

CLÍNICA FARMACOLÓGICA

ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA, VELHAS QUESTÕES, NOVOS DESAFIOS

ANTIBIOTICS AND BACTERIAL RESISTANCE, OLD ISSUES, NEW CHALLENGES

Margarida Dias . *Médica de Família, Unidade de Atendimento Permanente Adultos Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Micaela S. Monteiro . *Internista, Coordenadora Unidade Funcional Atendimento Permanente Adultos, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Em colaboração com: Dra. Maria Favila Menezes . *Patologista Clínica, Coordenadora Laboratório Patologia Clínica, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

RESUMO

A emergência de bactérias patogénicas resistentes aos antibióticos existe praticamente desde o início da utilização desta classe terapêutica. Ao longo das últimas décadas, a utilização maciça dos antibióticos e outros antimicrobianos veio revolucionar o tratamento de doenças infecciosas, permitindo a melhoria geral da saúde das populações, com uma redução dramática da morbilidade e mortalidade⁽¹⁾. Na actualidade, contudo, assiste-se a um decréscimo da eficácia de drogas outrora muito potentes, com reaparecimento de microrganismos resistentes a todos os fármacos disponíveis, aumentando o risco de regressão à era pré-antibiótica, em que muitas pessoas morriam por infecções não tratáveis.

As estratégias de combate à evolução da resistência bacteriana devem ser centradas nas pessoas, começando ao nível local, por caracterização da utilização dos antibióticos, vigilância epidemiológica da susceptibilidade bacteriana, elaboração de recomendações para boa prática clínica, além da sensibilização da população que utiliza os antibióticos⁽²⁾.

O Hospital Cuf Descobertas é uma instituição privada de saúde de referência na actualidade e presta cuidados a uma população numerosa. A Unidade Funcional de Atendimento Permanente de Adultos (APA) implementou recentemente um conjunto de iniciativas para melhoria da qualidade dos cuidados prestados ao nível da utilização ambulatória de antibióticos que compreenderam: estudo de hábitos de prescrição pelos médicos do APA, monitorização da evolução das resistências bacterianas dos patogénicos urinários mais frequentes, sessão de sensibilização da equipa do serviço, síntese de recomendações para apoio à terapêutica antibiótica empírica, elaboração de brochura de informação aos clientes do APA sobre uso racional de antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana, Antibiótico, Prescrição, Consumo, Susceptibilidade, Recomendações.

ABSTRACT

The emergence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria exist almost since the beginning of the use of this therapeutic class. Over the past decades, the massive use of antibiotics and other antimicrobial agents has revolutionized the treatment of infectious diseases, allowing the general improvement of population health, with a dramatic reduction of morbidity and mortality⁽¹⁾. At present, however, we are witnessing a decline in effectiveness of drugs once very powerful, with reappearance of organisms resistant to all available drugs, increasing the risk of regression to the pre-antibiotic era, when many people were dying from infections not treatable.

Strategies to combat the evolution of bacterial resistance should be focused on people, starting at the local level, by characterizing the use of antibiotics, epidemiological surveillance of bacterial susceptibility, development of recommendations for good clinical practice, besides the awareness of using antibiotics⁽²⁾.

Hospital Cuf Descobertas is a private health and topical reference in providing care to a large population. The Adult Permanent Functional Care Unit (APA) recently implemented a number of initiatives to improve the quality of care at the out-patient use of antibiotics that included: study of prescription habits by physicians of the APA, monitoring the evolution of bacterial resistance the most common urinary pathogens, session awareness of the service team, a synthesis of recommendations to support empirical antibiotic therapy, development of an information brochure to clients of the APA on rational use of antibiotics.

KEY-WORDS: Bacterial resistance, Antibiotics, Prescription, Consumption, Susceptibility, Recommendations.

INTRODUÇÃO

Em 1928, Fleming descobriu o efeito bactericida de um fungo *Penicillium* que havia crescido numa placa de Petri esquecida. Estavam lançadas as bases para a era moderna do tratamento farmacológico das infecções, iniciada em 1936 com a utilização clínica humana de sulfamidas. O tratamento antibiótico começou com a produção de benzilpenicilina em 1941. Nas três décadas seguintes a esperança média de vida da população aumentou oito anos, variação atribuída ao aparecimento dos antibióticos⁽³⁾. Acreditou-se que os programas de vacinação e a generalização de procedimentos de desinfecção, em conjunto com os antibióticos, acabariam definitivamente com a ameaça de epidemias.

Pouco tempo depois do início da aplicação em medicina humana, a utilização dos antibióticos generalizou-se, muito além do tratamento humano e animal. Na veterinária, doses subterapêuticas desses químicos passaram a utilizar-se como promotoras do crescimento animal acelerado. Produtos antissépticos e desinfectantes passaram a estar fortemente presentes na agricultura, indústria e nos lares, contaminando a água e o solo, com prejuízo dos ecossistemas bacterianos.

A ampla eficácia dos antibióticos foi precisamente o fio condutor para o cenário actual; por serem drogas muito eficazes no controlo dos vários microrganismos, foram ao longo do tempo cada vez mais massivamente aplicados. *Wise*⁽⁴⁾ estimou um consumo mundial de antibióticos, entre uso humano e veterinário, de 100000-200000 toneladas/ano.

Apesar da emergência de bactérias resistentes ser um fenómeno natural e decorrente do contacto dos microrganismos com os antibióticos, a rápida evolução verificada acontece na proporção da utilização dessas drogas.

Tal como Charles Darwin previu um século antes do aparecimento dos antibióticos, os organismos adaptam-se para sobreviver e os mais fortes prevalecem. A utilização intensiva exerceu uma pressão selectiva crescente no meio, acelerando o desenvolvimento pelas bactérias de formas de adaptação e resistência aos princípios antibióticos, que são transmitidas vertical e horizontalmente.

O FARDÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Mundialmente existem cada vez mais bactérias resistentes e há cada vez um número maior de estirpes resistentes a múltiplas drogas (particularmente em meio hospitalar), aumentando a morbidade, os custos inerentes às prestações dos cuidados de saúde, bem como as taxas de mortalidade por infecções. Nos Estados Unidos, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC)^(a) estimou que anualmente cerca de 2 milhões de indivíduos adquirem uma infecção enquanto internados, resultando daí 90000 mortes⁽⁵⁾.

O perfil da resistência bacteriana aos antibióticos é muito variável entre as regiões do globo. Nos vários continentes, e à escala dos países, existem também importantes diferenças que continuam a ser expressivas ao nível regional, em locais geograficamente próximos.

· *Reforço dos sistemas de vigilância de resistência bacteriana e de utilização dos antibióticos*

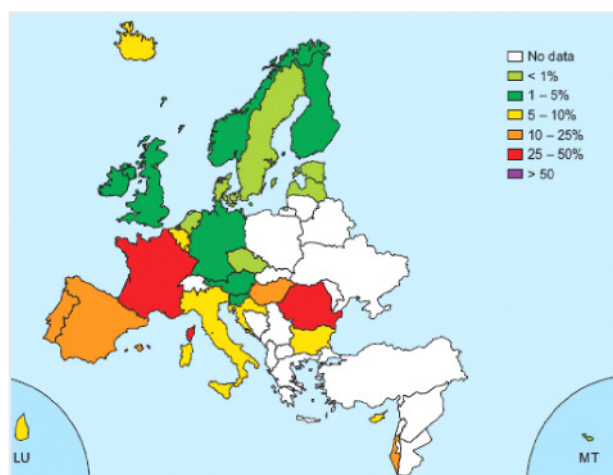
· *Desenvolvimento de normas de controlo e prevenção da infecção*

· *Programas de educação e treino dos profissionais de saúde*

· *Elaboração de recomendações para prescrição racional de antibióticos e monitorização da sua aplicação*

Recomendações da União Europeia para utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana. Adaptado de *Recomendação do Conselho (2002/77/CE)*⁽⁷⁾.

FIG 1



Streptococcus pneumoniae: taxa de estirpes invasivas isoladas duplamente resistentes a penicilina e eritromicina em 2005. Fonte: EARSS⁽⁸⁾.

FIG 2

Desde 2001⁽⁶⁾, a União Europeia publica recomendações que reúnem as medidas estratégicas a adoptar pelos estados membros no combate à resistência bacteriana, enfatizando, entre outras áreas de intervenção: criação de sistemas de vigilância epidemiológica, prevenção da infecção, optimização do uso dos antibióticos, investigação e desenvolvimento de novos fármacos, bem como a necessidade da cooperação internacional.

Por todo o mundo, existem redes de vigilância epidemiológica, que reúnem dados referentes a padrões de susceptibilidade microbiana, sua variação regional e temporal, de forma a orientar as recomendações terapêuticas e a decisão na prática clínica.

Na Europa, o sistema de monitorização da evolução das resistências bacterianas, *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS)^(b), existe desde 1998 e integra actualmente um conjunto de 32 países (entre os quais Portugal). Disponibiliza em tempo real dados, validados, recolhidos a partir de laboratórios públicos hospitalares, nos vários países, sobre a susceptibilidade de sete bactérias relevantes no continente europeu. Permite assim a análise dos padrões de resistência bacteriana ao longo do tempo, entre diferentes regiões e países.

^(a) <http://www.cdc.gov>

^(b) <http://www.rivm.nl/earss/>

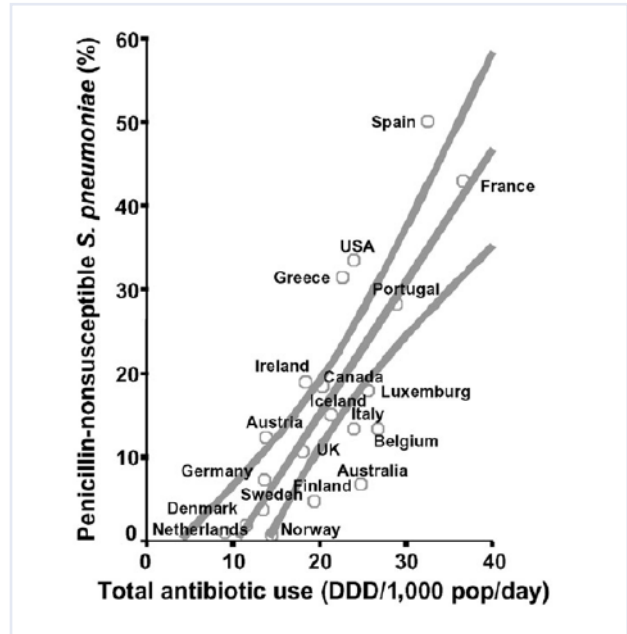
Em Portugal, o *Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge* (INSA)^(c), interligado em redes europeias, efectua a vigilância de alguns patógenos humanos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoea*).

A (MÁ) UTILIZAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

As taxas mais elevadas de resistência bacteriana parecem surgir nos países que consomem mais antibióticos, reforçando a teoria de que o consumo estimula a resistência^(9,10,11,12,13,14). Estimativas da Organização Mundial de Saúde^(d) apontam para que cerca de 50% das prescrições de antibióticos sejam efectivamente desnecessárias⁽¹⁵⁾. Além disso, parece existir uma utilização crescente das gerações de antibióticos mais recentes e um abandono dos antibióticos mais antigos⁽¹²⁾.

Para que se possam desenvolver estratégias de intervenção no combate à resistência microbiana são fundamentais dados sobre o consumo dos antibióticos. Na Europa, existe desde 2001 uma rede internacional (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, ESAC)^(e) de vigilância do consumo de antibióticos, que interliga sistemas ao nível nacional, disponibilizando dados que pretendem ajudar a compreender a emergência da resistência bacteriana e a recomendar as indicações para prescrição de antibióticos em ambulatório e ambiente hospitalar. Portugal é um país-membro.

A utilização médica dos antibióticos é um problema complexo e desde há muito que é alvo de estratégias, visando o seu emprego adequado e o controlo da evolução de estirpes resistentes. A optimização dos padrões de prescrição e a redução da má utilização dos antibióticos são incontornáveis, mas a diversidade dos factores (profissionais, culturais, sociais, económicos...) implicados dificulta o sucesso das medidas teóricas. São necessários estudos de base populacional para

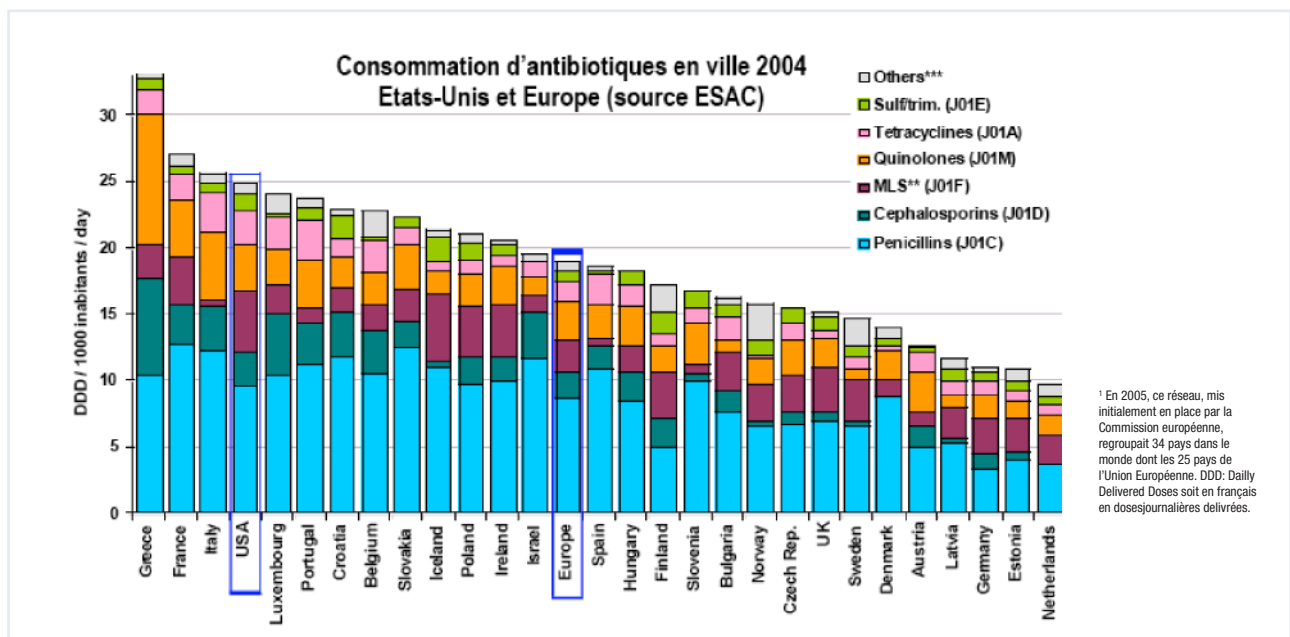


Relação entre o consumo total de ambulatório de antibióticos e a prevalência de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina em 20 países industrializados (intervalo de confiança de 95%, $r=0,75$, $p<0,001$)⁽¹⁰⁾.

FIG 3

avaliação dos factores determinantes e facilitadores da utilização e não utilização dos antibióticos.

Portugal vem desde há anos cotado no *ranking* europeu como um dos primeiros países no consumo de antibióticos, particularmente de antibióticos de amplo espectro. Em 2003 foi o país europeu com maior uso da associação amoxicilina/ácido clavulânico⁽¹²⁾ e está desde há vários anos entre os quatro países que mais consomem quinolonas⁽¹²⁾. Estudos de referência no nosso país⁽¹⁶⁻²⁵⁾, mostram que existe uma tendência para sobreutilizar antibióticos perante as indicações empíricas, particularmente nas infecções do tracto respiratório.



¹ En 2005, ce réseau, mis initialement en place par la Commission européenne, regroupait 34 pays dans le monde dont les 25 pays de l'Union Européenne. DDD: Daily Delivered Doses soit en français en doses journalières délivrées.

Consumo ambulatório de antibióticos na Europa e Estados Unidos em 2004. Fonte: ESAC⁽¹²⁾.

FIG 4

^(c) <http://www.insarj.pt>
^(d) <http://www.who.int>
^(e) <http://www.esac.ua.ac.be>

Dados recentes da Direcção Geral de Saúde^(f) mostram um aumento significativo do consumo de antibióticos em Janeiro de 2007 (por comparação com período homólogo de 2006), com crescimento do consumo de quinolonas, penicilinas+inibidores beta-lactamases e macrólidos (30%, 22% e 22%, respectivamente).

Ciclo de melhoria da qualidade - Intervenção no Atendimento Permanente de Adultos.

Preocupada com a sobreutilização e a escolha inapropriada de antibióticos na prática clínica diária, a equipa médica do Atendimento Permanente de Adultos (APA) do Hospital Cuf Descobertas instituiu medidas de melhoria contínua nesta área. Desenvolveu um programa que engloba três etapas:

I. Caracterizar o problema no serviço através da:

1. Avaliação dos padrões de prescrição através de um questionário anónimo sobre as intenções de prescrição de antibióticos, dirigido a todos os médicos do APA;
2. Confrontação dos resultados do questionário com os padrões de susceptibilidade e resistência das estirpes encontradas nos exames bacteriológicos da população que ocorre ao APA e, na ausência desta informação, com as recomendações nacionais/internacionais existentes.

II. Implementar medidas de correcção através da:

1. Sensibilização dos médicos do APA e da população servida para o problema da utilização desnecessária e inadequada de antibióticos;
2. Elaboração de linhas de orientação para a utilização/prescrição de antibióticos no APA;
3. Implementação de medidas educativas (sessões clínicas, suportes de memória).

III. Avaliar a alteração de hábitos de prescrição através da:

1. Análise das prescrições de acordo com os diagnósticos de alta.

Esta última etapa dará início a um novo ciclo de melhoria.

I. CARACTERIZAR O PROBLEMA NO SERVIÇO

Em Junho de 2007, foi aplicado um inquérito acerca dos hábitos de prescrição empírica de antibióticos por grupos de infecções mais comuns. Após auto-preenchimento anónimo, o questionário foi enviado por e-mail ou entregue em mãos.

Num universo de 39 médicos, registou-se uma elevada taxa de resposta de 87,2% ($n=34$), tendo sido incluídos no estudo 91,2% dos questionários ($n_1=32$), ou seja, apenas os completamente preenchidos. A amostra estudada tinha uma idade média de 41 anos (idade mínima:26; idade máxima:56), com predomínio do sexo feminino (67%) e número médio de anos de licenciatura de 15 (mínimo:3; máximo:27). Dos clínicos participantes, 85% tinham o grau de especialista e mais de metade (55%) eram clínicos gerais/especialistas em Medicina Geral e Familiar.

Relativamente à questão acerca da intenção de utilizar habitualmente antibiótico por grupo de infecções, a maioria referiu não o fazer em princípio, nas infecções das vias respiratórias superiores (faringite/amigdalite, sinusite, otite média aguda: 54,8%) e infecções gastrointestinais (90,3%). Relativamente aos restantes grupos, infecções das vias respiratórias inferiores, urinárias e cutâneas, a maioria dos inquiridos tem inicialmente intenção de usar antibiótico no tratamento inicial (90%, 97% e 90%, respectivamente).

Os resultados do questionário foram **comparados com as recomendações terapêuticas mais actuais existentes**^(17,21,26,27-30,31,32,33-39,40-43,44).

INQUÉRITO SOBRE HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO EMPÍRICA DE ANTIBIÓTICOS NO APA DO HCD

Todos nós, profissionais de saúde, estamos conscientes da existência da resistência bacteriana, da sua disseminação em grande escala, e da relação que esta tem com o uso generalizado de antibióticos. Para reflexão sobre a utilização clínica de antibióticos no serviço de APA do HCD, irá proceder-se a aplicação do questionário em anexo. Sem pretender representar uma avaliação de hábitos individuais, tem como objectivo a reflexão sobre a prática clínica. Pelo efeito, solicito a colaboração de TODOS os elementos da equipa, com devolução do questionário preenchido por e-mail ou mão própria até ao dia 18 de Junho 2007.

As respostas são confidenciais. Obrigada antecipadamente pela vossa colaboração.

Idade: _____ Sexo: _____ Anos licenciatura: _____
Especialidade: _____

Leia atentamente os 5 grupos de perguntas antes de responder.
Elas procuram registar os seus hábitos de prescrição empírica para situações clínicas teóricas em indivíduos adultos sem comorbilidade.

I. Perante uma infecção das vias respiratórias superiores, prescreve habitualmente antibiótico?
 Sim Não

Ia. Quando decide utilizar antibiótico qual a sua 1ª escolha no tratamento de:
 Faringite/Amigdalite Sinusite Otite Média Aguda

II. Perante infecção das vias respiratórias inferiores, prescreve habitualmente antibiótico?
 Sim Não

Ila. Quando decide utilizar antibiótico, qual a sua 1ª escolha no tratamento de:
 Bronquite Aguda Exacerbação de DPOC
 Pneumonia da Comunidade

III. Perante infecção gastrointestinal, prescreve habitualmente antibiótico?
 Sim Não

IIIa. Quando decide usar antibiótico, qual a sua 1ª escolha no tratamento de:
 Gastroenterite Aguda Diarreia do viajante

IV. Perante uma infecção urinária prescreve habitualmente antibiótico?
 Sim Não

IVa. Quando decide usar antibiótico qual a sua 1ª escolha no tratamento de cistite não complicada da mulher jovem:
 Pielonefrite Aguda

V. Perante uma infecção cutânea, prescreve habitualmente antibiótico?
 Sim Não

Va. Quando decide usar antibiótico, qual a sua 1ª escolha no tratamento de uma infecção cutânea?

^(f) <http://www.dgs.pt>

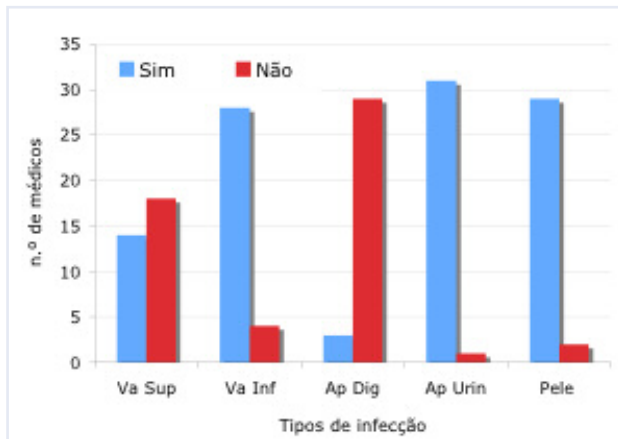


FIG 6 Intenção de usar antibiótico no tratamento por grupo de infecção. APA HCD, Junho 2007.

Avaliando a conformidade das atitudes de prescrição explícitas, com as recomendações nacionais/internacionais, registaram-se, por grupos de infecção, as seguintes concordâncias/discordâncias na prescrição.

Estudos de referência no nosso país⁽¹⁶⁻²⁵⁾, mostram que existe uma tendência para sobreutilizar antibióticos perante as indicações empíricas, particularmente nas infecções do tracto res-

piratório. As estatísticas mais recentes, mostram Portugal com um dos maiores consumos mundiais de beta-lactâmicos de amplo espectro e quinolonas⁽⁴⁵⁾.

Neste estudo, apesar da pequena dimensão da amostra e da falta de relação estabelecida entre intenção de prescrição e prescrição efectiva, parece confirmar-se que estas classes são as preferidas dos médicos como tratamento empírico para os grupos de infecções mais comuns na comunidade (infecções respiratórias e infecções urinárias).

Em geral, para o tratamento das infecções respiratórias, os antibióticos seleccionados têm um espectro de actividade muito superior ao que seria necessário para as bactérias mais frequentes nessas situações.

Na terapêutica das infecções urinárias, à medida que a taxa de resistência ao TMT-SXT aumentou, as fluoroquinolonas tornaram-se numa alternativa atractiva, e passaram a ser a classe mais utilizada para qualquer tipo de infecção urinária⁽⁴⁵⁾, com paralelo aumento das estirpes de *E. coli* resistentes a essa classe de antibióticos^(47,48,49,50).

As quinolonas são inadequadas para a maioria das infecções urinárias não complicadas^(51,52,53,54) em que antibióticos de menor espectro, como é o caso da nitrofurantoína e cefalosporinas de 1ª geração têm um espectro de acção bastante adequado, com taxas de resistência para a *E. coli* urinária, geralmente inferiores às registadas para as quinolonas.

	Antibiótico de 1ª linha mais seleccionado	Recomendações consultadas	Concordância/Discordância
Infecção das Vias Respiratórias Superiores			
Faringite/ Amigdalite	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Penicilina; Amoxicilina	Discordância
Sinusite	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Amoxicilina	Discordância
Otite Média Aguda	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Amoxicilina	Discordância
Infecção das Vias Respiratórias Inferiores			
Bronquite Aguda	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Amoxicilina; Claritromicina; Doxiciclina	Discordância
DPOC exacerbada	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Amoxicilina; Cotrimoxazol; Claritromicina; Doxiciclina	Discordância
Pneumonia da Comunidade	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Amoxicilina/Ác. Clavulânico± Claritromicina; Doxiciclina	Concordância
Infecções Urinárias			
Cistite não complicada da mulher	Ciprofloxacina	Nitrofurantoína; Cotrimoxazol; Amoxicilina/Ac. Clavulânico	Discordância
Pielonefrite Aguda	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina	Concordância
Infecções Gastrointestinais			
	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina; Cotrimoxazol	Concordância
Infecções Pele e Tecidos Moles			
	Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Penicilina; Amoxicilina; Eritromicina; Flucloxacilina; Cefradina	Discordância

FIG 7

Confrontação dos hábitos de prescrição empírica de 1ª linha e recomendações para uso ambulatorio de antibióticos.



FIG 8

Proporção das estirpes isoladas em uroculturas positivas a partir do APA, 2005-2007. (Fonte: Laboratório Patologia Clínica HCD).

O controlo da resistência às quinolonas é necessário e urgente. Estes antibióticos devem ser apenas utilizados em infecções mais graves e em terapêutica de 2ª linha⁽⁵⁵⁾. Como fármacos de 1ª linha, quando a resistência local para o TMP-SXT for elevada (>20%) devem utilizar-se a nitrofurantoína e beta-lactâmicos^(51,55). Relativamente aos beta-lactâmicos, apesar das cefalosporinas de maior espectro terem uma boa actividade nas infecções urinárias, a eficácia da classe é relativamente baixa e a evolução das resistências rápida^(50,56).

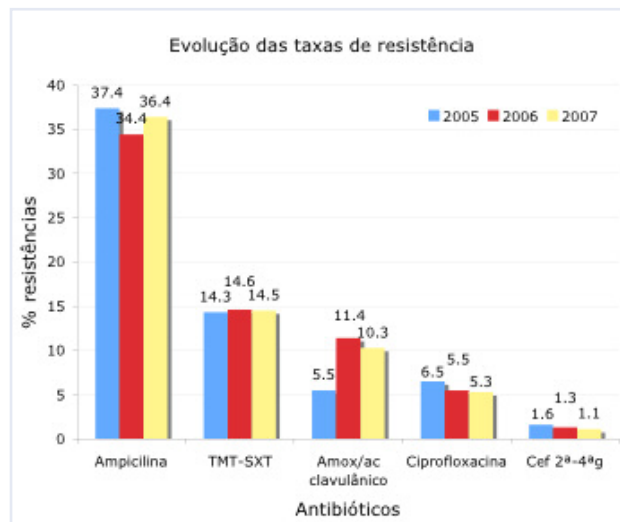
A nitrofurantoína, apesar de ser usada há mais de 50 anos, continua eficaz contra a maioria dos patógenos urinários e há evidência recente que esquemas posológicos mais simples de (100 mg duas vezes, 5 dias), têm a mesma eficácia e tolerância superior ao esquema convencional⁽⁵²⁾.

Nos resultados do questionário, pareceu também haver alguma desadequação entre a escolha do antibiótico e dados de microbiologia. Exemplo disso é a utilização de inibidores de betalactamases (ácido clavulânico) no tratamento da faringoamigdalite, infecção quase sempre provocada por *Streptococcus pyogenes*, que ainda é 100% sensível à penicilina e não tem como mecanismo de resistência antibiótica a produção de betalactamases.

A avaliação permitiu reconhecer que no contexto da prática médica do AP, à semelhança do demonstrado em contextos idênticos, existem hábitos de dispensa de antibióticos a ser modificados.

Ainda na contextualização da realidade local, e, relativamente às infecções do tracto urinário foi possível, em colaboração com o Serviço de *Microbiologia* do HCD, fazer um levantamento dos padrões de susceptibilidade e resistência das estirpes encontradas nos exames microbiológicos da população que ocorre ao APA.

Foram analisados os resultados das uroculturas pedidas perante suspeita clínica de infecção urinária no APA de 1 de Abril de 2005 a 31 de Outubro de 2007. Foram gerados 7650 pedidos de urocultura, que representaram cerca de 90% do total de exames laboratoriais pedidos pelo APA. A proporção de testes positivos foi de 25%.



Evolução das taxas de resistência das estirpes de *E. coli* urinárias isoladas do APA do HCD de 2005-2007, para os vários antibióticos testados.

FIG 9

Entre as estirpes mais isoladas, a *Escherichia coli*, o *Proteus mirabilis*, o *Staphylococcus saprophyticus* e a *Klebsiella pneumoniae* constituíram 91.5% do total.

Relativamente aos resultados dos testes de susceptibilidade, para a bactéria mais frequente, a *E. coli* ($n=1692$, 80,4% do total das estirpes isoladas), a ampicilina (logo, a amoxicilina) foi o antibiótico com maior taxa de resistência. Para o TMT-SXT e associação amoxicilina/ácido clavulânico, os níveis de resistência encontrados foram intermédios. A ciprofloxacina também registou uma prevalência preocupante de estirpes resistentes (5,3% em 2007).

A avaliação conduzida permitiu identificar as taxas de resistência local para a *Escherichia coli* urinária da comunidade. Além disso, teve a vantagem de fornecer dados para apoio à selecção empírica do antibiótico de 1ª linha, uma vez que na maioria das situações não existe informação bacteriológica do patógeno em questão e respectivo padrão de susceptibilidade antimicrobiana.

A ampicilina (o mesmo que dizer, a amoxicilina isolada) tem uma elevada taxa de resistência, logo deve ser abandonada como terapêutica empírica de 1ª linha (na ausência de teste de susceptibilidade), inclusivé na grávida.

A associação amoxicilina/ácido clavulânico e o TMT-SXT, no contexto da população servida pelo HCD, ainda podem ser recomendados como terapêutica de 1ª linha para a *E. coli*, com taxa de resistência <20%⁽⁵¹⁾.

Apesar de a sensibilidade à nitrofurantoína não ser actualmente testada, parece ser uma terapêutica de 1ª linha tão cómoda e eficaz quanto o TMT-SXT⁽⁵²⁾, e foi proposta a sua inclusão futura nos testes de susceptibilidade antibiótica feitos aos patógenos urinários.

Por fim, e de salientar a existência na amostra de bactérias da comunidade resistentes a antibióticos de uso hospitalar exclusivo, o que reforça a facilidade da propagação das resistências.

Os perfis microbianos de sensibilidade/resistência aos antibióticos têm um carácter dinâmico e devem ser objecto de avaliação periódica de forma a poder haver uma adaptação das

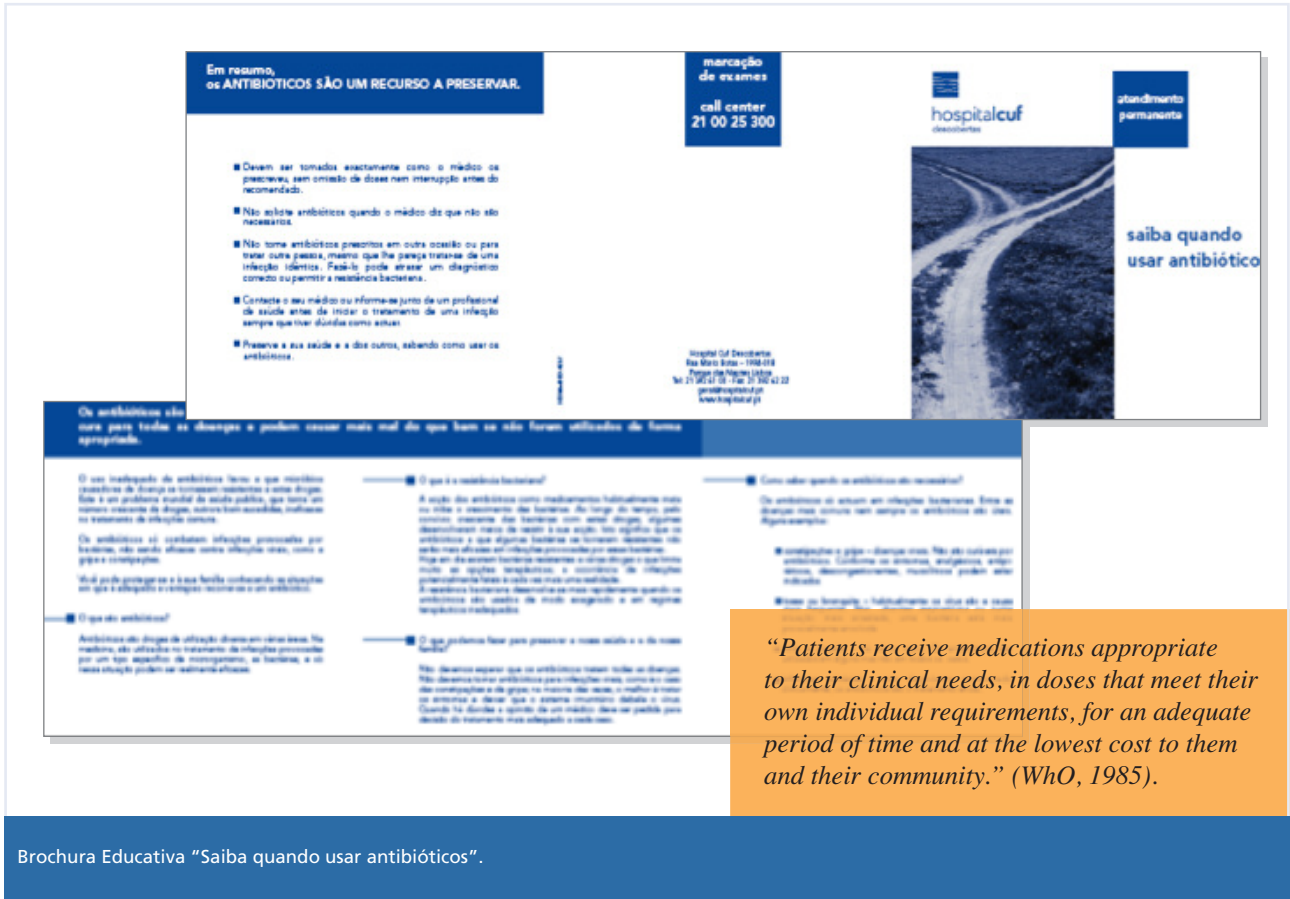


FIG 10

recomendações de prescrição segundo as características da flora prevalente em cada altura. Assim foi acordado, com o Serviço de Patologia Clínica do HCD, uma análise semestral dos resultados gerados. Não passou por despercebido a elevada taxa de resultados negativos das uroculturas pedidas no APA. Esta deve-se a uma ausência de critérios uniformes para a sua colheita. Encontra-se em curso a elaboração de um protocolo que define as indicações clínicas para a solicitação deste exame complementar de diagnóstico.

II. IMPLEMENTAR MEDIDAS DE CORRECÇÃO

Os médicos do HCD, e do APA em particular, foram convidados, em Junho de 2007, a participar na sessão clínica “Infeções da Comunidade. Antibioterapia Empírica” que visava **sensibilizar os clínicos** para o problema da sobreutilização e a escolha inapropriada de antibióticos na sua prática clínica diária. Foram **confrontados com os resultados do inquérito** descrito e as **recomendações publicadas**, tal como os resultados da análise dos **padrões de susceptibilidade e resistência das estirpes** encontradas nos exames microbiológicos, nomeadamente as uroculturas, da população que ocorre ao APA.

Conscientes da importância da **sensibilização e educação dos próprios doentes**, parceiros incontornáveis no combate ao desenvolvimento das resistências antimicrobianas, o grupo de trabalho decidiu elaborar a brochura “Saiba quando usar antibióticos”.

O público em geral, sem a informação necessária sobre os riscos da utilização dos antibióticos e das indicações para a sua utilização incorre mais facilmente no insucesso terapêutico⁽⁵⁷⁾.

O acesso fácil a antibióticos proporciona a automedicação. Esta é uma das vertentes do problema da resistência antimicrobiana. Além de poderem ser desnecessários, neste tipo de utilização, os antibióticos são frequentemente consumidos em doses inadequadas e interrompidos precocemente.

A percepção que os prescritores têm das expectativas e exigências dos doentes é também bastante influenciadora dos hábitos de prescrição médica, sendo por vezes levados a dispensarem antibióticos na ausência de indicação clínica precisa.

A não adesão dos doentes aos tratamentos propostos é também frequente. Os doentes esquecem-se de tomar os medicamentos e interrompem-nos quando se sentem melhores. Estes comportamentos, recorrentes entre a população, criam condições para que os microrganismos se adaptem em vez de serem eliminados.

Existe evidência de que quando as intervenções de educação envolvem simultaneamente os doentes e os profissionais são melhor sucedidas do que quando se dirigem separadamente a cada um desses grupos⁽⁵⁸⁾. As campanhas educacionais dirigidas à comunidade, concebidas de acordo com o contexto cultural e as demais características da comunidade a que se destinam, podem permitir, que a seu tempo, comportamentos se alterem⁽⁵⁹⁾ e que a utilização racional de antibióticos passe a ser a norma.

Os hábitos de prescrição devem orientar-se pela melhor evidência científica disponível adaptada às circunstâncias individuais, sendo os antibióticos apenas utilizados quando se espera benefício clínico, com espectro de acção, dose e duração de tratamento adequados à gravidade da doença⁽⁶⁰⁾.

- *Falta de conhecimento: diagnósticos diferenciais, doenças infecciosas, microbiologia, susceptibilidade aos antibióticos*
- *Acesso a informação actualizada e aplicação de guidelines*
- *Logística de apoio ao diagnóstico apropriado*
- *Receio de pior evolução/Incerteza diagnóstica/Pressão exercida pelos doentes/falta de oportunidade para seguimento da evolução clínica*
- *Incentivos e sedução pela Indústria Farmacêutica*
- *Concorrência entre médicos, “The last, the best”*
- *Contexto da prática médica, rural vs. urbana, solitária vs. equipa*

FIG 11

Factores que influenciam a prescrição de antibióticos.

As *guidelines* clínicas constituem uma posição sistematizada e são desenvolvidas para apoiar os médicos na tomada de decisão terapêutica mais apropriada para situações clínicas específicas. Estas orientações baseadas na melhor evidência científica são incontornáveis na promoção de uma utilização adequada dos medicamentos. Para maior eficácia, devem ser desenvolvidas em colaboração com aqueles a quem se destinam (atendendo a situações clínicas prevalentes e às características dos prescritores), apresentadas no contexto da prática, de leitura fácil e com possibilidade de monitorização da sua aplicação bem como de revisão regular das recomendações⁽⁵⁷⁾.

Ao contrário da maioria dos países europeus, Portugal não dispõe ao momento de recomendações gerais para uma utilização racional de antibióticos em ambulatório, discriminando normas de boa prática médica. Noutros países, as recomendações existentes destinam-se aos cuidados ambulatoriais e/ou hospitalares e são da responsabilidade governamental e/ou de instituições privadas.

Para colmatar a falta de orientações nacionais sintetizadas, foi feita uma revisão das recomendações na Europa e no continente americano publicadas nos últimos cinco anos. As orientações reunidas foram discutidas pela equipa médica do APA, médicos de Otorrinolaringologia, Urologia, Coordenadora do Laboratório de Patologia Clínica e Farmácia do HCD, bem como pelo responsável, no hospital, pelo Programa de Controlo da Infecção Hospitalar.

Da discussão foi compilado um conjunto de recomendações para apoio à prescrição individual, disponíveis em formato de bolso para os médicos envolvidos. Anualmente serão revistas com as necessárias adaptações estando em estudo a forma de monitorizar a sua aplicação.



EM RESUMO

A crença de que o problema da resistência bacteriana seja ultrapassado com a descoberta de novas drogas é para muitos, mais prática do que a concepção de intervenções para conter a sua evolução.

A utilização adequada dos antibióticos tem importância crucial para a manutenção da saúde da população e para um uso eficiente dos recursos dos sistemas de prestadores de cuidados de saúde. A utilização racional dos antibióticos é relevante para os doentes, profissionais de saúde, decisores políticos, bem como para a indústria farmacêutica.

A qualidade dos cuidados de saúde prestados à população pressupõe um trabalho estruturado de análise e identificação de indicadores de processo e resultado, com o objectivo de melhorar *outcomes*.

Num futuro breve, contamos com a possibilidade de uma aplicação informática, que permita a prescrição electrónica e relacione as prescrições feitas (princípio activo, posologia e duração terapêutica) e os diagnósticos por doente saído do atendimento permanente. O mesmo *software* terá associado o conjunto de recomendações para terapêutica antibiótica de 1ª linha conforme o diagnóstico de alta, para lembrar ao clínico as várias alternativas.

A articulação com o laboratório de Patologia Clínica do HCD será aperfeiçoada no sentido de monitorizar a evolução da resistência de patógenos urinários integrando variáveis do hospedeiro. Serão igualmente desenvolvidas acções de sensibilização para a utilização de testes rápidos de diagnóstico para o apoio à decisão clínica, no sentido de poupar a dispensa de antibióticos em situações de causa não bacteriana.

No plano da formação médica contínua, serão desenvolvidas actividades entre a equipa para motivar os profissionais a hábitos de prescrição adequados. Na educação da comunidade, irão ser utilizados meios adicionais para difusão de orientações sobre prevenção da infecção e utilização adequada dos antibióticos.

Para já, os dados resultantes das iniciativas descritas foram o ponto inicial da recolha de informação num projecto, que todos os dias se amplifica e aperfeiçoa, de linhas orientadoras para uma melhor utilização dos antibióticos no contexto da prática clínica, visando uma gestão mais criteriosa desse recurso e o controlo da evolução da resistência bacteriana.

INFECÇÕES TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

	Comentários	AB 1ª Linha	Dose	Duração
FARINGITE AMIGDALITE	A presença de 3/4 glóbulos de Centor (febre, exudatos amigdalinos purulentos, adenopatia cervical anterior dorosa, ausência de tosse) pode indicar vantagem em AB (A). Quanto mais sinais não há, possível acudir ou alinhar à presença de Streptococos, pedir teste rápido de antígenos (Pia direct)-80%NS, 90%.			
Vírus	1ª Linha	Penicilina G benzilílica	1200000 U IM dose única	1 dia
S pyogenes (5-15%)		Amoxicilina	500 mg bic-qd1gd	7-10 d
Se alergia a penicilina		Eritromicina	250 mg qid- 500 mg bid	
OTITE MÉDIA AGUDA	Início súbito e agudo de sinais inflamatórios de OIM. Ineficácia dos 1ºs medicamentos são medidas sintomáticas de 1ª linha (A). Os AB não reduzem a dor nas primeiras 24h, o risco de recadas ou de surdez (A).			
Pneumococos (10%) H. influenzae (2%) M. catarrhalis (1%) Vírus	1ª Linha	Amoxicilina	600- 1 g tid	5 d
	2ª Linha	Amoxi/ Ac clav	500/125 mg tid	
		Cefuroxima	250-500 mg bid	
	Se alergia a penicilina	Clarithromicina	500 mg bid	
		Azitronecina	500 mg od	3 d
RINOSINUSITE AGUDA	85% resolve sem AB (A+). Reservar AB para situações mais graves (B+) ou mais arrastadas (>10 dias). Para os outros, o tratamento sintomático é a 1ª medida.			
Vírus (6%) S pneumoniae H. influenzae M. Catarrhalis	1ª Linha	Amoxicilina (A-) Doxiciclina Clarithromazol	500 mg bid 200mg inicio 100mg od 800/160 mg bid	7 d
	2ª Linha	Amoxi/ Ac clav	500/125 mg tid	
		Cefuroxima axetil	500 mg bid	
	Se alergia a penicilina	Clarithromicina	250-500 mg bid	3d
		Azitronecina	500mg od	

INFECÇÕES TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR

	Comentários	AB 1ª Linha	Dose	Duração
BRONQUITE AGUDA	Nos indivíduos saudáveis, os AB têm benefícios marginais (A-). O tipo de secreções não indica a causa. Terapia sintomática é importante (B2 agonistas, CE salinares).			
Vírus (80%) B. pertussis Chlamydia Mycoplasma	1ª Linha	Azitronecina	500 mg od	3d
		Clarithromicina	500 mg bid	5d
		Doxiciclina	200 1ª/ta-100 mg od	
EXACERBAÇÃO AGUDA DPOC	Os AB são mais necessários se há aumento da dispnéia e aumento do volume ou purulento da expectoração habituais (B+)			
Vírus (30%) Bac 30-50%: H. influenzae Pneumococos Moraxella	1ª Linha	Amoxicilina Clarithromazol	500- 1 g tid 800/160 mg bid	5 d
		Doxiciclina	200- 100 od	
		Clarithromicina	500 mg bid	
	2ª Linha	Amoxi/ Ac clav	500/125 mg tid	
PNEUMONIA DA COMUNIDADE (T. Ambulatório)	Iniciar AB do imediato (B). Se ausência de resposta clínica em 48h, considerar internamento ; adicionar claritromicina de 1ª linha para cobrir Mycoplasma (para <65A). Em doentes graves procurar fatores de risco para Legionella e S aureus (D).			
S pneumoniae (30%) Mycoplasma Chlamydia Legionella	1ª Linha	Amoxi/ Ac clav ± Clarithromicina	500/125 mg bid ± 500mg bid	7d
	2ª Linha / se alergia penicilina	Levofloxacina	500mg od	

INFECÇÕES TRATO URINÁRIO

	Comentários	AB 1ª Linha	Dose	Duração
ITU NÃO COMPLICADA (9 jove)	USAR TIRA TESTE PARA EXCLUIR ITU. TESTES COM NITRITOS E LEUCÓCITOS NEGATIVOS TÊM VALOR PREDITIVO NEGATIVO DE 96%. Há menos recadas com Cotrimoxazol que com cefalosporinas. A E.coli mais frequentemente na comunidade está a aumentar, logo deve-se evitar urocultura sempre que o tratamento falha. Essas E.coli são habitualmente sensíveis à nitrofurantina.			
E.Coli (80%)		Cotrimoxazol (B+) /se Res. local <20% Nitrofurantina Ceftriaxona Amoxiclav	160/800 mg bid 50-100 mg qid 1g bid 500/125 mg bid	3 d (B+) 3-7 d 3-7d 3-7d
	2ª linha - depende de TSA... (Norfloxacina 400 mg bid, ciprofloxacina 250 bid, 3d)			
ITU na Gestante e no Homem, (8 dias ou se unodepré da)	Colher urocultura.			
	1ª Linha	Nitrofurantina ou Cotrimoxazol (CPT)	50-100 mg qid 160/800 mg bid	7 d
	2ª linha	Ceftriaxona ou Amoxi/ Ac clav	1 g bid 500 mg bid	
PIELONEFRITE AGUDA	Fazer Urocultura. 7 dias de Ciprofloxacina é equivalente a 14 dias de cotrimoxazol (B-). Ausência de melhoria clínica em 24h indica internamento			
Gram- Enterococos, S aureus		Ciprofloxacina Amoxi/ Ac clav TMP-SXT (se sensível)	500 mg bid 500/125 mg bid 160/800 mg bid	7 d (A-) 14 d 14 d

INFECÇÕES UROLÓGICAS

	Comentários	AB 1ª Linha	Dose	Duração
URETRITE -Gonocócica -Não gonocócica (Ureaplasma, Mycoplasma, Chlamydia, Trichomonas, VHS)	É fundamental simultaneamente tratar o parceiro sexual e recomendar o uso de preservativo.	Ceftriaxona / Ciprofloxacina / Norfloxacina + Azitromicina	250mg im 250mg po 800MG po 1g po	1 d
PROSTATITE AGUDA BACTERIANA	Semiologia de infeção urinária (disúria, polaciúria, urgência)+ prostite (algia pélvica, perineo, pénis, rectal)+bacteriemia (febre, calafrios, mialgias, artralgias) Sedimento urinário com leucócitos e piócitos. Análisis de soro.	Ciprofloxacina Norfloxacina Ciprofloxacina Cotrimoxazol	200 mg bid 400mg bid 500 mg bid 200 mg bid	28 d

INFECÇÕES PELE E TEDIOS MOLES

	COMENTÁRIOS	AB 1ª Linha	DOSE	DURAÇÃO
ERISIPÉLA CELULITE	O tratamento tópico e sistémico permitem resultados sobrepotíveis (A+). Reservar terapêutica tóxica para lesões escaras.			
Streptococcus grupo A Staphylococcus aureus	1ª Linha	Amoxicilina Ceftriaxona Flucloxacilina	1 g tid 500mg qid 500mg qid-1g bid	7- 10d
	2ªLinha	Amoxi/ Ac clav	500/125 mg qid	
		Ceftriaxona Ciprofloxacina	1 g im od 750mg 12/12h	
	Se alergia penicilina	Eritromicina Clindamicina	250- 500 mg qid 150-300mg qid	
ÚLCERA DA PERNA flore polimicrobiana	O AB não aumenta a cicatrização (A+). Cultura e AB indicados quando há sinais inflamatórios locais, exsudado purulento, deterioração da úlcera ou febre.	Amoxi/ Ac clav	500mg qid-875mg bid	7 dias, reavaliação
MORDEDURA ANIMAL HUMANA	Desinfecção. Risco de Tétano. PROFILAXIA .FERIDA PERFURANTE, FACE, EXTREMIDADES, TENDÕES, IMUNODEPRIMIDOS, ESPLÊNICOMIZADOS, IDOSOS, DIABÉTICOS. NA MORDEDURA HUMANA. VERIFICAR RISCO VHS, FAZER PROFILAXIA AS.			
	ANIMAL-HUMANA	Amoxi/ Ac clav (B-)	500mg bi-675 mg bid	3-5 d (profilaxia)
	2ªLinha	Mefloxicazol + Doxiciclina	200-400 mg bid + 100 mg od	7-10d (tratamento)

INFECÇÕES TRATO DIGESTIVO

	Comentários	AB 1ª Linha	Dose	Duração
GASTROENTERITE Vírus Campylobacter Salmonella spp Shigella spp	Verificar hx de viagem, hospitalização, toma de ab, alimentação. Reposição hídrica é essencial. Antibióticos não são habitualmente necessários pois só encurtam a diarreia em 1 a 2 dias e contribuem para RB (B+). Usar ab apenas quando há mau estado geral. Na suspeita de intoxicação alimentar ou C. difficile pedir coprocultura.			
		Cotrimoxazol	160/800 mg bid	3d
DIARREIA DO VIAJANTE Vírus E Coli ET Salmonella spp Shigella spp	Limitar a prescrição de ab para viagem a tomar se houver doença a situações de viagem para destinos remotos ou a pessoas em que um quadro de diarreia possa ser grave (ciprofloxacina 500mg- 1 dose), Loperamida 4mg início e depois 2mg após cada dejeção (máx 16mg/24h).			
	Doença moderada (2-6de/jdia) grave (>6de/jdia)	Ciprofloxacina	500 mg bid	3 d
		Cotrimoxazol	800/160 mg bid	

Grav de Evidência

A+ Boa revisão sistemática /recorte de estudos
A+ = estudos de qualidade, não combinados
B+ = estudos prospetivos
B- = estudos retrospectivos
C Opinião anterior de experts
D Opinião informal, outra informação

Síntese de recomendações para terapêutica antibiótica empírica adoptadas pelo APA do HCD. Adaptado, com revisão actualizada, de *Guidelines da Health Protection Agency*⁽⁹⁾, Reino Unido⁽⁵¹⁾.

⁽⁹⁾ <http://www.hpa.org.uk>

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO, 2001. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Acesso em 24.11.2007.
2. Antibióticos e o meio ambiente. O feitico contra o feiticeiro?
3. http://www.arsnorte.min-saude.pt/downloads/Apresenta%C3%A7%C3%A3o%20Carlos%20Afonso%20ANTIB_AMB.pdf. Acesso em 25.11.2007.
4. Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. *J. Antimicrob. Chemother*, Apr 2002; 49: 585 - 586.
5. Klevens, Edwards, Richards *et al.* Burden of Healthcare- Associated Infections in the United States, 2002. *Pub Rep* 2007;122:160-6.
6. Comunicação da Comissão relativa a uma estratégia de luta contra a resistência antimicrobiana. Comissão das Comunidades Europeias, Bruxelas, 2001.
7. Werner G, Bronzwaer. Ensuring prudent use of antimicrobials in human medicine in the European Union, 2002. *Euro Surveill* 2007; 12(1).
8. EARSS Management Team, EARSS Annual Report 2005. Bilthoven; October, 2006.
9. Goossens. Causal link confirmed between antibiotic use and resistance. *Lancet* 2007;369:442-3,482-90.
10. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic Selection Pressure and Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004 Mar,10(3).
11. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
12. ESAC: outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob. Chemother* 2006;58(2):401-7.
13. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
14. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
15. WHO. Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspectives on Medicines No.10, Geneva, April 2005.
16. Branco MJ *et al.* Usos, abusos, maus usos e alguns abusos na utilização dos antibióticos; notas sobre...ONSA2001;p(9):1-4.
17. Caldeira L *et al.* Prescrição de antibióticos para infecções do tracto respiratório em Portugal continental. *Rev-port-clin-geral* 2004; 20(4):417-418.
18. Campanha antibióticos: use-os de forma adequada. www.anti-bioticos.com.pt. Acesso 19.09.2007.
19. Badura R. Resistência aos antibióticos em Portugal: o que é que se conhece? *Rev-Fac-Med-Lisboa* 2003; 8-série3(5),291-3.
20. Falcão F. O aumento da prevalência de estirpes resistentes e o consumo de antibióticos em meio hospitalr. *Rev-Epidemiol* 2001, 4(1):25.
21. Falcão J *et al.* Prescrição de anti-bacterianos em clínica geral: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. *Rev-port-clin-geral* 2003; 19(4):315-329.
22. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:347-82.
23. Moura E, Monteiro T. Uso e abuso de antibióticos na amigdalite. *Nascer e Crescer* 2000;9(4):324-27.
24. Palma R. Prescrição de antibióticos (AB) no serviço de atendimento complementar. *Rev-port-clin-geral* 2002;18(1):35-52.
25. Teixeira F. Consumo de antibióticos em Portugal comparativamente à União Europeia. *Inform-Terap* 2001;9(3):23-24. Bisno A *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:113-25.
26. Standing Medical Advisory Committee Sub-Group on Antimicrobial Resistance 1998. The Path of Least Resistance. EARSS annual report 2006. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20AR%202006%20final_tcm61-44176.pdf. Acesso 31.05.2007.
27. Carvalho F *et al.* Análise dos agentes etiológicos da Pielonefrite Aguda e sua sensibilidade aos antimicrobianos. *Acta-pediatr-port* 2000;31(5):359-62.
28. CDC. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MWR Rep.* 2007 Apr; 13;56(14).
29. Cooper RJ *et al.* Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Arch Intern Med* 2001;134(6):509-17.
30. Cordeiro M. Olhares sobre as infecções pneumocócicas...Infecções pneumocócicas em Portugal- algumas considerações. *Bol-Onsa* 2001;4(12):4.
31. EARSS Annual Report 2005. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005_tcm61-34899.pdf. Acesso 02.06.2007.
32. ESAC.ESAC II Interim Report February 2004-January 2006. Belgium; 2006.
33. Hooton T, Stuart L. Antimicrobial Resistance: A plan of action for community practice. *Am-Fam-Phys* 2001;63(6):1087-1096.
34. Judicious use of antibiotic. Oregon Department of Human Services, Oregon, 2006.
35. Kumar S, Little P, Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ*2003;326:138-143.
36. Leibovici L *et al.* How do you choose antibiotic treatment? *BMJ*1999;318:1614-8.
37. Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ*2005;331:301-302.
38. Lopes G. Patologia infecciosa ORL na comunidade: perguntas frequentes. *Rev-Port-Clin-Geral* 2005;21:401-15.
39. MacDougall C, Guglielmo BJ *et al.* Antimicrobial drug prescribing for pneumonia in ambulatory. *Dis.*2005;11:380-4.
40. Melo-Cristino J *et al.* Susceptibilidade aos antimicrobianos de *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, de infecções respiratórias adquiridas na comunidade. *Acta-med-port*; 14(5-6):459-468.
41. Melo-Cristino J, Serrano N. Estudo Viriato: Atualização de dados de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias responsáveis por infecções respiratórias adquiridas na comunidade em Portugal em 2001 e 2002. *Rev-Port-Pneumol* 2003;9(4):293-310.
42. Mettler J *et al.* Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases* 2007;7(21).

43. Miranda J. Infecções virais das vias aéreas superiores. Rev-Port-Clin-Geral 2005;21:391-9.
44. Sherrie L *et al.* Impact of Hospital Formulaire on Fluoroquinolone Prescribing in Emergency Departments. The American Journal of Managed Care 2007;13(5):241-8.
45. Estatística do Medicamento, INFARMED, 2002.
46. Kallen A, Welch G, Sirovich B. Current Antibiotic Therapy for Isolated Urinary Tract Infections in Women. Arch Intern Med. 2006;166:635-639.
47. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. Infec Dis Clin North Am 2003;17(2):243-259.
48. Bolon M, Wright S, Gold H, Carmeli Y. The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* may be lower than previously report. Antimicrobial Agents Chemother 2004;48(6):1934-1940.
49. Goettsch W, Van Pelt W, Nagelkerke *et al.* Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000;46(2):223-228.
50. Nicolle L, Anderson P, Conly L *et al.* Uncomplicated urinary tract infection in women: current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. Can Fam Physician 2006;52:612-618.
51. HPA. Management of Infection guidance for Primary Care for Consultation and Local Adaptation. Reviewed December 2006. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/primary_care_guidance/Antibiotic_guide.pdf Acesso em 1 Junho 2007.
52. Gupta K, Hooton TM *et al.* Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med Nov 12, 2007;167(20):2207-12.
53. McIsaac W, Moineddin M, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. Arch Intern Med Nov 12 2007;167(20):2201-6.
54. Resistência a antimicrobianos em *E. coli*. Bol-INSA 2000;2(2):4.
55. Hooton T, Besser R, Foxman B, Fritsche T, Nicolle L. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin Infect Dis 2004;39(1):75-80.
56. Hooton T, Scholes D, Gupta K, Stapleton A *et al.* Amoxicillin-clavunate vs. ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005;293(8):949-55.
57. WHO. Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines No.5, September 2002, Geneva.
58. Gonzales R, Steiner J, Lum A, Barrett P. Decreasing Antibiotic Use in Ambulatory Practice. Impact of a Multidimensional Intervention on the Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis in Adults. JAMA. 1999;281:1512-1519.
59. Goossens H *et al.* National campaigns to improve antibiotic use. European Journal of Clinical Pharmacology 2006;62:373-80.
60. The Interdepartmental Steering Group on Resistance to Antibiotics and other Antimicrobial Agents Clinical Prescribing Subgroup 2001. Optimizing the clinical use of antimicrobials: Report and recommendations for further work. <http://www.dh.gov.uk/assets/Root/04/06/56/22/04065622.pdf>. Acesso 02.06.2007.

