isso necessário uma reformulação do plano de estudos, dando uma prioridade a cadeiras com uma necessidade maior no dia a dia de um farmacêutico em detrimento de outras.

Apesar do estágio curricular ser uma unidade curricular, este não deve ser utilizado como salvaguarda para todas as falhas previamente identificadas porque cada aluno tem um estágio diferente, não havendo homogeneidade nos conhecimentos adquiridos por cada um.

2.3 Ameaças

2.3.1 Locais de venda de MNSRM

No decorrer do meu estágio na Farmácia dos Olivais fui confrontado com várias dúvidas de utentes sobre medicação adquirida noutras superfícies de comercialização de medicamentos, aproveitando a farmácia para as esclarecer.

Existem vários locais de venda de MNSRM nos quais trabalham pessoas com as qualificações mínimas necessárias, que por vezes não são suficientes para responder às dúvidas que o utente apresenta, sendo a sua decisão de venda e aconselhamento condicionadas por objetivos a cumprir e metas a alcançar.

Nestas superfícies com uma vertente mais comercial também se verifica, geralmente, um preço de venda mais competitivo, o que alicia bastante o utente. No entanto, estes estabelecimentos pecam pela fragilidade do aconselhamento prestado.

Irei apresentar um caso clínico (Caso Clínico n.º 1) sobre uma jovem que chegou à farmácia vinda de um local de venda de MNSRM com algumas dúvidas sobre alguns dos medicamentos que adquiriu, dirigindo-se à farmácia para um aconselhamento mais cuidado.

2.3.2 Adequação do MICF

Durante o meu período de estágio curricular consegui colocar em prática muitos dos conhecimentos que obtive ao longo do meu percurso universitário.

No entanto existiram várias áreas do saber farmacêutico nas quais senti enormes lacunas devido à falta de formação prévia nas mesmas como as áreas de ortopedia, cosmética e suplementação acima mencionadas.

Apercebi-me que algumas das unidades curriculares que frequentei não tiveram muita relevância na minha vida profissional questionando-me várias vezes sobre qual o objetivo das mesmas, sendo que estas podiam ser substituídas por outras cadeiras com mais relevância para a nossa profissão, como por exemplo Hidrologia e Análises Hidrológicas, Bromatologia e Análises Bromatológicas, que poderiam ser integradas em apenas uma cadeira, dando lugar a uma vaga para uma futura cadeira com maior vertente para a Farmácia Comunitária como uma Farmacologia III. Matemática e Estatística poderiam juntar-se em apenas uma cadeira ou sofrerem uma reformulação para terem aplicação no contexto farmacêutico.

Penso que o plano de estudos do MICF possa ser reformulado de modo a corresponder às expectativas dos estudantes e às necessidades da profissão atuais, não podendo ficar estagnado no tempo.

2.4 Oportunidades

2.4.1 Formação complementar fornecidas pela Farmácia

No decorrer do meu estágio tive o privilégio de complementar a minha formação académica com várias formações cedidas pela farmácia, presenciais ou *on-line*.

De todas as formações que pude assistir enquanto estagiário destaco a formação em cosmética, que contemplou os vários tipos de produtos cosméticos existentes e a sua utilização.

Destaco também alguns dos *Webinares* (formações *on-line*) que frequentei sobre:

- Produtos Ortopédicos: onde foram abordados temas como camas, andarilhos, meias de compressão, pulsos elásticos e como devem ser aconselhados ao utente.

- Produtos de puericultura e mamã: leites, papas, tetinas, problemas mais comuns no bebé (cólicas e dermatites de fralda) e sobre como deve o farmacêutico aconselhar.

- Suplementos vitamínicos da *PharmaNord*[®]: BioActivo Q10, Selénio, Vitamina D e Crómio onde aprendi a sua utilização e como complementar com as várias patologias e necessidades dos utentes.

2.4.2 Estágios de verão

Durante o meu percurso universitário tive a oportunidade de realizar 4 estágios de verão em Farmácia Comunitária os quais me conferiram algum conhecimento sobre o normal funcionamento de uma farmácia e do percurso do medicamento na mesma. Estes estágios de verão serviram apenas para ter uma noção sobre como funciona uma Farmácia Comunitária visto que apenas a partir do 3º e 4º ano temos conhecimento suficiente para encarar a Farmácia Comunitária de outra forma.

3. Casos Clínicos

3.1 Caso Clínico I

Uma utente do sexo feminino com cerca de 35 anos, brasileira, fumadora, apresentou-se à Farmácia com alguns sintomas gripais como febre ligeira, dores de cabeça, dores de corpo e congestão nasal. Afirmou também que adquiriu medicação num estabelecimento de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica na qual foi indicada a toma de:

- Antigrippine® – 500mg de paracetamol, que tem função analgésica com 5mg de fenilefrina que tem função alfa-simpaticomimética, promovendo descongestão nasal. A posologia que foi recomendada foi de 2 comprimidos 3 vezes por dia.

- Griponal® – 500mg de paracetamol, que tem função analgésica com 4mg de clorofenamina um anti-histamínico de 1ª geração, que conduz à secura das mucosas do trato respiratório. A posologia que lhe foi recomendada foi de 1 comprimido efervescente 3 vezes por dia.

- Vitamina C – 1000mg de ácido ascórbico, uma vitamina hidrossolúvel. A posologia recomendada foi de 1 comprimido efervescente por dia.

- Ben-u-ron® – 500mg de paracetamol que tem função analgésica. A dose recomendada foi 2 comprimidos 3 vezes por dia.

Tabela I - Doses diárias de paracetamol ingeridas pela utente.

Medicação	Manhã	Tarde	Noite	Total
Antigrippine®	500mg x2	500mg x2	500mg x2	3000mg
Griponal®	500mg x1	500mg x1	500mg x1	1500mg
Ben-u-ron®	500mg x2	500mg x2	500mg x2	3000mg
Total	2500mg	2500mg	2500mg	6500mg

A utente afirmou que ficou com algumas dúvidas sobre o aconselhamento que lhe foi prestado e que sentiu que a compra foi forçada por ter sido induzida pelo funcionário do espaço de saúde.

Afirmou que tomou esta medicação porque estava bastante angustiada e que queria um alívio rápido dos sintomas.

Afirma também que seguiu a posologia que o funcionário lhe indicou. A utente estava a tomar esta medicação há cerca de 2 dias sendo que no dia anterior não conseguia sair do sofá porque esteve o dia todo a dormir e cansada.

Analisando a medicação que foi aconselhada e as quantidades administradas, aferimos que o valor total de paracetamol que a utente tomava diariamente era cerca de 6500mg, excedendo o valor máximo diário recomendado de paracetamol.

Alertei a utente que não devia tomar estes 3 medicamentos em conjunto porque na sua composição todos continham paracetamol, podendo exceder facilmente a sua dose diária recomendada e que devia parar de imediato a toma dos mesmos.

Como a utente apresentava febre, cefaleias, dores de corpo e congestão nasal poderia tratar-se de uma infeção viral, pelo que não existe uma terapêutica dirigida ao vírus, mas sim aos sintomas, assim aconselhei a toma de Antigrippine® na posologia de 2 comprimidos até 3 vezes por dia, pois iria auxiliar no descongestionamento nasal e na redução das dores corporais.

Este atendimento fez-me perceber da importância que o profissional que lida com medicamentos tem na sociedade, não podendo ser o medicamento encarado como um produto de venda livre.

3.2 Caso Clínico II

Um utente do sexo masculino com cerca de 20 anos veio à Farmácia pedir Fosfomicina sem receita médica para a sua namorada porque estava com o início de uma infeção urinária.

Como o utente não apresentava receita médica expliquei que apenas podia ceder antibióticos com prescrição médica e expliquei que existem várias alternativas aos antibióticos que podem ser utilizadas no tratamento de infeções urinárias com sintomas iniciais. De modo a perceber melhor a situação questionei o utente de modo a verificar se a infeção tinha origem bacteriana ou fúngica.

F: A sua namorada tem infeções urinárias frequentes? Se sim com que frequência?

U: Não costuma ter, penso que seja a primeira vez que apresenta uma infeção urinária.

F: E apresenta algum tipo de corrimento? Se sim, transparente? Esbranquiçado? Odor? Prurido? Febre? Ardor? Inflamação?

U: De facto apresenta corrimento esbranquiçado e espesso, sem odor com bastante prurido. Não apresenta febre.

F: Tomou alguma medicação recentemente, houve alguma alteração dos hábitos de vida, algum produto de higiene íntimo recente?

U: A minha namorada não toma nenhum tipo de medicação, nem a pílula. Em relação aos hábitos continuam os mesmos sem grandes alterações.”

Tendo em conta as repostas do utente expliquei-lhe que a infeção que a namorada tinha seria, provavelmente, de origem fúngica e não bacteriana, logo não seria necessário fazer um tratamento com antibiótico.

Expliquei ao utente que os tratamentos de infeções bacterianas em fase inicial podem ser realizados sem o uso de antibiótico e que nas infeções fúngicas é recomendado a utilização

de um antifúngico tópico. Como a namorada do utente terá uma infeção fúngica selecionei um antifúngico.

Mostrei as várias formas farmacêuticas existentes: óvulos, cremes e comprimidos vaginais.

O utente escolheu um creme vaginal para aplicar durante 7 dias. Assim dispensei Clotrimazol em creme para aplicação durante 7 dias consecutivos antes de ir dormir.

Aconselhei o utente a comprar um gel de lavagem para que a namorada possa higienizar a zona durante o banho e que antes de dormir aplique o creme interiormente na zona afetada.

Informei que o creme pode causar alguma reação cutânea e caso isso aconteça deve parar o tratamento de imediato e optar por outra via e que se os sintomas não terminassem passados 7 dias deveria consultar o seu médico.

3.3 Caso Clínico III

Uma utente do sexo feminino com idade de 60 anos dirigiu-se à farmácia exigindo Nitrofurantoína, um antibiótico utilizado no tratamento de infeções urinárias, porque a sua vizinha o tinha tomado há alguns meses e resolveu a sua situação urinária. Afirmou também que a vizinha tinha apenas 5 comprimidos restantes e que preferia começar uma embalagem nova.

Falei com a utente e indiquei que esse antibiótico apenas deve ser tomado com indicação e prescrição médica, não sendo cedido em farmácia comunitária livremente. Aproveitei a situação para elucidar a utente sobre o perigo de guardar antibióticos e de os tomar livremente, lembrando que a farmácia possui um sistema de recolha de medicamentos que já não estão aptos para consumo ou cujo seu propósito terapêutico terminou. Consciencializei a utente a ser sempre aconselhada numa farmácia ou pelo seu médico e não a pedir conselhos aos seus vizinhos.

De modo a avaliar a situação da utente prossegui com algumas questões:

F: Sente algum desconforto ao urinar? Ardor quando urina? Necessidade de urinar várias vezes?

U: Tenho algumas dores e ardor quando urino. Agora que fala nisso, de facto, sinto a necessidade de ir várias vezes à casa de banho, no entanto urino sempre pouco.

F: Apresenta algum odor? Corrimento?

U: Não tenho corrimento, mas tem um odor desagradável.”

De acordo com as respostas dadas pela utente e pelos sintomas que a mesma demonstrava conclui que o diagnóstico mais plausível para esta situação seria uma infeção urinária, que se encontrava em estado inicial, que não necessita de utilizar antibiótico nesta fase precoce até porque não queremos contribuir para a geração de resistência bacteriana. Assim aconselhei a utente a realizar a toma de Urosens forte[®], um suplemento alimentar composto pela matriz inteira micronizada do fruto do arando vermelho, que possui ácido ursólico, um composto com propriedades anti-irritantes, ácido ascórbico, que tem a função de acidificar a urina e a matriz inteira micronizada do arando vermelho, com efeito anti-aderente. Aconselhei a toma de 2 cápsulas antes de dormir durante uma semana. Para além do tratamento farmacológico alertei a utente, que devia aumentar o seu aporte de água ingerindo 2 litros de água por dia e reforcei que deve higienizar a sua zona íntima depois de todas as relações sexuais e idas à casa de banho.

4. Conclusão

Durante o meu estágio de 5 meses em Farmácia Comunitária na Farmácia dos Olivais pude colocar em prática os vários conhecimentos, que adquiri ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio permitiu que me apercebesse da importância que o Farmacêutico Comunitário desempenha na nossa sociedade.

A farmácia comunitária portuguesa é o primeiro local ao qual os portugueses recorrem para que lhes sejam esclarecidas as suas dúvidas relacionadas com saúde, o que demonstra que o farmacêutico comunitário tem um papel essencial, porque é ele quem faz uma avaliação do utente e o encaminha.

Ao longo do estágio tive contacto com várias situações com as quais não me sentia devidamente preparado, evidenciando uma formação base com algumas lacunas, algo que poderá vir a ser melhorado em anos vindouros. Sei que o meu processo de aprendizagem não termina aqui, sendo um processo contínuo em que irei aprender ao longo de toda a minha profissão.

Ao longo do estágio realizei as mais diversas tarefas que um farmacêutico pode ter numa farmácia, desde as tarefas de *backoffice*, nas quais aprendi que existe imenso trabalho para além do balcão em farmácia comunitária, desde a gestão de medicamento, preparação de serviços farmacêuticos e até à fase final do meu estágio, que culminou em atendimento ao público colocando à prova os meus conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Colocando toda a minha aprendizagem em perspetiva, o estágio curricular, foi sem dúvida uma mais-valia na minha formação como futuro farmacêutico, porque sem o mesmo não iria conseguir corresponder às expectativas do utente, visto que a nossa formação direciona-se na preparação um profissional multifacetado para as várias áreas de atuação do farmacêutico: hospitalar, comunitária, indústria e análises clínicas. No entanto cria um profissional com fraco e generalizado conhecimento nas várias áreas de atuação, sendo esta uma das razões pelos quais os farmacêuticos de antigamente serem detentores de muito mais conhecimento que os recém-formados, não falando dos níveis de exigência antigos.

Parte II

Monografia

“A Farmácia Comunitária portuguesa como disseminadora de conhecimento no uso racional e responsável dos antimicrobianos – um contributo para o combate à resistência bacteriana”

Resumo

A resistência aos antimicrobianos é um dos temas mais debatidos na atualidade e que representa uma crescente preocupação na comunidade médica e científica. É um problema real que não afeta apenas uma nação, mas sim todo o globo.

Os antimicrobianos são um conjunto de fármacos com várias utilidades em diversas áreas médicas, sendo maioritariamente adquiridos em Farmácia Comunitária.

Os antibióticos têm um lugar de destaque no arsenal médico, sendo agrupados em várias classes, cada uma com um mecanismo de ação distinto. Apesar de toda esta diversidade, as bactérias conseguem criar mecanismos de resistência às numerosas classes sendo que, posteriormente, estas resistências podem ser transmitidas verticalmente para as gerações vindouras ou horizontalmente para bactérias vizinhas levando assim a uma propagação exponencial.

O farmacêutico encontra-se na posição ideal para consciencializar a população acerca do problema emergente, que é a resistência antimicrobiana, permitindo um melhor controlo da sua disseminação e acima de tudo promover a educação em saúde.

Palavras-chave: Farmacêutico comunitário; resistência a antimicrobianos; mecanismos de resistência; antimicrobianos; autoconsciência.

Abstract

Antimicrobial resistance is one of the most debated topics nowadays and represents a growing concern in the medical and scientific community. It is a real problem that affects not only one nation, but the entire globe.

Antimicrobials are a set of drugs with several uses in various medical areas, being mostly acquired in Community Pharmacy.

Antibiotics have a prominent place in the medical arsenal, being clustered into several groups, each with a distinct action mechanism. Despite all this diversity, bacteria manage to create resistance mechanisms to numerous groups and later these resistances can be transmitted vertically to future generations or horizontally to neighbouring bacteria, thus leading to an exponential propagation.

The pharmacist is in the ideal position to aware the population to the emerging problem of antimicrobial resistance, allowing better control of its dissemination, and above all promote health education.

Keywords: Community pharmacist, antimicrobial resistance, resistance mechanisms, antimicrobial, Self-awareness.

Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

DGS – Direção Geral de Saúde

DHD – Dose Diária Definida por mil habitantes por Dia

DNA – *Deoxiribonucleic Acid* (ácido desoxirribonucleico)

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EARSNet – *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ECDC – *European Center for Disease Prevention and Control* (Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças)

EGM – Elementos Genéticos Móveis

FAO – *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura)

LPS – Lipopolisacáridos

MDR – MultiDrug Resistant (multirresistente)

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

mRNA – *Messenger ribonucleic acid* (Ácido Ribonucleico Mensageiro)

MRSA – *Meticilin-Resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistentes à metilina)

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PABA – Ácido *para*-aminobenzoico

PBPs – *Penicilin Binding Proteins* (Proteínas de ligação à Penicilina)

PDR – PanDrug Resistant (pan- resistente)

PEP – Fosfoenolpiruvato

PGEU – *Pharmaceutical Group of the European Union* (Grupo Farmacêutico da União Europeia)

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PPCIRA – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos

rRNA – *Ribosomal ribonucleic acid* (Ácido Ribonucleico Ribossomal)

SNS – Serviço Nacional de Saúde

THG – Transferência Horizontal de Genes

tRNA – *Transfer ribonucleic acid* (Ácido Ribonucleico Transportador)

UN – *United Nations* (Nações Unidas)

UPEC – *Escherichia coli* uropatogénica

UTI – *Urinary Tract Infection* (Infeção do Trato Urinário)

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

Introdução

A resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos é uma das temáticas mais preocupantes a nível da saúde pública mundial levando várias organizações internacionais como a *World Health Organization (WHO)*, *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, *United Nations (UN)*, *Food and Agriculture Organization (FAO)*, a demonstrar uma grande preocupação perante a disseminação de bactérias multirresistente (MDR) e a limitação de alternativas terapêuticas eficazes disponíveis¹⁻⁴. A limitação imposta pela escassez de alternativas terapêuticas eficazes tem tido como consequência elevados índices de morbidade e mortalidade: segundo o *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet)* foram reportadas 670 000 mil infeções bacterianas/ano e 33 000 óbitos¹.

Neste contexto a WHO publicou uma lista de agentes patogénicos prioritários para a pesquisa e desenvolvimento urgente de novos compostos antibacterianos eficazes contra estirpes bacterianas MDR⁴.

Com o objetivo de combater este flagelo têm sido desenvolvidas e implementadas várias ações de sensibilização, quer a nível nacional, quer internacional não só dirigidas aos profissionais de saúde como à população em geral, com o objetivo de educar para a utilização racional e responsável destes compostos⁵⁻⁸.

O Farmacêutico tem um papel privilegiado e fundamental devido à sua proximidade com o utente, que lhe permite assumir uma atitude pró-ativa na educação para a saúde onde se inclui o objetivo de educar para a utilização racional e responsável destes compostos e, conseqüentemente, contribuir para o combate à resistência aos antimicrobianos⁹.

Este trabalho pretende abordar o tema da resistência bacteriana aos antimicrobianos e a importância do papel do Farmacêutico como um comunicador de excelência, que pode contribuir, significativamente, para o aumento da literacia em saúde e, conseqüentemente, para a utilização racional e responsável dos antimicrobianos.

I. A Farmácia Comunitária Portuguesa e seu contributo para o aumento da literacia em saúde

I.1 Aconselhamento, monitorização e acompanhamento do utente

O farmacêutico além de ser um especialista do medicamento é um agente de saúde pública, com uma responsabilidade acrescida não só ao nível da saúde curativa, mas visando a prevenção e a promoção da saúde e do bem-estar da comunidade.¹⁰

Apesar de o farmacêutico ser detentor do conhecimento necessário para informar e aconselhar o utente sobre a sua medicação¹¹, deve promover a utilização segura, eficaz e racional de todos os medicamentos, onde também se incluem os antimicrobianos, promovendo a adesão à terapêutica e gerindo as expectativas do doente, informando sobre os vários efeitos adversos, interações medicamentosas, duração do tratamento e a importância de cumprir a posologia estipulada para a sua situação¹². Deve também informar o utente sobre a importância extrema de entregar na Farmácia todos medicamentos, que se encontrem fora de prazo para que as sobras dos mesmos sejam devidamente eliminadas, não contaminando, por essa via, o meio ambiente¹².

É neste contexto que se enquadra a intervenção crucial do farmacêutico de forma a contribuir para o aumento da literacia em saúde no uso racional dos antimicrobianos e, consequentemente, para a diminuição do surgimento de bactérias multirresistentes, conforme documentado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) numa publicação datada de 2014¹¹. Pois devido ao uso massivo destas moléculas não só na saúde humana, mas também animal assiste-se a um aumento exponencial de estirpes bacterianas multi-resistentes e até mesmo Pan-resistentes que colocam em risco a saúde pública mundial, em virtude da escassez de alternativas terapêuticas⁴.

Apesar de na maior parte dos países europeus se encontrar regulamentado, que a dispensa de antimicrobianos só pode ser realizada mediante a apresentação de prescrição médica, em outras regiões do globo não há regulamentação, o que coloca em sério risco a saúde pública mundial. Assim, tem sido feito um apelo internacional a que todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, sejam envolvidos de forma activa na transferência de conhecimento, quer através da promoção de campanhas informativas destinadas à população, quer através de outras acções, que envolvam uma comunicação eficaz sobre o uso responsável e racional dos antibacterianos¹¹.

Tendo em conta o panorama atual surge a necessidade de desenvolver e implementar medidas, que assegurem o uso apropriados dos antibióticos, em todo o mundo, proibindo a sua venda livre sem receita médica, respeitando a legislação e aumentando o controlo regulamentar de todos os que estão envolvidos neste processo, controlando a distribuição deste tipo de medicamentos de modo a minimizar as hipóteses de comercialização ilícita¹¹.

No seguimento da educação da população o farmacêutico deve transmitir ao utente que não se devem partilhar antibióticos com outras pessoas porque a prescrição é específica para cada pessoa e para cada situação¹².

No momento da dispensa de antibióticos, o farmacêutico deve informar o utente, que o problema de resistência bacteriana é um problema de saúde mundial e sensibilizá-lo para uma adesão correcta à antibioterapia, de modo a que este fique consciencializado que a sua atitude também contribui para o controlo deste problema emergente¹².

1.2 O papel privilegiado do Farmacêutico como disseminador de conhecimento

Os farmacêuticos comunitários são dos profissionais de saúde com contacto mais assíduo com os utentes e assim, justifica-se que tenham uma ação educativa junto do universo onde atuam, estando mesmo documentado o resultado positivo dessa ação de sensibilização¹³. Num estudo realizado em Londres no período de 2014-2015 e publicado em 2018, os autores concluíram que a população que residia em área urbanas, possui um maior e melhor conhecimentos sobre a problemática da resistência bacteriana aos antibióticos e a importância do uso responsável destes compostos, relativamente às populações rurais, onde as ações e campanhas educativas são menores¹³.

Um outro estudo realizado em Portugal (Região Centro) e publicado em 2015, que teve por base a recolha de respostas através de um questionário dirigido a farmacêuticos, reporta uma elevada percentagem de dispensa de antibióticos sem prescrição médica em situações de infeções estomatológicas ou do trato urinário. Contudo os próprios autores referem que não foi possível estabelecer uma relação sociodemográfica, relativamente a essa atitude¹⁴.

Associado a esta problemática surge o desinvestimento da indústria farmacêutica em desenvolver novos antibacterianos, que tenham mecanismos de ação diferentes dos existentes. Sendo assim no sentido de tentar minimizar o aumento de resistências, ou a sua disseminação foram realizados esforços para que a população em geral fosse sensibilizada relativamente a este grave problema¹³.

É neste contexto que surge o farmacêutico e o seu papel decisivo para travar a resistência aos antimicrobianos, devendo apenas dispensar estes compostos quando o utente é portador de uma receita médica válida evitando a todo o custo dispensar estas moléculas sem prescrição médica¹⁵.

A capacidade dos farmacêuticos tem sido, nos últimos anos, bastante subestimada. Os farmacêuticos são uma peça principal, no conjunto de todos os profissionais de saúde, com competências e capacidades necessárias, capazes de contribuir para a redução da resistência aos antimicrobianos. Este conhecimento é uma ferramenta valiosa, que permite que os farmacêuticos possam trabalhar de forma sinérgica com os prescritores, culminando num melhor bem-estar do utente, utilizando as doses necessárias para o tratamento da sua doença¹¹.

Na farmácia comunitária Portuguesa existe um programa de recolha de medicamentos que já passaram o seu prazo de validade, ou que já não devem ser utilizados. Este projeto denomina-se de Valormed, uma entidade sem fins lucrativos à qual foi atribuída a gestão de resíduos das embalagens vazias e medicamentos fora de uso com o objetivo de diminuir o impacto dos medicamentos e materiais que os compõem sobre o ambiente e, conseqüentemente, saúde da população¹⁶.

1.3 A comunicação como ferramenta fundamental para a educação na utilização racional dos antibacterianos

Para além da interação do farmacêutico com o utente na dispensa de antibacterianos, o Farmacêutico deve ter um papel ativo na educação da população fazendo-a entender que a toma de antibióticos nem sempre é necessária, devendo alertar sobre o seu uso incorreto, explicar que não se devem partilhar antibióticos, que o seu tempo de tratamento deve ser seguido rigorosamente e que deve entregar as sobras de medicação na Farmácia⁹.

Alertar o utente que não é o ser humano que fica resistente aos antibióticos, mas sim a bactéria e que isso causa problemas à escala mundial, colocando a saúde pública em risco¹⁷.

Como cerca de 80% das dispensas de antibacterianos são realizados em farmácias comunitárias a sua dispensa pelo farmacêutico deve ser bastante responsável¹³.

Deve explicar ao utente todas as precauções que deve ter com o medicamento tais como a sua posologia, potenciais efeitos secundários, prováveis interações com outra medicação¹³.

Para além disso está comprovado que níveis elevados de não adesão à terapêutica, ou seja, casos em que os doentes tomam doses diferentes ou por períodos diferentes do que lhes foi prescrito são uma causa bastante prevalente do aumento da resistência aos antibacterianos^{13,18}.

Deste modo é importante ressaltar o relevante papel do farmacêutico como interveniente neste processo, uma vez que ele é um dos profissionais de saúde da cadeia terapêutica, que se deve certificar de que a mensagem é transmitida corretamente ao doente e que este compreendeu tudo o que lhe foi indicado para que no momento da toma do fármaco o faça de forma correta, assegurando não só a eficácia da sua terapêutica como prevenindo o aumento deste fenómeno da resistência microbiana^{13,18}.

Foram realizadas várias tentativas para sensibilizar a população e os prescritores destes medicamentos, bem como educar os utentes¹⁸.

Os esforços que estão a ser realizados para combater ao aumento da resistência bacteriana, recorrem à criação de *Guidelines* para o tratamento das patologias, educação do público sobre o uso apropriado de antibióticos e aumento da taxa de vacinação. No entanto estes esforços resultaram num progresso mínimo porque se estima que cerca de 1/3 de todas as prescrições de antibióticos são desapropriadas ou desnecessárias¹⁸.

A colaboração do médico prescritor com o farmacêutico devia ser aprimorada para garantir a melhor escolha terapêutica para o tratamento porque, na maior parte das vezes, o utente desloca-se primeiro às farmácias comunitárias para conseguir resolver os seus sintomas, evitando deslocações ao médico e procurando a solução para os seus problemas em medicamentos de venda livre bem como tentando obter Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem ser portador da respetiva prescrição¹⁹.

Um estudo realizado por Anglovant e colaboradores (2013), demonstrou que a educação do utente tem grandes benefícios a curto prazo, sendo que o farmacêutico tem um papel crucial na comunicação com o utente, fazendo com que este aprenda e perceba não só como deve ser utilizada a medicação, o que inclui a transmissão de informação, mas também fique consciencializado para a problemática atual da resistência aos antibacterianos¹⁸. Ainda no mesmo estudo foi demonstrado que a comunicação presencial com o farmacêutico, conjuntamente com o auxílio de materiais didáticos, aumentou largamente o conhecimento do utente num curto espaço de tempo sobre este tema¹⁸.

Formoso *et al.*, realizaram um estudo, publicado em 2013 sobre a resistência aos antibacterianos e o comportamento da população em geral, em relação a esta questão. Concluíram que realizando campanhas de informação dirigidas aos utentes se observava, a curto prazo, um aumento da consciencialização acerca da resistência aos antibacterianos¹⁸.

Ainda no estudo referido anteriormente, foi realizada uma campanha de sensibilização dirigida a médicos (prescritores) e farmacêuticos (dispensadores), que, através de *newsletter* científicas, era transmitida informação sobre os riscos e benefícios dos antibióticos e como proceder á sua dispensa e prescrição¹⁸.

Com esta ação foi possível obter um decréscimo na prescrição de antibacterianos conseguindo-se, a longo prazo, mudar a mentalidade destes agentes de saúde publica, que por sua vez irão veicular a mensagem diariamente consciencializando os seus utentes¹⁸.

2. Antibacterianos

2.1 Definição

O termo antibiótico foi criado por Waksman em 1942 para denominar todos os compostos naturais produzidos por microorganismos, que inibam o crescimento microbiano ou tenham efeito microbicida²⁰.

Para uma melhor compreensão deste tópico torna-se vital clarificar o que são antimicrobianos e antibióticos e qual a sua importância no quotidiano:

- Os antimicrobianos são substâncias de origem natural, semi-sintética ou sintética, que destroem ou inibem o crescimento de microorganismos como bactérias, fungos, vírus e protozoários.
- Os antibióticos são substâncias produzidas por microorganismos que, de forma seletiva, destroem ou inibem o crescimento de outros microorganismos²⁰.

Os antimicrobianos podem ser agrupados tendo em conta 3 características principais:

- Mecanismo de ação (Figura 1);
- Espectro de ação sobre os vários tipos de microorganismos;
- Efeito no agente patogénico, que pode ser inibição do seu crescimento, no caso do microbiostático ou destruindo os microorganismos como acontece com os microbicidas²¹.

Os antimicrobianos podem ser:

- Antibióticos – molécula segregada por um microorganismo que tem como alvo outro microorganismo;
- Compostos semissintéticos – são sintetizados por microorganismos e aperfeiçoados em laboratório;
- Compostos sintéticos – quimioterápicos – são sintetizados em laboratório²⁰.

2.2 Classes e mecanismos de ação

As moléculas antibacterianas utilizadas na terapêutica vão explorar o facto de existirem diferenças entre as células bacterianas (procariotas) e as células humanas (eucariotas). Sendo que a interação entre o antibiótico e o seu alvo é fundamental para que os mesmos exerçam a sua atividade de antibiose. Assim os antimicrobianos são moléculas que apresentam tropismo e seletividades para as células procariotas sem afetar significativamente as células eucariotas²⁰.

Os principais grupos de antibióticos estão representados na Figura 1 e são:

- Anti-parietais;
- Inibidores da síntese proteica;
- Anti-membranares;
- Inibidores da síntese de ácidos nucleicos;
- Anti-metabolitos;
- Nitrofuranos.

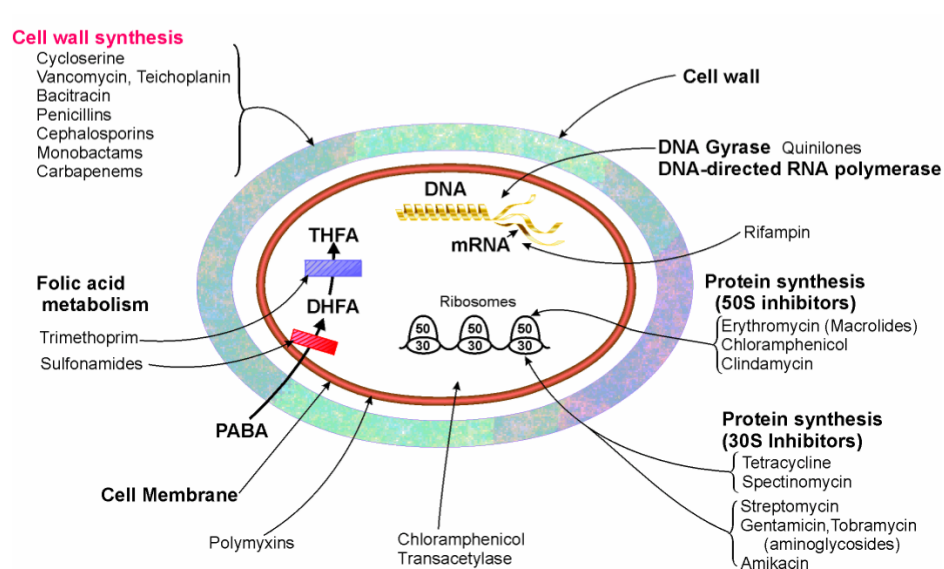


Figura 1 - Locais-alvo de atuação de antibacterianos na célula procariota²².

A) Antibióticos anti-parietais

Estas moléculas vão atuar numa das fases da síntese de peptidoglicano (citoplasmática, membranar ou parietal), que desempenha um papel muito importante na protecção da célula bacteriana pois confere rigidez à sua parede celular. É a constituição química da parede celular, nomeadamente, a concentração de peptidoglicano, que permite diferenciar dois grandes grupos de bactérias: as bactérias de gram-positivo e as de gram-negativo, sendo que as primeiras apresentam na constituição da sua parede celular maior concentração de peptidoglicano²³.

São exemplos de antibióticos anti-parietais os β -lactâmicos e os glicopeptídeos. Os primeiros atuam na síntese do peptidoglicano por inibição irreversível das proteínas de ligação à Penicilina (PBPs, *Penicilin Binding Proteins*). É sugerido que o anel β -lactâmico mimetiza uma porção da cadeia do péptido D-alanil D-alanina, que se encontra ligada aos PBPs. Por sua vez a ligação dos PBPs ao anel β -lactâmico impossibilita a síntese de novas cadeias de peptidoglicano, que conduz à lise celular bacteriana. Pelo seu mecanismo de ação, os β -lactâmicos apenas atuam em bactérias com paredes celulares em crescimento, sendo que não possuem qualquer atividade em bactérias sem parede celular como é o caso do *Mycoplasma*²⁰.

Já o mecanismo de ação dos glicopéptidos tem como alvo de ligação a porção D-alanil D-alanina, impedindo a transferência do peptidoglicano recém-sintetizado para a parede celular em crescimento, assim como a ligação da subunidade D-alanil às PBPs. A lise celular ocorre por ação de autolisinas endógenas. É de referir que os glicopéptidos são antibióticos de elevado interesse clínico, pois destinam-se a uso exclusivo hospitalar para o tratamento de

infecções por estirpes bacterianas multirresistentes (MDR) como sejam *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Streptococcus* spp, ou *Enterococcus* spp²⁰.

B) Antibióticos inibidores da síntese proteica

A célula bacteriana sintetiza moléculas através do seu DNA bacteriano, que vai ser transcrito em RNA mensageiro, que segue para uma estrutura macromolecular denominada por ribossoma no qual são sintetizadas as proteínas num processo denominado de transdução²³.

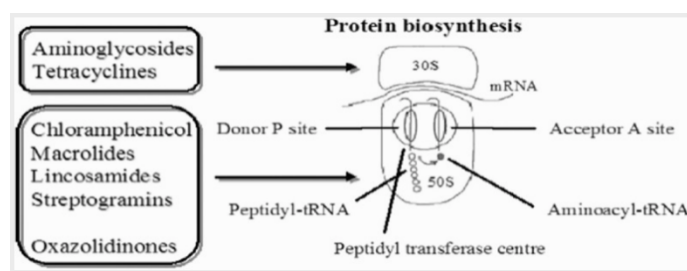


Figura 2 - Classes e locais de atuação dos antibióticos inibidores da síntese proteica²³.

Os ribossomas das bactérias são compostos por duas subunidades, a 30S e a 50S, sendo que existem vários antimicrobianos, que podem atuar ligando-se a estas subunidades, como se pode observar na Figura 2.

Dos inibidores da subunidade 30S destacam-se os aminoglicosídeos, que são moléculas com carga negativa, que facilmente se ligam a moléculas com carga positiva formando grandes poros na membrana e permitindo que o antibiótico penetre na bactéria. Esta classe de antibióticos tem um elevado sinergismo com os β -lactâmicos e glicopeptídeos, pois vai facilitar a sua entrada na célula bacteriana. Também se destacam as tetraciclina, que vão bloquear a ligação do t-RNA ao local A^{20,23}.

Dos inibidores da subunidade 50s destacam-se os macrólidos, que atuam inibindo a translocação, o cloranfenicol que previne a ligação do r-RNA ao local A, e as oxazolidonas que interferem com a síntese proteica a vários níveis²³.

A maioria dos antibióticos inibidores da síntese proteica têm ação bacteriostática com exceção dos aminoglicosídeos²⁰.

C) Antibióticos anti-membranares

Os antibióticos anti-membranares conduzem à alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática, como exemplos pode referir-se a gramicidina A, tirotricina A (moléculas activas em bactérias de gram-positivo) e as Polimixinas (moléculas activas em

bactérias de gram-negativo). Estas últimas caracterizam-se pela sua afinidade para o lípido A dos lipopolisacáridos (LPS), presente nas bactérias de gram-negativo, que conduz à deslocação de íons de cálcio e magnésio e ao efluxo de potássio, aminoácidos e nucleótidos, o que se traduz na morte celular^{20,21}.

D) Antibióticos inibidores da síntese de ácidos nucleicos

Esta classe de antibióticos interfere na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) através da inibição de enzimas como a DNA-girase e topoisomerasas. As fluoroquinolonas apresentam como mecanismo de ação a inibição da enzima bacteriana DNA-girase. A DNA girase é constituída por duas sub-unidades A e duas sub-unidades B, que são responsáveis pelo super-enrolamento negativo das moléculas de DNA²³.

São agentes bactericidas. A inibição das girases e topoisomerasas bacterianas provocam a diminuição do super-enrolamento negativo, alterações no DNA, inibição da síntese de RNA, DNA e proteínas, o que culmina numa morte celular rápida²⁰.

E) Antibióticos Antimetabolitos

Estes compostos atuam por antagonismo competitivo do ácido *p*-aminobenzoico (PABA), que se trata de um co-fator indispensável à biossíntese de ácido fólico, que é essencial ao crescimento celular, pois sem ele não ocorre a síntese dos ácidos nucleicos. São de referir as sulfonamidas e trimetoprim^{20,23}.

Como vão inibir a síntese de DNA, RNA e proteínas são bacteriostáticos²⁰.

F) Nitrofuranos

Esta classe atua por inibição da acetilcoenzima A, DNA, RNA, e parede celular. Nesta classe inclui-se a nitrofurantoína, que é exclusivamente utilizada no tratamento de infeções do trato urinário inferior (cistites). A sua atividade é maior a pH ácido, não devendo por esse motivo ser administradas em infeções causadas por agentes etiológicos produtores de urease (*Proteus* spp, *Serratia* spp ou *Pseudomonas aeruginosa*)²⁰.

3. Resistência aos antibacterianos e saúde pública

A resistência aos antimicrobianos é um tema amplamente debatido dentro da comunidade científica mundial, constituindo um problema de saúde pública cada vez mais preocupante, sendo atualmente responsável por cerca de 23 000 mortes anuais na União Europeia¹⁸. Adicionalmente deve ser referido o risco em que incorrem os doentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos, que devido à sua condição apresentam factores de elevado risco para adquirirem infeções nosocomiais por bactérias multirresistentes (MDR), ou mesmo pan-resistentes (PDR), o que contribui não só para um elevado custo por doente, mas principalmente para elevadas taxas de mortalidade. É ainda de referir que a situação pandémica por SARS-CoV-2 pode ter contribuído para o aumento da resistência bacteriana, seleção e disseminação de estirpes MDR e PDR, em virtude dos antibióticos terem sido utilizados frequentemente²⁴.

3.1 Resistência bacteriana: definição

A resistência aos antibióticos é um fenómeno que decorre espontaneamente por mutações aleatórias nos microorganismos, contudo a pressão existente na utilização precoce, generalizada e até mesmo abusiva dos antimicrobianos provoca uma aceleração exponencial deste processo²⁵.

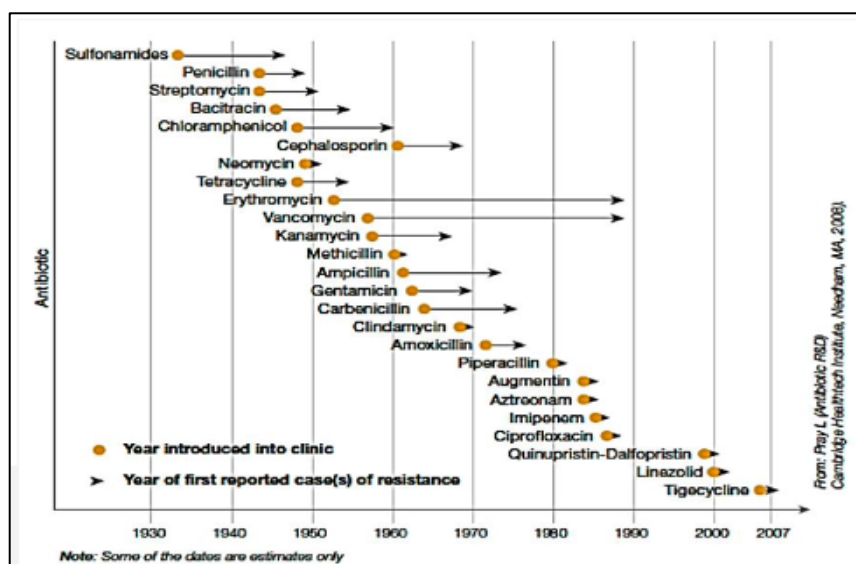


Figura 3 - Antibióticos versus Resistência adquirida²⁷.

Analisando a Figura 3 conseguimos perceber facilmente a gravidade e o panorama atual da resistência aos antibióticos²⁶.

Após a descoberta dos antibióticos rapidamente se descobriram casos de resistência aos mesmos. Nos últimos anos, os números de casos reportados de resistência bacteriana têm aumentado exponencialmente²⁶.

A resistência bacteriana revela-se, assim, como uma característica que o microorganismo apresenta, que lhe confere a capacidade de proliferar em presença de um agente antimicrobiano ao qual inicialmente era suscetível, criando assim mecanismos de resistência à substância que no passado lhe era nociva²⁸.

A resistência bacteriana pode ser classificada como intrínseca ou adquirida:

- Resistência Intrínseca:

A bactéria possui características celulares, que a levam a ser resistente a um determinado antimicrobiano, sendo que esta resistência pode ser transmitida verticalmente à sua descendência, não sendo adquirida por transferência horizontal de genes²⁹.

- Resistência Adquirida:

O microorganismo adquire uma nova característica, que lhe confere uma resistência que os seus antepassados não possuíam. A aquisição destas novas características ocorre por transferências de genes intra ou inter-espécies, ou mesmo entre géneros ou famílias. Estes processos de transferência genética são mediados por mecanismos como a conjugação, transdução e transformação²⁹.

- Resistência Natural:

Observa-se em bactérias que não possuem o alvo para o qual o antibiótico foi desenhado²⁹.

Quando as bactérias são sujeitas à ação de um antibiótico vão sofrer um processo de seleção natural, ou seja, as bactérias que são suscetíveis ao antibiótico morrem sendo selecionadas apenas as bactérias, que apresentam resistência a esse composto. A utilização de antibióticos exerce uma pressão seletiva num determinado grupo de bactérias, culminando na disseminação das bactérias resistentes (Figura 4)³⁰.

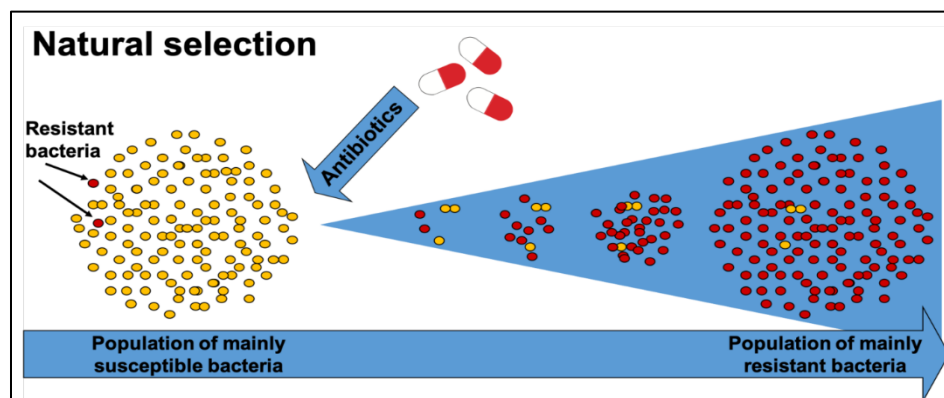


Figura 4 - Pressão seletiva gerada pela utilização de antibióticos ³³.

A disseminação das bactérias resistentes acontece muito facilmente através do contacto entre as várias espécies, géneros ou famílias em ambientes contaminados³¹.

Este processo disseminação da resistência aos antibacterianos é um processo natural que é potenciado pela utilização frequente e inapropriada dos antibacterianos em várias áreas como a comunidade, instituições de saúde e no ambiente de produção animal³².

Um fator bastante preponderante no aparecimento de resistência bacteriana é o espectro de atuação do fármaco que é administrado³². Pois os fármacos de espectro estreito permitem a destruição efetiva e precisa de microorganismos específicos³². Já os de largo espectro, apesar de permitirem a eliminação das bactérias mais suscetíveis vão também expor um maior número e diversidade de bactérias à atuação do antibacteriano, promovendo a seleção das não suscetíveis, a transferência horizontal de genes e a disseminação para outros ambientes³².

Constata-se assim que os antibióticos de largo espectro não só contribuem para a seleção e disseminação de novas bactérias resistentes como também se revelam incapazes de destruir as bactérias que são multirresistentes³¹!

3.2 Mecanismos de resistência bacteriana

As bactérias, por uma questão de sobrevivência, vão procurar escapar à pressão seletiva dos antibióticos, dificultando assim a interação do antibiótico ao local-alvo. Esta interação depende da estrutura da parede celular das bactérias, consoante sejam classificadas como bactérias de gram-negativo ou positivo (Figura 5), levando a que o percurso que a molécula tenha de percorrer seja diferente²⁰.

Estas resistências podem ser mediadas maioritariamente por 4 mecanismos:

- Alteração da permeabilidade;
- Alteração do local-alvo;
- Alteração enzimática;
- Bombas de efluxo³².

3.2.1 Alteração da permeabilidade

As bactérias podem diminuir a concentração intracelular por impermeabilização da membrana externa (bactérias de gram-negativo) através de mutações nas porinas impedindo a entrada do antibacteriano na célula²⁰.

As bactérias gram-negativo apresentam uma baixa permeabilidade em comparação com as bactérias gram-positivo. Os antibióticos acima de 500 Daltons não conseguem penetrar nas células de bactérias gram-negativo, pois não conseguem atravessar os canais de porina²⁰.

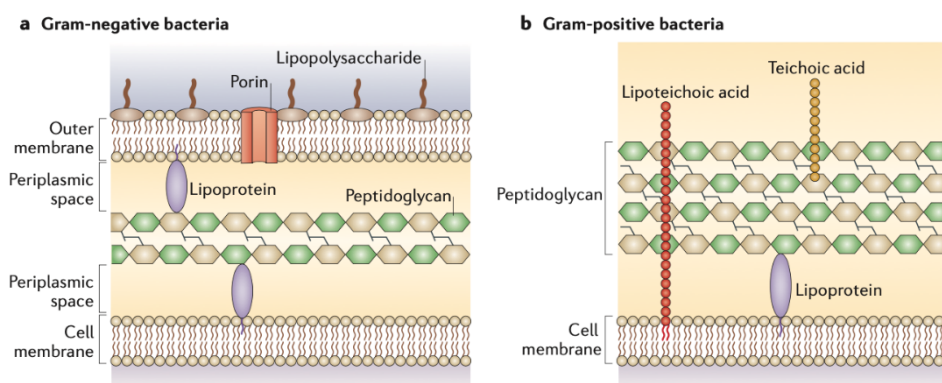


Figura 5 - Diferenças entre bactérias gram-positivo e negativo³⁴

3.2.2 Alteração do local-alvo

Se o alvo bacteriano sofrer alteração, o antibiótico não vai conseguir reconhecer e ligar-se ao alvo, não exercendo a sua ação. A modificação do alvo pode ser mediada por genes plasmídicos ou cromossômicos²⁰.

Um exemplo deste tipo de resistência acontece em bactérias que possuem o gene *erm*, que metila o alvo ribossomal, conferindo resistência aos macrólidos, lincosamidas ou estreptograminas²⁰.

3.2.3 Alteração enzimática

A alteração enzimática é considerada como um dos mecanismos mais frequentes, que confere resistência aos antibióticos β -lactâmicos. Este mecanismo ocorre devido à produção de enzimas bacterianas, que alteram quimicamente a molécula do antibiótico, fazendo com que este perca a sua atividade²⁰. Existem várias enzimas bacterianas especializadas nesta inativação como as β - lactamases. Estas enzimas encontram-se divididas em várias classes, segundo a classificação de Ambler: as incluídas na classe A são comuns em bactérias de Gram-negativo e são disseminadas maioritariamente por plasmídeos conjugativos, já a classe C encontram-se inscritas cromossomalmente e ambas têm um resíduo de serina no seu centro ativo. As β -lactamases da classe B são designadas de metalo-enzimas e dependem do co-factor zinco³⁵⁻³⁷.

3.2.4 Bombas de Efluxo

As bactérias podem diminuir a concentração intracelular do antimicrobiano por efluxo do antibiótico através de bombas de efluxo, ou seja, o antibiótico consegue entrar na célula e depois é expulso por uma bomba de efluxo²⁰. Desta forma os antibióticos não atingem internamente a concentração mínima inibitória²⁰. Se a incidência deste mecanismo aumentar de tal forma, é de esperar que no futuro os antibióticos venham associados a inibidores destas bombas de efluxo²⁰.

3.3 Transferência Horizontal de Genes e disseminação de bactérias multirresistentes

A Transferência Horizontal de Genes (THG) tem um papel fundamental na disseminação de bactérias resistentes e multirresistentes, pois a plasticidade genómica bacteriana vai permitir a aquisição de novos genes através da sua captação ou transferência, que podem ser transportados em Elementos Genéticos Móveis (EGM) (v.g. plasmídeos, transposões). Esta transferência ocorre através de mecanismos de transformação, transdução e/ou conjugação³⁸.

3.3.1 Transformação

No mecanismo de transformação a bactéria adquire moléculas de DNA livre, que se encontram dispersas no meio ambiente em que se encontram. Este DNA livre pode ser proveniente de bactérias mortas e é um processo que ocorre espontaneamente na natureza²⁰.

Há uma transferência de DNA de uma célula dadora para uma célula recetora. A molécula de DNA após absorção à superfície celular, atravessa a parede celular e a membrana citoplasmática bacteriana. Quando isto acontece diz-se que a célula é competente porque permite a recombinação do DNA exógeno ao seu DNA cromossómico²⁰.

Este processo é recorrente na natureza ocorrendo frequentemente a partir de células bacterianas lisadas²⁰.

3.3.2 Transdução

A transdução é um processo de transferência de material genético de uma célula dadora para uma recetora, mediado por fagos, ou bacteriófagos, assim a informação genética é transferida entre bactérias através de vetores (fagos)²⁰.

Quando um fago desencadeia um ciclo lítico pode originar fagos com DNA bacteriano incorporado no seu genoma. O fago híbrido perde a sua capacidade lítica e quando parasita uma nova célula bacteriana específica incorpora o seu material genético no cromossoma bacteriano. Este mecanismo está ilustrado na Figura 6²⁰.

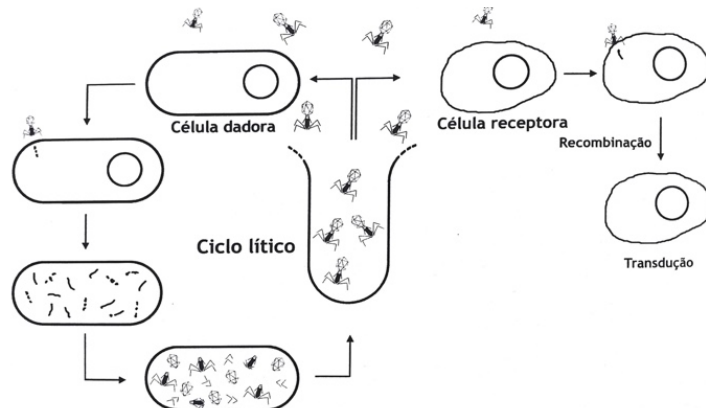


Figura 6 - Transdução²⁰.

Como qualquer porção de cromossoma bacteriano pode ser transferido diz-se que a transdução é generalizada. A incorporação do DNA no cromossoma bacteriano faz-se por recombinação não homóloga, passando a célula recetora a possuir novas características²⁰.

3.3.3 Conjugação

Ocorre a transferência de material genético entre duas células (dadora e recetora) através de contacto físico, caso este contacto seja entre bactéria gram-negativo ocorre a presença de um tubo proteico de conjugação denominado de *pili*, conforme representado na Figura 7²⁰.

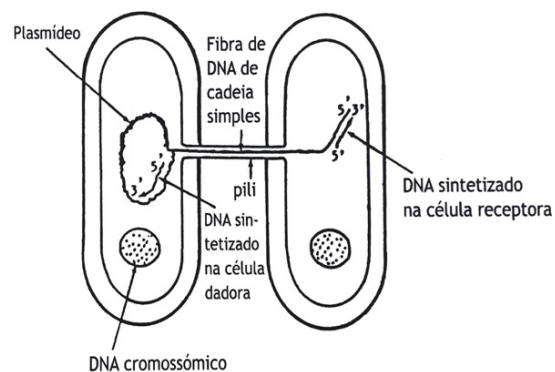


Figura 7 - Conjugação²⁰.

3.4 Impacto na saúde pública mundial

O aumento do número de bactérias resistentes aos antibacterianos apresenta-se assim como um grave problema de saúde pública mundial, uma vez que as moléculas disponíveis deixam de ter eficácia, comprometendo o sucesso da antibioterapia³⁹.

Este aumento de resistência vem acompanhado de um atraso no desenvolvimento de novos antimicrobianos o que poderá culminar numa época já denominada de “pós-antibiótica”³⁹.

Uma grande parte dos antibacterianos são utilizados em ambulatório sendo por isso o farmacêutico comunitário o profissional de saúde ideal para contribuir para a diminuição da resistência aos antimicrobianos, controlando o seu uso e a sua dispensa³⁹.

Um problema mundial são as bactérias do grupo designado por ESKAPE, um conjunto de bactérias definidas pela comunidade científica como preocupantes: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*, em que algumas estirpes possuem elevada resistência às terapêuticas antibacterianas atualmente disponíveis, sendo elas as principais causadoras de infeções nosocomiais em todo o mundo, ou seja, infeções que são adquiridas durante o internamento em hospitais ou clínicas³⁶.

A ineficácia dos antibacterianos é bastante preocupante porque vai levar a um aumento do número de infeções por bactérias MDR, que irá levar a um aumento da mortalidade global. O aparecimento destas estirpes MDR tem vindo a aumentar e tornar-se-á um problema de saúde pública gravíssimo nos anos vindouros⁴⁰.

A transferência horizontal de genes associada à seleção exercida pelo uso intensivo de antibióticos são a causa da situação alarmante que vivemos³¹.

Apesar deste risco quando se pesam os malefícios e os benefícios do uso de antibacterianos chegamos à clara conclusão de que o uso dos mesmos é imprescindível no esquema terapêutico de vários doentes e a única linha a que é possível recorrer. Contudo o seu uso inapropriado traz consequências drásticas e é facilitado pela aquisição dos mesmos sem receita médica, ou por práticas de prescrição incorretas⁴¹.

Acresce ao uso inapropriado em Medicina Humana, o uso massivo destas moléculas em explorações de produção animal, onde a sua utilização chega a ter carácter preventivo para evitar o aparecimento de infeções em animais, que se encontram em explorações intensivas⁴¹.

A OMS declarou a resistência aos antibacterianos como uma das 10 ameaças à saúde pública global sendo que o seu uso excessivo é o principal fator que contribui para este facto¹.

Várias infeções como a pneumonia, tuberculose, gonorreia e salmonelose são cada vez mais difíceis de tratar devido às resistências que os agentes etiológicos destas têm vindo a adquirir, constituindo uma ameaça à medicina humana moderna⁴².

A OMS demonstrou especial preocupação com a aquisição de resistência por parte de algumas estirpes bacterianas como as de *Klebsiella pneumoniae*, que apresentam um perfil de resistência a antibióticos de última linha como os carbapenemos⁴².

3.5 Antibioterapia em Portugal – INFARMED

Através da análise do relatório do INFARMED sobre o consumo de antibióticos em Portugal no ano de 2015 foi possível observar que foram dispensadas 21,25 doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DHD) de antibióticos em meio ambulatorio, sendo que a média europeia se situava em 22,4 DHD, estando Portugal abaixo desse valor. Na Figura 8 evidencia-se a distribuição de DHD pelos vários distritos de Portugal, destacando Coimbra e Lisboa como os distritos com DHD mais elevado⁴³.

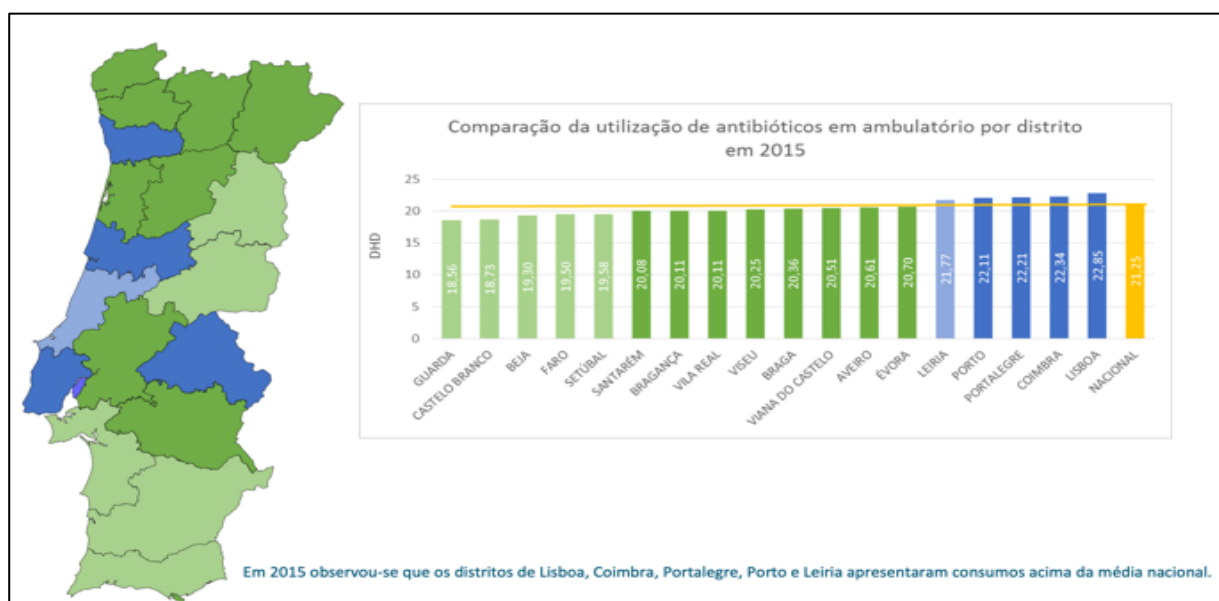


Figura 8 - Uso de antibióticos em Portugal definido em DHD por distrito ⁴³.

Cerca de 80-90% da prescrição de antibióticos é proveniente dos cuidados de Saúde primários e destina-se, principalmente, ao tratamento de doenças, que afetam o trato respiratório. Em Portugal a dispensa de antibióticos em ambulatório representou cerca de 93% do total de antibióticos utilizados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS)⁴³.

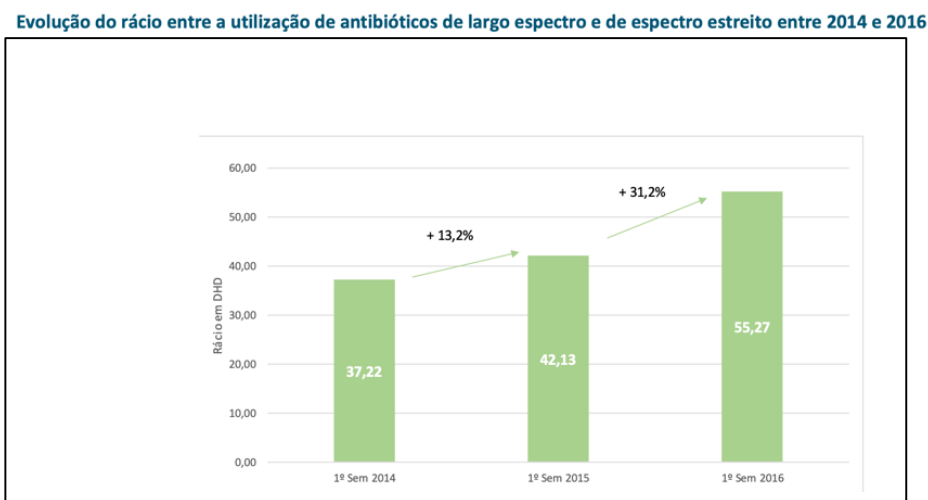


Figura 9 - Rácio da evolução da utilização de antibióticos de largo espectro e espectro estreito em Portugal⁴³.

Uma das formas de medir a qualidade da prescrição de antibióticos em Portugal pode ser avaliada através do rácio entre a utilização de antibióticos de largo espectro e de estreito espectro, como pode observar-se na Figura 9. De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), Portugal apresenta um elevado rácio, ou seja, prescreve demasiados antibióticos de espectro alargado em comparação com outros países europeus⁴³.

Relatou-se que em várias situações de infeção do trato respiratório não seria necessário a utilização de antimicrobianos, uma vez que o sistema imunitário dos doentes era suficiente para resolver estas infeções, reduzindo assim o uso do antimicrobiano. No entanto existem algumas doenças, que necessitam de tratamento com antibióticos, como por exemplo as exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)⁴³.

4. O papel do Farmacêutico comunitário no controlo da resistência bacteriana

4.1 Aconselhamento

O farmacêutico tem um papel fundamental na dispensa de antibióticos porque tanto em contexto hospitalar como em contexto comunitário são os detentores de conhecimento do medicamento, devem também assegurar a utilização segura, racional e eficaz dos agentes antimicrobianos, promovendo a adesão à terapêutica e gerindo as expectativas do doente, informando-o sobre¹²:

- Interações medicamentosas e precauções na toma dos medicamentos;
- Efeitos adversos expectáveis;
- A razão do tratamento e a importância de cumprir a posologia e a duração da terapêutica, rigorosamente;
- As condições de armazenamento dos medicamentos e a importância de entregar os medicamentos que estão fora de prazo, ou antibióticos que sobram para serem devidamente eliminados¹².

De acordo com as orientações da União Europeia para a utilização prudente de agentes antimicrobianos no domínio da saúde humana, o farmacêutico deve:

- Dispensar antibióticos unicamente com receita médica;
- Assegurar que o doente compreende a dosagem e a duração do tratamento de modo a aumentar o sucesso do mesmo;
- Promover a eliminação adequada dos agentes antimicrobianos que sobram;
- Notificar acontecimentos adversos relacionados com agentes antimicrobianos;
- Participar em campanhas de saúde pública locais, regionais ou nacionais que promovam a utilização prudente destes compostos⁴⁴.

4.2 Casos mais comuns em farmácia comunitária

Após a breve exposição que realizei sobre a resistência aos antibacterianos e o problema mundial que esta levanta, bem como o que o farmacêutico pode fazer no sentido de a tentar diminuir, penso que se revela crucial demonstrar com exemplos práticos e com patologias específicas de que forma este é um problema real, que já se encontra nas nossas mãos e com o qual o farmacêutico comunitário tem de saber lidar diariamente, até nos casos mais simples.

4.2.1 Infecções do trato urinário (UTI)

As infeções do trato urinário estão entre as infeções bacterianas mais comuns adquiridas em ambiente hospitalar e na comunidade. A uretra é uma porta de saída da urina no entrando pode também funcionar como porta de entrada para vários microorganismos, incluindo os patogénicos. As bactérias vivem na zona uretral e colonizam essa área, no entanto quando há micção são expulsas não causando infeções. Quanto menor for o comprimento da uretra maior será a probabilidade de haver infeção bacteriana, daí que o género feminino seja

mais predisposto a estas infeções, já que as bactérias podem aproveitar a uretra para chegar à bexiga antes de serem removidas pela micção⁴⁵.

A grande maioria das infeções do trato urinário são devido à colonização do trato geniturinário inferior, que envolve a colonização da área uretral por bactérias uropatogénicas seguido de uma ascensão das mesmas pela uretra. O segundo passo da infeção envolve a adesão das bactérias à mucosa epitelial⁴⁶.

Uma grande parte das infeções urinárias pode ser atribuída a *Escherichia coli* e em específico a *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC), que é altamente especializada na colonização do urotélio⁴⁵.

A bacteriologia das infeções do trato urinário é muito previsível, sendo que a grande maioria das infeções (cerca de 80%) são causadas por bactérias gram-negativo, anaeróbias facultativas e uropatogénicas, como a UPEC⁴⁵.

Uma alternativa à antibioterapia para o tratamento de infeções do trato urinário passa pela utilização de arando vermelho, que tem vindo a ser estudado há várias décadas tendo demonstrado eficácia na prevenção inicial da doença. As bactérias uropatogénicas possuem fimbrias, pequenos apêndices filamentosos, que lhes permitem aderir ao urotélio promovendo a sua colonização e causando consequentemente a infeção. É precisamente neste mecanismo que atua o arando vermelho uma vez que este possui antocianidinas e pro-antocianidinas, que vão inibir especificamente as fimbrias do tipo I e P, potenciando assim o efeito anti-adesão⁴⁶.

Foram realizados vários estudos para averiguar a eficácia dos extratos de arando vermelho, no entanto como não se estuda um composto específico do arando vermelho, mas sim do seu extrato geral, torna-se difícil a extrapolação de resultados. Apesar de não existir consenso nos vários estudos padronizou-se que os principais anti-aderentes são as antocianidinas e pro-antocianidinas. Pensa-se que as pro-antocianidinas são o principal composto ativo que previne a adesão das fimbrias do tipo I e P de *E.coli* na mucosa urogenital.

Algumas metas-análises indicam que há uma redução em 35% na re-infeção ao longo de um ano, mostrando assim o efeito preventivo do extrato de arando vermelho nas cistites recorrentes⁴⁶.

4.3 Ações de sensibilização, divulgação de informação e envolvimento da comunidade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem um forte papel no contributo para o combate à resistência aos antibacterianos e desenhou vários planos de ação que podem ser adaptados à situação de cada país. Deste modo a OMS definiu como os seus principais objetivos:

- Melhorar o conhecimento e a compreensão da resistência aos antimicrobianos através da comunicação pública eficaz, da educação e da formação;
- Reforçar o conhecimento sobre a resistência aos antimicrobianos aumentando a investigação e a vigilância dos casos registados;
- Reduzir a incidência de infeções através da implementação e monitorização de medidas sanitárias, de higiene e de prevenção;
- Otimizar o uso dos agentes antimicrobianos na saúde humana e animal;
- Desenvolver um plano de investimento sustentável, que tenha em conta as necessidades dos diferentes países no desenvolvimento de novas terapêuticas antimicrobianas, vacinas e métodos de diagnóstico²⁸.

Neste contexto a OMS criou vários planos de ação: Plano de Ação Global para as Resistências aos antimicrobianos, Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴⁷; Plano de Ação Global para as Resistências aos antirretrovirais⁴⁸; Plano Europeu de Ação contra as Resistências aos antimicrobianos, União Europeia (UE)³¹; Contribuição da Farmácia Comunitária no combate às Resistências aos antimicrobianos, Grupo Farmacêutico da União Europeia (PGEU)⁴⁹.

Em Portugal, a Direção Geral de Saúde (DGS) criou o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos – PPCIRA, que tem por objetivo reduzir as infeções associadas aos cuidados de saúde e a resistência aos antimicrobianos, através da implementação de práticas baseadas na evidência e na vigilância epidemiológica⁵.

O plano de ação do PPCIRA passa por:

A) Promover o uso racional dos antimicrobianos:

- Não os utilizando quando não são necessários;
- Utilizando os antibióticos de espectro mais estreito sempre que possível e apenas durante o tempo necessário e apenas quando estritamente indicados.

B) Promover boas práticas de prevenção e controlo da infeção:

- Permitindo reduzir a transmissão e a incidência da infeção, reduzindo as situações em que é necessária a prescrição antimicrobiana⁵.

Em relação a esta temática, a OMS e outras entidades, nacionais e internacionais, desenvolveram várias campanhas e materiais de apoio à divulgação destas medidas:

- Normas para higienização das mãos, incluindo o dia 5 de Maio como o dia mundial da higiene das mãos⁶.

- Protocolos de comportamento no caso de gripe⁷.

- Campanhas através de folhetos informativos (DGS): preserve o antibiótico (Figura 10)⁵⁰.

A ordem dos farmacêuticos (OF) e Associação Nacional de Farmácias (ANF) cientes da importância deste tema juntaram-se e realizaram várias campanhas para sensibilização da população destacando:

- Vacinação contra a Gripe nas Farmácias e administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV).



Figura 10 - Folheto informativo 2020 - campanha de prevenção de uso de antibióticos⁵⁰.

As farmácias portuguesas realizaram uma campanha em colaboração com o INFARMED, na qual promoveram a educação para o uso correto do medicamento através de livros ilustrativos destinados a crianças:

- A professora Gram-boia em Lisboa;
- As aventuras do rei Dom Bacilokókos⁸.

Em novembro celebra-se a Semana Mundial dos Antibióticos (iniciativa da OMS) e Dia Europeu dos Antibióticos (iniciativa do Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças) com o objetivo de sensibilizar para a utilização correta dos antibióticos⁵¹.

Este confluir de esforços na tomada de medidas e implementação de ações contribuirá para a utilização responsável e consciente destes compostos.

5. Conclusão

Desde a sua descoberta que os antimicrobianos são reconhecidos como tendo uma elevada importância terapêutica no tratamento de infeções. No entanto, a resistência aos antimicrobianos é uma das principais preocupações da atualidade mundial, em virtude de se observar um aumento do número de infeções associadas a bactérias multirresistentes e, simultaneamente, a estagnação e até diminuição de alternativas terapêuticas eficazes, o que conduz a um retrocesso da medicina moderna, podendo vir a atingir-se uma situação “pos-antibiótica”.

Neste contexto, torna-se uma prioridade tomar medidas para o combate ao problema da resistência aos antimicrobianos, pois este é um problema à escala mundial. Medidas essas que visam não só a prevenção, como o uso racional destes compostos, assim como a promoção de uma educação em saúde dirigida à população em geral e também direcionada a todos os profissionais de saúde, sem ignorar a necessidade urgente de descoberta e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas eficazes.

Os farmacêuticos comunitários são detentores de um conhecimento de excelência sobre o medicamento, portadores de ferramentas capazes de impedir o acesso da população aos antimicrobianos sem prescrição médica, podendo e devendo promover uma utilização segura, racional e contribuindo para a preservação da sua eficácia.

Em virtude do farmacêutico ser um dos profissionais de saúde a quem, mais facilmente, o utente recorre, deve privilegiar na sua missão a educação para saúde, particularmente, visando contrariar a evolução crescente da resistência bacteriana aos antimicrobianos e, conseqüentemente promover a preservação da eficácia dos antimicrobianos.

Referências Bibliográficas

1. Livermore, D. M., Macgowan, A. P. & Wale, M. C. J. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC; 2019. ECDC (2019). doi:10.1136/bmj.317.7159.614.
2. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). *Eur. Comm.* 24 (2017).
3. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. *United Nations* <https://sdgs.un.org/2030agenda> (2015). (Consultado a 17 maio 2021)
4. World Health Organizations. *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>. (Consultado a 17 maio 2021)
5. Direção-Geral da Saúde. PROGRAMA DE PREVENÇÃO E CONTROLO DE INFEÇÕES E DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS. 24 (2017). https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf (Consultado a 17 maio 2021)
6. Direção-Geral da Saúde. Orientação de Boa Prática para a Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. *Circ. Norma n.º 13/DQS/DSD I*, 44 (2010). <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/10/16/higiene-das-maos-nas-unidades-de-saude/> (Consultado a 17 maio 2021)
7. Direção Geral da Saúde. Vacinação contra a gripe. Época 2020/2021. *Norma n.º 016/2020* 1–6 (2020). https://www.sip-spp.pt/media/a43hlgbe/vacina_gripe_2020_2021.pdf (Consultado a 17 maio 2021)
8. ANF. Dia Europeu dos Antibióticos - Livrinhos para as crianças - ANF. *Farmácias Portuguesas* (2017). <https://www.anfonline.pt/SitePages/InternalPage.aspx?lt=13c7c938-7de3-4485-8439-61e83be32228&it=333&sc=6> (Consultado a 12 maio 2021)
9. Farmacêuticos, O. Dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons. Nac. da Qualidade, 3ª edição* **3ª Edição**, 53 (2009).
10. Pita, J. R. & Bell, V. A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos: algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. *Debater a Eur.* (2016).
11. WHO Regional Office for Europe. The role of pharmacist in encouraging prudent use

- of antibiotics and averting antimicrobial resistance: a review of policy and experience. *World Heal. Organ.* **57** (2014).
12. Dellit, T. H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 159–177 (2007).
 13. Mason, T. et al. Knowledge and awareness of the general public and perception of pharmacists about antibiotic resistance. *BMC Public Health* **18**, 1–10 (2018).
 14. Roque, F., Soares, S., Breitenfeld, L., Figueiras, A. & Herdeiro, M. T. Influence of community pharmacists' attitudes on antibiotic dispensing behavior: a cross-sectional study in Portugal. *Clin. Ther.* **37**, 168–177 (2015).
 15. Ordem dos Farmacêuticos. Recomendações da ordem dos farmacêuticos. (2016) <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/recomendacoes-da-ordem-dos-farmaceuticos-para-o-uso-responsavel-do-medicamento/>.(Consultado a 14 março 2021)
 16. Valormed. Valormed - Quem Somos? *Valormed* <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (2021). (Consultado a 15 março 2021)
 17. INRJ. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge - Resistência aos antimicrobianos. <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx> (2021). (Consultado a 15 março 2021)
 18. Bishop, C., Yacoob, Z., Knobloch, M. J. & Safdar, N. Community pharmacy interventions to improve antibiotic stewardship and implications for pharmacy education: A narrative overview. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **15**, 627–631 (2019).
 19. Klepser, M. E., Adams, A. J. & Klepser, D. G. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: leveraging innovative physician-pharmacist collaborations to reduce antibiotic resistance. *Heal. Secur.* **13**, 166–173 (2015).
 20. Sousa, J. C. de. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. (2005).
 21. Ullah, H. & Ali, S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. *Antibact. Agents* (2017) doi:10.5772/intechopen.68695.
 22. Chanda, S. & Rakholiya, K. Combination therapy: Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. *Formatex* 520–529 (2011).
 23. Kapoor, G., Saigal, S. & Elongavan, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics:

- A guide for clinicians. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **33**, 300–305 (2017).
24. Cantón, R., Gijón, D. & Ruiz-Garbajosa, P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr. Opin. Crit. Care* **26**, 433–441 (2020).
 25. WHITE HOUSE. NATIONAL ACTION PLAN - WH. *WHITE HOUSE* (2015) <https://obamawhitehouse.archives.gov/open/partnership/national-action-plans>. (Consultado a 11 março 2021)
 26. Silveira, G. P., Nome, F., Gesser, J. C., Sá, M. M. & Terenzi, H. Recent achievements to combat bacterial resistance. *Quim. Nova* **29**, 844–855 (2006).
 27. Shaban, R., Cruickshank, M., Christiansen, K. & Antimicrobial Resistance Standing Committee. National surveillance and reporting of antimicrobial resistance and antibiotic usage for human health in Australia. *138* (2013).
 28. WHO. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (2020). (Consultado a 18 maio 2021)
 29. Cox, G. & Wright, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 287–292 (2013).
 30. Waglechner, N. & Wright, G. D. Antibiotic resistance: It's bad, but why isn't it worse? *BMC Biol.* **15**, 1–8 (2017).
 31. DGAV. UMA SÓ SAÚDE. <https://www.dgav.pt/acessorapido/conteudo/uma-so-saude/> (2020). (Consultado a 13 março 2021)
 32. C Reygaert, W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* **4**, 482–501 (2018).
 33. ReAct. ReAct - Mutations and Selections. (2021). (Consultado a 16 maio 2021)
 34. Brown, L., Wolf, J. M., Prados-Rosales, R. & Casadevall, A. Through the wall: Extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 620–630 (2015).
 35. Nikaido, H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu. Rev. Biochem.* **78**, 119–146 (2009).
 36. Santajit, S. & Indrawattana, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res. Int.* **2016**, (2016).
 37. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. & Piddock, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 42–51 (2015).

38. Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N. & Jensen, S. O. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **31**, (2018).
39. Gallagher, J. C. et al. Preventing the post-antibiotic era by training future pharmacists as antimicrobial stewards. *Am. J. Pharm. Educ.* **82**, 627–634 (2018).
40. Nazareth, R. et al. Infeção por staphylococcus aureus meticilina-resistente da comunidade em Portugal. *Rev. Port. Pneumol.* **18**, 34–38 (2012).
41. Martins, G. D. S., Mangiavacchi, B. M., Borges, F. V. & Lima, N. B. Uso Indiscriminado De Antibióticos Pela População De São José Do Calçado (Es) E O Perigo Das Superbactérias. *Acta Biomédica Bras.* **6**, 84 (2015).
42. Frost, I., Laxminarayan, R., McKenna, N., Chai, S. & Joshi, J. Antimicrobial resistance and primary health care. *World Heal. Organ.* 3–6 (2018).
43. Silva, A. & Oliveira, R. Antibióticos em Portugal. 26 (2016). <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Antibióticos+Espectro+largo+e+estreito+em+ambulatorio+%282014-2016%29/5817b82c-345c-4e7d-aea8-4b4072937a77> (Consultado a 12 março 2021)
44. EU. Orientações de UE para a utilização prudente de agentes antimicrobianos no domínio da saúde humana. (2017). (Consultado a 15 abril 2021)
45. Foxman, B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* **7**, 653–660 (2010).
46. Guay, D. R. P. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* **69**, 775–807 (2009).
47. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. *Microbe Mag.* **10**, 354–355 (2015).
48. WHO. *Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017-2021: 2018 Progress Report - Hiv Drug Resistance.* (2018). (Consultado a 3 junho 2021)
49. PGEU. PGEU - The voice of pharmacist. <https://www.pgeu.eu> (2021). (Consultado a 3 junho 2021)
50. Infarmed. Campanha europeia sobre a utilização de antibióticos 2020. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/journal_content/56/15786/4104657?tagName=outras-campanhas (2020). (Consultado a 3 junho 2021)
51. DGS. Semana Mundial dos Antibióticos e Dia Europeu dos Antibióticos. [https://www.sns.gov.pt/dia-europeu-do-antibiotico/\(2020\)](https://www.sns.gov.pt/dia-europeu-do-antibiotico/(2020)). (Consultado a 3 junho 2021)