

Fernando André Carrilha Figueiredo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): uma emergência mundial” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge da Silva, da Dra. Cristina Isabel Carvalho Pessoa Coelho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Março 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fernando André Carrilha Figueiredo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): uma emergência mundial” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge da Silva, da Dra. Cristina Isabel Carvalho Pessoa Coelho apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Março 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Fernando André Carrilha Figueiredo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011167020, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): uma emergência mundial” 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, 16 de março de 2017.

AGRADECIMENTOS

A realização desta monografia e relatório de estágio em farmácia comunitária não teria sido possível sem a colaboração e boa vontade daqueles a que me refiro. A todos quero dirigir os meus sinceros agradecimentos.

Em particular, quero agradecer aos que me apoiaram de perto com o seu estímulo e dedicação.

À professora Doutora Gabriela Jorge da Silva, um agradecimento muito especial por toda a motivação, incentivo e apoio que me prestou.

À Dra. Cristina Coelho, que tão amavelmente me orientou, pela receptividade e prestabilidade com que me ajudou.

A toda a equipa da Farmácia Albino Pais pela simpatia e humanidade com que me ouviram e ajudaram.

A toda a minha família, em especial, aos meus pais, Olga e Elias, aos meus irmãos, Bruno e Sérgio, que tanto me ajudaram para que o meu sonho pudesse ser concretizado.

Aos meus amigos que tão incansavelmente estiveram presentes quando mais precisei.

E, por último, mas não menos importante, quero deixar um agradecimento especial à minha namorada, Marta, pela paciência, dedicação, estímulo e esforço para que a realização deste trabalho fosse possível. Um muito obrigado.

A todos os demais...

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DT – Diretora Técnica

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Farmacêutico adjunto

FAP – Farmácia Albino Pais

FC – Farmácia Comunitária

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBP – *Penicillin Binding Protein* (proteínas de ligação à penicilina)

RAMs – Reações adversas aos medicamentos

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

SWOT – *Strengths* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças)

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	9
PARTE I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	11
NOTA INTRODUTÓRIA	12
1. ANÁLISE SWOT	13
1.1. FORÇAS.....	14
1.2. FRAQUEZAS.....	20
1.3. OPORTUNIDADES.....	22
1.4. AMEAÇAS	24
2. CASOS PRÁTICOS	29
2.1. CASO 1	29
2.2. CASO 2.....	30
PARTE II - <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases (KPCs): uma emergência mundial	31
RESUMO	32
ABSTRACT	33
NOTA INTRODUTÓRIA	34
1. ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS	36
2. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS	41
2.1. ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE.....	42
2.2. ALTERAÇÃO DO LOCAL DE AÇÃO	43
2.3. BOMBAS DE EFLUXO	43
2.4. MECANISMO ENZIMÁTICO.....	44
3. CARBAPENEMASES	45
3.1. CLASSIFICAÇÃO	45
3.1.1. Carbapenemases classe A.....	46
3.1.2. Carbapenemases classe B.....	46
3.1.3. Carbapenemases classe D	46
4. <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASES (KPCs)	48
5. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASES (KPCs)	50
5.1. CONTINENTE AMERICANO.....	51
5.2. ÁSIA.....	53
5.3. OCEÂNIA E ÁFRICA	53
5.4. EUROPA	53

6. NOVOS DESAFIOS	58
CONCLUSÃO	60
BIBLIOGRAFIA	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação do anel β -lactâmico presente em todo o grupo.	36
Figura 2: Mecanismo de ligação entre ácidos N-acetilmurâmico.....	38
Figura 3: Mecanismo de ação dos β -lactâmicos. A: Inibição da formação da parede celular; B: Ativação de endolisinas	39
Figura 4: Esquema da entrada dos antibióticos em bactérias Gram negativo e Gram positivo respectivamente	40
Figura 5: Representação dos mecanismos de resistência bacteriana.....	41
Figura 6: Antibióticos afetados pelos mecanismos de resistência bacteriana	42
Figura 7: Modo de ação das serino- β -lactamases (A) e das metalo- β -lactamases (B).	44
Figura 8: Estudo de suscetibilidade de fármacos antibacterianos por difusão de disco para <i>K. pneumoniae</i> carbapenemases-2 (KPC-2).....	49
Figura 9: Distribuição geográfica de bactérias produtoras de KPCs (2014).....	51
Figura 10: Estados dos EUA em que foram identificados casos de enterobactérias KPC positivos até janeiro de 2017	52
Figura 11: Distribuição geográfica de enterobactérias produtoras de KPC em 38 países europeus em 2015.....	54

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Tabela resumo da análise SWOT	13
Tabela 2: Classes, subclasses e estrutura química base dos antibióticos β -lactâmicos	37
Tabela 3: Concentração mínima inibitória de carbapenemos para enterobactérias que produzem diferentes tipos de carbapenemas	48
Tabela 4: Comparação de estágios epidemiológicos de enterobactérias produtoras de KPCs em 38 países europeus	55
Tabela 5: Descrição da escala epidemiológica.....	55

INTRODUÇÃO

No âmbito do estágio que se encontra inserido no 5º ano do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), foi proposta a elaboração de um relatório sob a forma de análise SWOT (forças [*Strengths*], fraquezas [*Weaknesses*], oportunidades [*Opportunities*] e ameaças [*Threats*]) referentes às atividades e conhecimentos adquiridos durante o estágio e de uma monografia enquadrada no âmbito do preceituado Ato Farmacêutico conforme o artigo 75º do Decreto-Lei nº131/2015, de 4 de setembro de 2015.

Deste modo, o presente documento é constituído por duas partes (I e II) respeitantes ao relatório de estágio em farmácia comunitária (FC) e monografia, respetivamente.

Numa primeira parte, com a análise SWOT pretende-se efetuar uma análise crítica e reflexiva das atividades e conhecimentos adquiridos de forma a perceber a importância da realização do estágio final para a formação de farmacêuticos.

Numa segunda parte, para a redação da monografia tornou-se pertinente refletir sobre uma temática que, apesar de bastante conhecida, apresenta uma necessidade de análise reflexiva constante, por forma a que possam surgir novas perspetivas evolutivas e adaptativas face às dificuldades emergentes. Com isto, será então apresentada a monografia com o título “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): uma emergência mundial”, ou seja, uma análise da situação global. Esta abordagem da resistência bacteriana devida a carbapenemases do tipo KPC tem como principal objetivo alertar para a necessidade de adotar políticas de contenção e prevenção ao nível mundial de multirresistências associadas a bactérias, com foco na resistência devida a enzimas do tipo KPC. Para isso, é demonstrada a situação de disseminação destas enzimas, sendo sugeridas algumas opções governamentais, também estas dedicadas aos profissionais de saúde para a prevenção e controlo da propagação de bactérias multirresistentes.

Primeiramente, manifestou-se relevante apresentar uma explanação da problemática da resistência a antibióticos e os mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos (um dos grupos de antibióticos mais utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Seguidamente irão ser abordadas as KPCs que correspondem às carbapenemases mais disseminadas (Glasner *et. al.*, 2013) realizando-se um estudo epidemiológico global, sendo de seguida expostos os desafios atuais para a prevenção e controlo de estirpes produtoras de carbapenemases.

Finalizando o documento, a conclusão compreende uma reflexão mais pessoal acerca do papel dos profissionais de saúde tendo em conta o atual panorama e a análise do cumprimento dos objetivos aqui delineados apresentando sugestões e recomendações para trabalhos futuros.

PARTE I

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

NOTA INTRODUTÓRIA

A farmácia comunitária (FC) é, nos dias de hoje, uma referência em assistência de saúde devido à facilidade de acesso que dispõe a toda a população e pela capacidade de resposta à maioria das necessidades de quem a procura.

A diferenciação técnica e científica dos profissionais de saúde que aqui exercem a sua profissão permite que os serviços prestados sejam de qualidade. O farmacêutico tem a responsabilidade de promover a saúde e o bem-estar dos utentes devendo prontificar-se a esclarecer todas as dúvidas que lhe sejam colocadas.

Desta forma, a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos cinco anos no curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e a necessidade de formação constante acerca de novos produtos a entrar no mercado, tornam-se imprescindíveis para a prestação de um serviço de qualidade.

Este estágio, orientado pela Dra. Cristina Coelho, na Farmácia Albino Pais (FAP), sendo o primeiro contacto com a realidade da prática farmacêutica, tem como principal objetivo a preparação técnico-científica em ambulatório, bem como a capacidade de gestão económica e de recursos humanos de uma farmácia comunitária.

Assim sendo, apresenta-se um relatório sob a forma de uma análise SWOT, onde é pretendida uma análise crítico-reflexiva do ambiente interno (forças e fraquezas) e externo (oportunidades e ameaças).

A realização deste estágio na FAP é de extrema importância por se tratar do primeiro contacto com a realidade no âmbito da prática farmacêutica.

I. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise usada em diversas áreas. Esta foi criada entre as décadas de 1960 e 1970 por Albert Humphrey (TAYLOR, 2016). No entanto, há quem diga que esta ferramenta é usada há bastante mais tempo justificando-se com o conselho de SUNTZU (500 a.C.) “*Concentre-se nos pontos fortes, reconheça as fraquezas, agarre as oportunidades e proteja-se contra as ameaças*”.

O termo SWOT corresponde ao acrónimo de **S**trengths (forças), **W**eaknesses (fraquezas), **O**pportunities (oportunidades) e **T**hreats (ameaças) e consiste na avaliação do ambiente interno (aquilo que pode ser controlado por nós) e externo (o que não depende de nós) (TAYLOR, 2016).

A tabela I apresenta a compilação de todas as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças da análise SWOT que irão ser desenvolvidos posteriormente.

Tabela I: Tabela resumo da análise SWOT.

CARACTERÍSTICAS INTERNAS										
Pontos Positivo	<table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Forças</u></th> <th><u>Fraquezas</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • História, localização e caracterização • Recursos humanos • Formações de laboratórios e da farmácia • Gestão de stocks • Aconselhamento farmacêutico • Vendas cruzadas • Parâmetros bioquímicos • Preparações extemporâneas • Artigos ortopédicos </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Creditação para a administração de injetáveis • Dermocosmética • Higiene Oral • Serviços de permanência </td> </tr> <tr> <th><u>Oportunidades</u></th> <th><u>Ameaças</u></th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Revisão da medicação • Gestão de laboratórios de genéricos • Épocas do ano • Puericultura </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Receitas eletrónicas • Medicamentos manipulados • Terapêuticas solares • Farmacovigilância • Produtos esgotados • Gestão de Fornecedores • Uma nova mentalidade • Situação económica </td> </tr> </tbody> </table>	<u>Forças</u>	<u>Fraquezas</u>	<ul style="list-style-type: none"> • História, localização e caracterização • Recursos humanos • Formações de laboratórios e da farmácia • Gestão de stocks • Aconselhamento farmacêutico • Vendas cruzadas • Parâmetros bioquímicos • Preparações extemporâneas • Artigos ortopédicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Creditação para a administração de injetáveis • Dermocosmética • Higiene Oral • Serviços de permanência 	<u>Oportunidades</u>	<u>Ameaças</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão da medicação • Gestão de laboratórios de genéricos • Épocas do ano • Puericultura 	<ul style="list-style-type: none"> • Receitas eletrónicas • Medicamentos manipulados • Terapêuticas solares • Farmacovigilância • Produtos esgotados • Gestão de Fornecedores • Uma nova mentalidade • Situação económica 	Pontos Negativos
	<u>Forças</u>	<u>Fraquezas</u>								
	<ul style="list-style-type: none"> • História, localização e caracterização • Recursos humanos • Formações de laboratórios e da farmácia • Gestão de stocks • Aconselhamento farmacêutico • Vendas cruzadas • Parâmetros bioquímicos • Preparações extemporâneas • Artigos ortopédicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Creditação para a administração de injetáveis • Dermocosmética • Higiene Oral • Serviços de permanência 								
	<u>Oportunidades</u>	<u>Ameaças</u>								
<ul style="list-style-type: none"> • Revisão da medicação • Gestão de laboratórios de genéricos • Épocas do ano • Puericultura 	<ul style="list-style-type: none"> • Receitas eletrónicas • Medicamentos manipulados • Terapêuticas solares • Farmacovigilância • Produtos esgotados • Gestão de Fornecedores • Uma nova mentalidade • Situação económica 									
CARACTERÍSTICAS EXTERNAS										

I.1. FORÇAS

História, localização e caracterização

A FAP encontra-se nas suas novas instalações há aproximadamente seis anos, num espaço amplo, moderno e acessível a todos os utentes (crianças, idosos, portadores de deficiência).

Está localizada na avenida João XXIII, uma das principais avenidas da vila de Nelas, muito próxima do Centro de Saúde.

As novas instalações, beneficiando de um espaço maior e mais amplo, permitem uma melhor estratégia de *marketing* e um acesso facilitado aos produtos por parte dos utentes.

Na zona de atendimento, ainda que não acessível ao público, encontram-se expostos alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), podendo serem prestados os aconselhamentos adequados para o seu uso mais eficientemente e impedir a banalização deste tipo de medicação. Na área de acesso público, encontram-se expostos em diferentes secções os produtos de cosmética, puericultura, ortopedia, podologia, higiene oral, dietéticos e adelgaçantes. Ainda nesta área, encontra-se exposto em pequenas gôndolas artigos com desconto e *kits* promocionais.

Para além dos quatro balcões de atendimento centrais, existem ainda três dedicados ao atendimento de pessoas com dificuldades de motricidade.

Devido aos pontos referidos, ao elevado número diário de utentes e às diversas áreas farmacêuticas (cosmética, puericultura, ortopedia, podologia, higiene oral e dietética) a que esta farmácia dá resposta tornou-se um ponto preponderante no desenvolvimento de oportunidades de aprendizagem e ganho de autonomia e confiança enquanto futuro farmacêutico.

Recursos humanos

Sendo a FC o local onde há bastante proximidade com o utente, os profissionais de saúde que aqui exercem a sua profissão devem ter a capacidade de dar resposta às diversas situações com as quais se deparam no dia a dia, devendo garantir o acesso à medicação necessária e o aconselhamento relativo ao seu uso. A FAP, de forma a ter um utente satisfeito com os serviços prestados, conta com a dedicação e empenho de todos os profissionais de saúde que constituem a equipa de trabalho.

Constituição da equipa da farmácia:

- Diretora técnica (DT): Dr^a. Cristina Coelho.
- Farmacêutico adjunto (FA): Dr. Marcelo Ferreira.

- Farmacêutico: Dr. João Paulo Cerdeira.
- Farmacêutica: Dr^a. Marta Santos.
- Farmacêutica: Dr^a. Filipa Marques.
- Técnica de farmácia: Fátima Loureiro.
- Técnica de farmácia: Elisa Sales.
- Técnica de farmácia: Paula Oliveira.
- Técnica de farmácia: Madalena Albuquerque.
- Técnica de farmácia: Paula Lopes.

Esta farmácia apresenta uma equipa onde impera a cooperação de todos os profissionais, desde o trabalho de *backoffice* até ao contato direto com o utente. Foi esta a ideia que foi transmitida desde o primeiro dia de estágio na farmácia e que permitiu um excelente rendimento de aprendizagem.

Toda a equipa mantém uma boa disposição que é transmissível quer para o utente quer para os seus membros recém-chegados. A capacidade de organização, distribuição de tarefas, vontade de cooperação na aprendizagem dos novos elementos e alunos, são aspetos louváveis de uma equipa jovem que tem como principal objetivo a procura da excelência no trabalho realizado.

Para além dos profissionais de farmácia, esta conta ainda com a cooperação de outros profissionais especializados em nutrição, podologia, mesoterapia, medicina japonesa e optometria, que prestaram apoio, demonstrando disponibilidade para ajudar e esclarecer dúvidas.

É com este empenho por parte de todos que destaco a oportunidade e a mais-valia desta Farmácia enquanto campo de formação de alunos, estimulando a aprendizagem e o desenvolvimento quer de competências técnicas quer científicas.

Formações de laboratórios e da farmácia

Um dos pontos fortes do estágio na FAP foi a oportunidade dada para formações na área de cosmética, uma área que se torna cada vez mais importante nos dias de hoje devido à crescente preocupação com os cuidados da pele e beleza tanto feminina como masculina.

Desta forma, foi possível consolidar conceitos adquiridos ao longo do curso e aprender a aplicá-los nas diversas situações que foram surgindo ao longo do estágio. Para além da consolidação de conhecimentos, estas formações em cosmética permitiram dar a conhecer algumas das diversas soluções que existem no mercado, tornando-se num desafio diário o esclarecimento de dúvidas relativas a esta área.

Houve também oportunidade de ter outras formações continuadas, promovidas pelo FA, nas mais diversas áreas, que contribuíram para a consolidação dos conhecimentos já adquiridos por forma a melhorar o aconselhamento ao utente.

Uma formação dirigida pela Boiron acerca de homeopatia revelou-se de grande utilidade por permitir prestar um melhor aconselhamento e indicação destes produtos aos utentes. Numa fase inicial, existira alguma dificuldade em aconselhar este tipo de produtos, no entanto após a respetiva formação fora possível adquirir os conhecimentos necessários que se tornaram úteis no atendimento ao público.

Gestão de stocks

A qualidade do serviço de atendimento está diretamente relacionada com um excelente trabalho de *backoffice* de forma a assegurar o bom funcionamento da FC. A definição de *stock* mínimo e máximo de todos os produtos é uma das tarefas mais importantes na gestão de uma farmácia, pois deve ser garantida a presença dos produtos na farmácia no momento da sua procura por parte do utente. Isto só é possível se for feito um estudo das vendas dos produtos.

A título de exemplo, imaginando que um determinado artigo tem uma média de procura diária igual a 5, na FAP é determinado o *stock* mínimo desse produto para 3 dias (ou seja, 15 unidades) e o *stock* máximo para 15 dias (ou seja, 75 unidades). Desta forma, é possível garantir a disponibilidade desse mesmo produto para aviamento, isto porque, quando o *stock* mínimo é atingido é possível encomendá-lo sem imprevistos. Por outro lado, no caso de estar esgotado num armazenista há tempo para pedir a outro antes de o número de embalagens ser nulo. O *stock* máximo é feito com base nas datas de receção do resumo de faturação (a cada 15 ou 30 dias).

Na FAP a aquisição dos produtos é feita por encomendas diretas, diárias e instantâneas.

Realizam-se encomendas a dois fornecedores, o que permite a chegada das mesmas em horários distintos e, por isso, torna-se vantajoso para quando se realizam encomendas instantâneas por telefone habitualmente a pedido do utente. Este tipo de encomenda é também bastante importante para o pedido de produtos que se encontram sob rateio pelos armazenistas, pois permite a aquisição de produtos que através da encomenda diária via *modem* não seria possível.

Estes processos tornam assim disponíveis à população medicamentos não usuais e/ou esgotados na FAP, o que é bastante vantajoso para os utentes.

As encomendas diárias são realizadas pelos profissionais responsáveis por essa tarefa que se baseiam na proposta de encomenda que o sistema operativo origina com base no

stock mínimo já definido para cada produto, sendo estas sempre revistas com base na evolução das vendas dos últimos três meses.

Também as encomendas diretas são importantes para a obtenção de maiores margens de lucro na venda dos artigos uma vez que são compradas grandes quantidades, permitindo uma redução do preço de custo e preços de venda ao público mais competitivos. Estas compras pela FAP são bastante usuais uma vez que podem ser realizadas compras para todo o grupo de quatro farmácias no qual a FAP está inserida.

Cada encomenda é acompanhada de duas vias de fatura (original e duplicado) que são utilizadas para questões de contabilidade da farmácia e receção das encomendas, respetivamente.

Durante a receção das encomendas é importante verificar o preço de venda ao público, o preço de venda à farmácia, a quantidade de cada produto, o prazo de validade e os descontos (quando é o caso).

Posteriormente, após a sua receção, é necessário o armazenamento nos devidos locais de acordo com as regras de organização da FAP. Para uma fácil e rápida procura dos medicamentos, estes encontram-se guardados por ordem alfabética nos diferentes locais dependendo do tipo de forma farmacêutica. Esta é uma tarefa que permite saber onde se encontram os produtos no momento do atendimento, reconhecendo-se as marcas, as dosagens e a aparência das embalagens.

Todas estas tarefas acima descritas são de extrema importância para uma boa gestão de *stocks* e para um atendimento mais eficiente.

A realização de inventários, as devoluções realizadas a fornecedores por variados motivos e o controlo das validades realizado mensalmente, contribuem para uma boa gestão.

A gestão de *stocks* foi também uma tarefa de grande relevância durante o período de estágio uma vez que permitira conhecer e relacionar as marcas dos medicamentos com a sua denominação comum internacional, sendo durante uma fase inicial uma das principais tarefas, sendo a mais desempenhada, contribuindo para desenvolver e aprofundar conhecimentos sobre os produtos mais vendidos por forma a estar apto e ter segurança, confiança e os conhecimentos necessários para o atendimento ao público.

Todas estas tarefas desempenhadas durante o estágio contribuíram para a formação profissional, evidenciando-se a importância de uma boa gestão de *stocks* quer ao nível organizacional quer económico.

Aconselhamento farmacêutico

De acordo com o artigo 74º e 75º da lei 173/2015, o farmacêutico enquanto profissional de saúde, exerce a sua profissão livremente com inteira autonomia técnica, científica e deontológica, sendo que o ato farmacêutico é de exclusiva competência e responsabilidade do farmacêutico.

Durante o atendimento ao utente, o processo de aconselhamento caracteriza-se pelo reconhecimento técnico e científico do farmacêutico, tendo este a possibilidade de implementar medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas a um utente que apresente uma patologia definida como de caráter não grave. A terapêutica poderá ser alicerçada na dispensa de MNSRM desde que a eficiência da terapêutica implementada seja garantida para o correto desfecho, não devendo em circunstância alguma, ultrapassar as competências do farmacêutico.

Durante o período de estágio algumas destas situações corresponderam a um dos pontos mais fortes desta formação prática. Numa fase inicial, as intervenções executadas eram acompanhadas pelo FA, e discutidas posteriormente com ele e restante equipa, de forma a que a capacidade de intervenção durante o atendimento ao público fosse sempre eficiente.

Sem dúvida que o aconselhamento farmacêutico foi das tarefas mais desafiadoras por requerer um conhecimento alargado de farmacologia e dos produtos disponíveis na farmácia, para além da necessidade de uma boa relação utente-farmacêutico e médico-farmacêutico.

Desta forma foi possível relembrar e testar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação no MICEF.

Vendas cruzadas

O método das vendas cruzadas é uma metodologia que cada vez mais é utilizada nas FC, pois para além de melhorar a terapêutica instituída conduz a um aumento dos rendimentos da farmácia. Este é um método que consiste na venda de vários produtos ao mesmo utente desde que estes demonstrem ser vantajosos para a terapêutica quando associados.

Durante o estágio houve a oportunidade de ver e aplicar este conceito sendo bastante comum o aconselhamento de suplementos à base de vitamina C e equinácea em pessoas que pediam aconselhamento e suplementos para prevenir e/ou melhorar de uma constipação. Desta forma, para além de ser satisfeito o pedido do utente, é aconselhado um suplemento para reforço do sistema imunitário que permite benefícios imediatos, trabalhando-se na área da prevenção, esta que deve ser uma das bandeiras da profissão farmacêutica.

Parâmetros bioquímicos

A prestação de cuidados farmacêuticos pela FAP é uma prática bastante regular tendo sido melhorada já no final do ano de 2016 com a aquisição de um novo aparelho medidor dos parâmetros bioquímicos que permite uma maior segurança para o farmacêutico que executa a tarefa. Isto deve-se ao facto de a possibilidade de contacto com o sangue ficar bastante mais reduzida e conferir uma maior comodidade para o utente, devido ao resultado ser obtido mais rapidamente sendo necessária uma quantidade mínima de sangue para serem feitas as medições. Este aparelho, *Cobas b101*, permite a medição da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e a avaliação completa do perfil lipídico do utente através da leitura de um disco onde é colocada uma pequena amostra de sangue.

Na medição destes parâmetros é comum a realização da medição da tensão arterial para que a avaliação seja melhorada.

Na FAP é, também, realizada a medição de INR (razão normalizada internacional) em doentes que tomam anticoagulantes orais como por exemplo o Varfine[®], para avaliar a tendência de coagulação do sangue.

Esta prática realizara-se com frequência, permitindo o aperfeiçoamento técnico e o desenvolvimento de competências específicas na realização destes testes, possibilitando uma melhor perceção da importância do diálogo com o utente de forma a serem prestados os aconselhamentos mais adequados a cada situação. Tal facto, apresenta-se demonstrado no primeiro ponto da secção dos casos práticos.

Preparações extemporâneas

Um dos aspetos mais positivos de terem sido realizados turnos em horários mais noturnos foi o facto de permitir um contacto mais avultado com este tipo de preparações, isto porque estas surgiam muito mais vezes durante essas horas.

A reconstituição deste tipo de preparações é uma prática que apesar de bastante simples requer bastante cuidado por parte de quem as prepara. É necessário colocar a quantidade de água destilada indicada e verificar a preparação de forma a obter uma suspensão homogénea, ausente de grumos.

Depois da preparação ser feita devem ser dadas as informações relativas ao seu uso e conservação. O evidenciar das informações de que a suspensão deve ser guardada no frio e que o frasco deve ser bem agitado antes da toma é bastante importantes pelo facto deste tipo de produtos terem uma estabilidade reduzida e serem suscetíveis a degradação e contaminação.

Artigos ortopédicos

A FAP é uma farmácia de referência, na zona de Nelas, no que remete para o aconselhamento e venda de artigos ligados à ortopedia, como diferentes tipos de cintas, meias de compressão, sapatos ortopédicos, entre outros.

Esta é uma das áreas com necessidade de investimento, contudo, com as formações conduzidas pelo FA e vários debates sobre a temática, tornou-se bastante enriquecedor, levando ao desenvolvimento de conhecimentos sobre uma panóplia de equipamentos e artigos do foro ortopédico, muito devido à procura de conselhos por parte dos utentes sobre os mais diversos artigos.

1.2. FRAQUEZAS

Creditação para a administração de injetáveis

Ao abrigo da portaria nº1429/2007 de 2 de novembro, a administração de medicamentos e vacinas que não estão incluídas no plano nacional de saúde podem ser realizadas em FC por farmacêuticos com formação aprovada pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), sendo da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico da FC.

Durante o mês de janeiro de 2016, juntamente com o quinto ano do MICE, surgiu a oportunidade de participar numa formação teórica e prática do processo de administração de injetáveis. Esta foi uma formação que permitiu consolidar alguns conceitos teóricos e a aplicação prática dos diferentes tipos de administração. Todavia, esta formação revelou-se incompleta. Apesar ser fornecido conhecimento nesta área e de teoricamente ser possível realizá-la, não é permitido fazê-lo por falta de creditação desta formação pela OF. Contudo, poderá ser melhorada num futuro próximo por forma a garantir uma ferramenta útil para os alunos do MICE a iniciar estágio em FC.

A prestação destes serviços na FAP é uma prática habitual, mas não podendo proceder à administração destes injetáveis, acabou por limitar em parte esta formação enquanto farmacêutico em FC, sendo esta prática realizada pelos farmacêuticos da FAP creditados para tal.

Depois do contato com a realidade farmacêutica em FC seria importante procurar incluir a validação de uma formação destas, de forma a que no futuro, os alunos do MICE quando contactarem com esta realidade não sejam limitados por estas questões, revelando-se uma mais valia para a sua aprendizagem enquanto futuros farmacêuticos.

Dermocosmética

São várias e complexas as diferentes linhas de dermocosmética que existem na FAP. Devido ao facto da formação no MICF ter sido mais direccionada para fornecer bases acerca da composição dos tipos de produtos cosméticos e a procura deste tipo de produtos por parte dos utentes ser bastante menor do que em outros tempos, fora procurado o aprofundamento dos conhecimentos nesta área com base em explicações pela farmacêutica responsável, permitindo esclarecer algumas dúvidas e ajudar a conhecer melhor este complexo mundo. Contudo, apesar da preparação, há ainda a necessidade de mais prática de forma a melhorar o aconselhamento deste tipo de produtos, sendo um ponto fraco a ser melhorado futuramente com mais formações na área.

Higiene Oral

A área da higiene oral é uma das áreas cada vez mais em queda nas FC devido à competição com as parafarmácias e em especial com os supermercados que tornam o processo de venda de um vasto número destes produtos bastante competitivo, o que conduz a uma diminuição do número de pessoas que procuram aconselhamento nesta área por iniciativa própria.

A grande maioria das pessoas que se dirigem à farmácia para a aquisição destes produtos vem por recomendação de médicos dentistas, acabando por regressar e pedir conselhos nesta área.

Ao longo do estágio houve a hipótese de contactar com este tipo de artigos (alguns pela primeira vez) e que apesar de numa fase inicial ter sido um desafio, posteriormente, revelou-se ser bastante mais simples o aconselhamento, em parte devido às poucas marcas existentes na FAP.

No entanto, esta é uma área em que o processo de aprendizagem se tornou limitado devido às razões acima apresentadas.

Serviços de permanência

O serviço de permanência das farmácias consiste num serviço de atendimento ao público por parte de uma farmácia durante um período de 24h de forma a permitir o levantamento de medicação a qualquer hora.

Na FAP, apenas existe o serviço de disponibilidade que se realiza de três em três semanas e durante o período de uma semana. Durante esse período, a farmácia encontra-se aberta ao público até as 24h, fechando as portas a essa hora. Durante o período das 0.00h às 8.30h, um farmacêutico fica responsável pelo atendimento, deslocando-se até à farmácia para

dispensa de medicação quando necessário por pedido do utente por telefone, podendo ser cobrada uma taxa de 2,50€.

Durante o estágio, não houve a oportunidade de contactar com esta realidade de fazer serviços permanentes por inexistência deste na FAP, porém esse facto foi colmatado com a realização de alguns turnos a terminar às 24h de forma a ter um conhecimento mais próximo de como é o funcionamento durante uma noite de serviço permanente.

I.3. OPORTUNIDADES

Revisão da medicação

A morbimortalidade associada ao uso de medicamentos é um facto de elevada prevalência e que torna necessária a redução ou eliminação dos danos causados pelo uso dos medicamentos. Perante isto, o farmacêutico deve ter a preocupação de minimizar este problema de saúde pública e otimizar o uso e efeitos da terapêutica.

Surge assim, a revisão da medicação que é caracterizada pelo processo de avaliar de forma documentada e sistemática o uso do medicamento. Este tipo de análises pode ser executado em utentes polimedicados, sendo possível a deteção de problemas associados à toma e formas de conservação da medicação, bem como o esclarecimento de dúvidas associadas à mesma.

Esta análise inclui-se dentro das funções passíveis de ser executadas durante o uso de fármacos de cariz crónico, sendo por isso um ótimo método para determinar possíveis problemas com a toma da medicação, dúvidas associadas e as suas formas de conservação.

Foi neste sentido que a FAP se baseou fazendo os possíveis para garantir uma boa terapêutica aos seus utentes bem como o melhoramento da adesão à mesma. Embora numa fase muito inicial ser seguido semanalmente um utente, este programa pretende aumentar o número de utentes durante os próximos meses. Uma boa oportunidade para tal institucionalização é o facto de a FAP fornecer medicação para várias instituições que acolhem idosos, podendo ser aqui o início da prestação desse tipo de serviço ao público.

A aplicação da revisão da medicação aos utentes seria uma mais-valia quer para a farmácia, pelo facto de permitir a fidelização do utente, quer para o utente, pelo facto de ser garantida uma melhoria na adesão à terapêutica e a deteção de possíveis erros ligados à terapia institucionalizada.

Gestão de laboratórios de genéricos

Durante o início do estágio era perceptível a existência de variadas marcas do mesmo medicamento genérico, sendo que existiam maiores quantidades de uns laboratórios do que de outros.

Depois de uns dias de estágio, fora perceptível a forma como são geridas as aquisições de genéricos, sendo que o acompanhamento do trabalho realizado, neste âmbito, pela DT e FA foi a base para que este processo fosse assimilado.

Para a obtenção de maiores margens de lucro a partir da venda de medicamentos genéricos é necessária a negociação perante os fornecedores de genéricos (laboratórios) de forma a baixar o preço de compra de cada unidade. Esta diminuição do preço é conseguida com a aquisição de grandes quantidades de medicamentos da mesma marca. Este é um processo que necessita de uma boa avaliação para que o processo de gestão da farmácia não seja comprometido, ou seja, como os preços de venda ao público das diferentes marcas de genéricos são variados, uns ficam mais caros que outros, sendo de prever que se o utente optar sempre pelos mais baratos a farmácia irá ficar com dinheiro retido, pois apesar de ter conseguido um bom preço de compra, o produto tem de ter vendas. Assim, fora perceptível que não basta um bom processo de compra para conduzir a uma boa gestão de genéricos, sendo importante a consciencialização de toda a equipa das técnicas de venda para que os lucros também sejam maiores. A título de exemplo, existem casos em que uma diferença de um único cêntimo a mais por um medicamento pago pelo utente, remete para lucros superiores a um euro para a farmácia, pelo que seria ótima a venda de um em relação ao outro.

Ainda assim, deve ser ressaltado que nenhuma das técnicas de venda deve ultrapassar os limites deontológicos desta profissão, nem a legislação em vigor que remete para o utente a última palavra no processo de escolha do genérico.

Épocas do ano

A realização do estágio durante a época de Outono e Inverno permitiu o contato com as principais terapêuticas para o tratamento das doenças mais comuns durante estes meses.

Com a diminuição das temperaturas surgem os casos de gripes e constipações, sendo que o uso de anti-inflamatórios e antipiréticos associados com descongestionantes nasais ou xaropes para a tosse são bastante comuns.

A solicitação destes xaropes para a tosse era bastante, sendo por isso importante perceber qual o tipo de tosse da qual o utente se queixava (com ou sem expectoração) e de

acordo com a explicação dos sintomas por parte do utente era possível fazer um bom aconselhamento. As indicações antialérgicas eram também bastante frequentes.

Com isto fora possível o ganho de prática nos diferentes aconselhamentos sazonais e um alargamento dos conhecimentos acerca das terapêuticas mais utilizadas nas diferentes épocas do ano, com exceção do Verão.

Puericultura

Com o elevado número de grávidas e crianças na zona de Nelas, a FAP apresenta à disposição variados produtos de puericultura. Apesar de já comercializados fora das farmácias, a FAP procura a diferença, compete com os preços de supermercado e diferencia-se pelo aconselhamento de excelência. Desta forma, fora possível a aprendizagem adequada por forma a poder aconselhar todo o tipo de artigos ligados a este ramo e aliar a este processo de aprendizagem a importância de uma boa gestão dos produtos.

I.4. AMEAÇAS

Receitas eletrónicas

Neste ponto será abordado a receita eletrónica sem papel, a qual se define como todas as receitas em que não é solicitada a impressão no verso os medicamentos sujeitos a receita médica dispensados. Este é um tipo de receita que não é incluída no envio mensal da faturação por correio para o centro de conferência de receituário.

Embora tenha sido iniciada a sua utilização no início do ano de 2016, aquando da realização do estágio em FC, com início no mês de setembro do mesmo ano, era ainda bastante perceptível a dificuldade em perceber o conceito e modo de uso destas novas receitas por parte dos utentes, sendo que esta dificuldade era mais evidente na população mais idosa. Para colmatar essas dificuldades eram prestados esclarecimentos de dúvidas pontuais aos utentes que as apresentavam.

Para além deste aspeto, a demora no acesso à receita quando apenas é mostrada a mensagem de texto no telemóvel é limitadora para um melhor atendimento, isto porque é necessário digitar todos os números relativos ao número de receita e o código de acesso, não considerando, por isso, prática a forma de procedimento. Um outro problema muitas vezes levantado pelo próprio utente, era o facto de não saberem o que tinham ou ainda tinham na receita para aviar, o que era traduzido num atendimento mais demorado e mais tempo de espera para as pessoas que se seguiam.

A adesão a este método é agora praticamente total por parte dos centros de saúde e hospitais, no entanto a falta de divulgação de informação e o desconhecimento por parte de alguns utentes também é evidente. Este desconhecimento é observável quando solicitam a dispensa da totalidade das receitas, ou o simples facto de descartarem as guias de tratamento após a dispensa incompleta da mesma.

Contudo, trata-se de um tipo de receitas que tudo tem para melhorar o serviço de dispensa de medicação, no entanto é necessário melhorar os aspetos anteriormente referidos. Estas explicações deverão ser feitas quer pelo médico durante a consulta, quer pelo farmacêutico durante a dispensa dos medicamentos.

Medicamentos manipulados

Segundo o anexo das “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” presente na Portaria nº594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Portaria nº594/2004).

O processo de preparação de manipulados inclui-se nas atividades realizáveis por um farmacêutico de FC, constando na portaria acima referida as normas para garantia da qualidade e segurança das preparações feitas neste âmbito.

Perante um crescimento industrial constante, o pedido deste tipo de preparados torna-se cada vez mais escasso no dia a dia em FC. Desta forma, o contacto com este tipo de preparações foi diminuto e durante o período de estágio houve a oportunidade de preparar dois manipulados de dermovate® + ácido salicílico + vaselina, o que apesar da pouca experiência adquirida demonstrou-se bastante enriquecedora.

Terapêuticas solares

A realização do estágio durante um período de transição de Verão para Inverno sugeria que houvesse dispensa de produtos mais relacionados com os meses de calor, como a venda de produtos de cosmética associados à exposição solar (protetores solares, hidratantes pós-exposição, anti queimadura, entre outros), pelo menos durante o período inicial do estágio. No entanto, tal facto, não se concretizou, possibilitando pouco contato com este tipo de aconselhamento.

De forma a diminuir o impacto deste contra procurara-se junto da equipa de trabalho simulações de situações que poderiam surgir durante o atendimento ao público para que fosse possível ter uma aproximação de como seriam essas situações na realidade.

Farmacovigilância

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como sendo a ciência e atividades relativas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAMs) ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos, tendo por base vários objetivos, entre os quais: “*Melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos; promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua efetiva divulgação ao público*”.

Na FAP, o envio de notificações espontâneas para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) não foi uma prática que ocorreu durante o período de estágio. No entanto, esta é uma prática pouco frequente devido ao facto de as queixas de RAMs pelos utentes serem bastante raras. Esta e outras razões, que de certeza existirão, estão na base da subnotificação de RAMs ao SNF contribuindo para o não aumento da segurança dos medicamentos.

Produtos esgotados

Neste tópico, os produtos esgotados são definidos como todos os produtos que durante o período de estágio se encontraram esgotados a nível nacional ou sujeito a rateio por parte dos armazenistas.

Os produtos esgotados são um problema que, por vezes, não é fácil de resolver, quer por motivos impraticabilidade da mudança de terapêutica, quer pelo facto de o próprio utente optar por não tomar a medicação.

Era muito comum o rateio ou mesmo o esgotamento de alguns medicamentos para o tratamento da asma ou de doença pulmonar obstrutiva crónica. Outros casos como o Pradaxa[®], Aggrenox[®] e Trajenta[®] tornaram-se nos medicamentos mais difíceis de conseguir ter em *stock* sendo necessário a criação de reservas de forma a que os medicamentos fossem distribuídos aos utentes de forma uniforme para que não houvessem pessoas prejudicadas.

Uma intervenção prática característica neste tipo de problemas passava por entrar em contato com o médico de modo a ser alterada a terapêutica quando esta fosse passível de ser alterada, sendo nestas situações solicitada a intervenção do farmacêutico para recomendar outras moléculas de acordo com a restante medicação do utente.

Gestão de Fornecedores

Atualmente a FAP é fornecida por dois armazenistas, sendo a sua escolha feita de acordo com as condições que estes dão à farmácia, quer do ponto de vista económico, quer

na variedade de produtos, quer ainda pela prontidão para a entrega de encomendas. Assim sendo, pela respetiva ordem de relevância a FAP é abastecida de produtos pela Alliance Healthcare e pela Cooprofar.

Apesar de apenas ser fornecida por estes dois armazenistas gerar margens negociais maiores, este facto pode conduzir à falta de alguns produtos, quer por algum problema num determinado fornecimento (não podendo ser compensado por outro armazenista numa entrega logo a seguir) quer pela existência de produtos rateados, para os quais só existem duas opções de pedido.

Uma nova mentalidade

Nos dias de hoje, com o aumento de propaganda e anúncios na televisão e informações expostas na internet facilmente acessíveis, agravado pela liberalização da venda dos MNSRM de acordo com o Decreto-Lei nº134/2005, o utente tornou-se bastante mais informado e mais exigente.

Durante o período de estágio foi encarada uma realidade não conhecida até então, havendo a necessidade de saber avaliar o perfil do utente. Ocorriam pedidos de medicação apenas pelo facto de estas serem publicitadas nos meios de comunicação, mais frequentemente na televisão, sobre as quais os utentes afirmavam que necessitavam desta para a sua situação. Muitas das vezes era facilmente perceptível que a medicação pedida não era a indicada sendo o aconselhamento direcionado nesse sentido e explicadas todas as razões de que aquele pedido não era o mais indicado.

Este tipo de situações aliado a um utente também mais desconfiado, dificultam o trabalho dos profissionais de farmácia descreditando-os. Esta é uma realidade que terá de ser combatida com o aperfeiçoamento para um atendimento de excelência, tornando-o diferenciado e direcionado para cada utente, contudo todas estas situações descritas apesar de ameaçar a aprendizagem, também poderão ser entendidas como fatores de desenvolvimento de confiança, autonomia e responsabilidade, tornando mais competente e melhorando a capacidade de gerir situações semelhantes no futuro.

Situação económica

Dada a situação económica do país, que é de conhecimento geral, o setor da saúde foi em muito prejudicado. As FCs depararam-se com o aumento dos custos fixos e diminuições das margens de lucro de compra e revenda.

Mas esta situação, não influenciou apenas nestes fatores. Dado o facto de o poder de compra dos utentes ter diminuído, eram muitos os casos em que estes vinham com uma

receita do centro de saúde e pediam para serem fornecidos os medicamentos genéricos mais baratos, ou, apenas queriam comprar o que achavam que era essencial porque não tinham dinheiro suficiente para aviar a receita na totalidade. Noutros casos, era pedido o fornecimento da medicação a crédito, pagando apenas no final do mês. Foram algumas as situações delicadas, uma realidade que cada vez ganha mais força.

Nestes casos, existe a necessidade de um cuidado especial, ajudando da melhor forma o utente e incentivando-o quer na adesão à terapêutica quer a pedir ajuda a instituições de apoio.

A necessidade de criar medidas por parte das entidades competentes para garantir que os cuidados básicos de saúde sejam satisfeitos e que a qualidade de vida da população melhore é uma realidade que deve ser encarada.

2. CASOS PRÁTICOS

Neste tópico são apresentados dois casos práticos que demonstram a importância de um farmacêutico atento e com conhecimento alargado na área do medicamento durante o atendimento ao público.

2.1. CASO I

Utente com 75 anos do sexo masculino, apresenta-se na farmácia com uma receita com Lovenox[®] na prescrição para ser aviada. A pessoa em questão, toma habitualmente Varfine[®] (1,5 comprimidos diários) e faz verificação de INR de 15 em 15 dias. Depois de informar que iria fazer uma colonoscopia, demonstrou dúvidas acerca da forma correta de parar o Varfine[®] e iniciar o Lovenox[®].

Foi então esclarecido que o Varfine[®] devia ser interrompido pelo menos três dias antes do procedimento, substituindo essa toma pela injeção subcutânea de Lovenox[®]. Após a intervenção a dose habitual de Varfine[®] deveria ser retomada logo no dia seguinte e manter o Lovenox[®] concomitantemente durante cinco dias.

Uma semana depois o utente voltou à farmácia para ser feita a medição do INR sendo o resultado dessa medição o valor 1, não correspondendo ao objetivo terapêutico que seria entre 2 e 3.

Após conversa com o utente, concluiu-se que estava a tomar apenas 1 comprimido e não o 1,5 que deveria tomar. Referiu ainda que começara a comer mais vegetais verdes porque achou que a toma conjunta dos dois fármacos iria aumentar muito o valor de INR. Desta forma, foi aconselhado a tomar os 1,5 comprimidos prescritos e que a quantidade de vegetais verdes que come deverá ser relativamente a mesma, de forma a não influenciar o valor de INR.

Passada uma semana o utente voltou a fazer a medição do INR e o valor foi 2,4.

2.2. CASO 2

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 30 anos, desloca-se à farmácia para proceder ao levantamento de uma receita com fosfomicina[®] 3000mg de duas saquetas na prescrição. Após conversa com a utente, verificou-se que esta tinha infeções urinárias com bastante recorrência. A utente afirmava que teria infeções urinárias entre 5 a 6 vezes por ano. Perante isto, foi informada de algumas recomendações a ter em conta, nomeadamente a toma de um suplemento de fitoterapia (por exemplo, suplemento com arando vermelho), o beber uma quantidade de água razoável diariamente e o uso de um gel de higiene íntima apropriado para si. Para além destes aspetos, foi aconselhada a consultar o médico de família para a realização de uma urocultura com antibiograma.

PARTE II

***Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs):
uma emergência mundial**

RESUMO

É difícil imaginar o mundo sem a existência de antibióticos, porém a resistência antimicrobiana de largo espectro corresponde ao maior problema de saúde pública atual. Face às dificuldades na prevenção e tratamento de doenças infecciosas, pretende-se alertar para a necessidade de adotar políticas de contenção do uso de antibióticos e prevenção a nível mundial. A morbidade e mortalidade associadas a infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases, nomeadamente as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), encontram-se em valores bastante elevados, agravados pela emergente disseminação generalizada dos últimos 15 anos. As KPCs, identificadas pela primeira vez nos Estados Unidos da América (EUA), encontram-se disseminadas por todo o mundo. Estas enzimas promovem um importante mecanismo de resistência a antibióticos numa variedade, cada vez mais vasta, de bactérias Gram-negativas. A eficácia dos carbapenemos, atualmente, tem sido questionada, manifestando-se a necessidade de uma melhoria na abordagem terapêutica. Após demonstrada a situação de disseminação destas enzimas, apresentam-se algumas opções governamentais, sendo também direcionadas aos profissionais de saúde para a prevenção e controlo da sua propagação.

Palavras-Chave: *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, KPC, carbapenemo, resistência.

ABSTRACT

It is hard to imagine the world without the existence of antibiotics; however, the broad spectrum antimicrobial resistance corresponds to the main problem of the current public health. Faced with the difficulties with prevention and treatment of infectious disease, it is intended to warn about the crucial need of adopting policies to contain the use of antibiotics worldwide. The morbidity and mortality associated with infections caused by carbapenemases-producing bacteria, namely the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), are at very high levels, aggravated by the emerging global dissemination in the last 15 years. The KPCs, identified for the first time in the United States of America (USA), are disseminated throughout the world. These enzymes promote an important mechanism of resistance to antibiotics in an increasingly variety of Gram-negative bacteria. The effectiveness of carbapenems is currently being questioned, manifesting the need of an improvement on the therapy approach. Thus, after showing the situation of dissemination of these enzymes, it will be presented some governmental options, also directed at health professionals for the prevention and control of this dissemination.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, KPC, carbapenem, resistance.

NOTA INTRODUTÓRIA

A resistência antimicrobiana de largo espectro, a qual pode ser múltipla ou mesmo total a todas as classes de antibióticos atualmente disponíveis, corresponde ao maior problema de saúde pública atual (PATERSON, DOI, 2007). Contudo, é difícil imaginar o mundo sem a existência de antibióticos.

Segundo o *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC), durante largos anos, antes da descoberta destes fármacos, a principal causa de morte era devida a infeções bacterianas (CDC, 2017a). Depois da sua descoberta, verificou-se uma descida abrupta da morbimortalidade associada a este tipo de infeções, revelando-se assim o grande potencial dos antibióticos para o tratamento de doenças causadas por infeções bacterianas (CDC, 2017a).

Foi em 1928 que Alexander Fleming descobriu o primeiro antibiótico, a penicilina, o que o levou a ser considerado como um dos maiores cientistas do século XX. Ainda que não utilizado no público em geral até finais da década de 40, a penicilina foi produzida e utilizada em larga escala durante a Segunda Guerra Mundial para tratar infeções dos soldados, levando-a a ser considerada como “o medicamento milagroso” (CDC, 2015).

No entanto, uns anos mais tarde, começaram a aparecer os primeiros casos de resistência por parte das bactérias à penicilina, o que se traduzia na incapacidade deste antibiótico para tratar as infeções causadas por bactérias resistentes (CDC, 2015).

De acordo com o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), o facto de os antibióticos serem suscetíveis de mau uso (muitas vezes desnecessariamente prescritos para tratamento de infeções virais, na qual não têm qualquer efeito) contribuem para o aparecimento de resistências a estes. Para além disto, embora atualmente já não seja tanto o caso devido à consciencialização desta problemática, os diagnósticos não são feitos com precisão, sendo muitas vezes prescritos antibióticos de largo espectro de ação, causando a morte a várias bactérias e não apenas as causadoras da doença, pelo simples facto de não ser conhecida a bactéria responsável (ECDC, 2017).

Ainda segundo o ECDC, o uso prudente dos antibióticos disponíveis (utilização apenas quando necessária com dosagem, intervalos de dose e duração da terapêutica corretas), precauções higiénicas para o controlo da transmissão cruzada entre pessoas e a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, são três pontos de intervenção que devem ser priorizados.

Perante uma ameaça à saúde pública pelo crescimento da resistência antimicrobiana devido quer ao uso adequado quer ao uso inadequado, de antibióticos a Organização Mundial de Saúde (OMS) pulicou, no ano de 2001, a sua estratégia global para conter estas resistências convidando os países no Dia Mundial da Saúde, em 2011, a aderirem às suas políticas alicerçadas em seis pontos:

“(...) (1) compromisso com um plano nacional orçamentário abrangente que seja responsável e envolva a sociedade civil, (2) reforço da vigilância e capacidade laboratorial, (3) garantia de acesso ininterrupto a medicamentos essenciais de qualidade garantida, (4) regulamentação e promoção do uso racional de medicamentos na pecuária e garantia dos cuidados adequados ao doente, (5) aprimoramento da prevenção e do controle de infeções e (6) promoção de inovação, pesquisa e desenvolvimento de novas ferramentas.” (OMS, 2012).

Tendo presente este preocupante problema, será abordada a resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos e o mecanismo de resistência a estes por produção de β -lactamases do tipo KPC, atualmente, uma das mais preocupantes resistências ao nível hospitalar.

I. ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

Os antibióticos β -lactâmicos são uma classe de antibióticos de elevada importância por apresentarem uma elevada eficácia na terapêutica e baixa toxicidade. Este tipo de antibióticos define-se pela presença de um anel β -lactâmico que determina o seu mecanismo de ação por inibição da síntese do peptidoglicano e a reduzida toxicidade, uma vez que atua na parede celular das células, sendo que esta não está presente nas células eucariotas do Homem (SUAREZ, GUDIOL, 2009).

Este anel, obtido a partir da cultura *Penicillium chrysogenum*, pode apresentar-se isolado (monobactâmicos) ou em conjugação com outro anel (penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos). Os antibióticos β -lactâmicos não são um grupo homogêneo, pois, apesar de serem constituídos estruturalmente pelo anel β -lactâmico, sendo uma característica comum a todos e que lhes dá o nome, na sua estrutura química global. Diferenciam-se uns dos outros, tendo por isso indicações e efeitos terapêuticos diferentes (SOUSA, 2006; PFALLER *et. al.*, 2013).

O anel β -lactâmico é constituído por 3 átomos de carbono e um de nitrogénio (Figura 1), podendo conter diversos radicais substituintes que o tornam ativo.

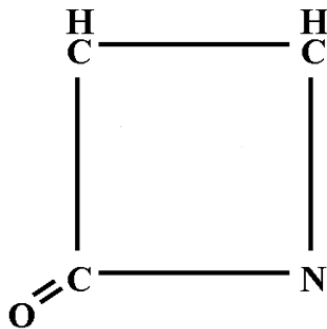
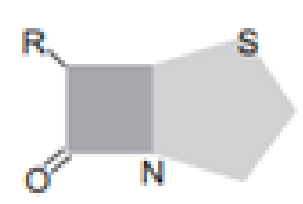
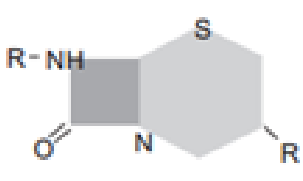
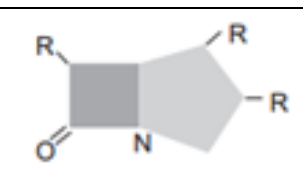
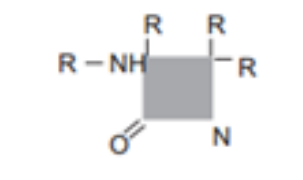


Figura 1: Representação do anel β -lactâmico presente em todo o grupo. (Disponível em: <http://www.cram.com/flashcards/antibacs-i-anaerobes-oppoinfections-3059782>)

Os antibióticos β -lactâmicos podem classificar-se em quatro grupos diferentes (Tabela 2): (i) penicilinas; (ii) cefalosporinas; (iii) monobactâmicos e; (iv) carbapenemos (FONTANA *et. al.*, 1994). Em termos de classificação é comum subdividir o grupo dos β -lactâmicos em famílias que incluem substâncias com grandes afinidades estruturais (FONTANA *et. al.*, 1992).

Tabela 2: Classes, subclasses e estrutura química base dos antibióticos β -lactâmicos. (Adaptado de SUAREZ, GUDIOL, 2009; SOUSA, 2006; PFALLER et. al., 2013).

Classe	Subclasse	Molécula base
<u>Penicilinas</u>	Penicilinas	
	Aminopenicilinas	
	Ureidopenicilinas	
	Carboxipenicilinas	
	Penicilinas resistentes às penicilinases	
	Amidinopenicilina	
<u>Cefalosporinas</u>	Cefalosporinas 1 ^a geração	
	Cefalosporinas 2 ^a geração	
	Cefalosporinas 3 ^a geração	
	Cefalosporinas 4 ^a geração	
<u>Carbapenemos</u>	_____	
<u>Monobactâmicos</u>	_____	

Como representado na tabela 2, o anel β -lactâmico pode estar fundido com diversos anéis que, dependendo deste, cria o nome de cada classe dos antibióticos β -lactâmicos. No caso das penicilinas, este anel que se encontra ligado ao anel β -lactâmico corresponde a um anel de tiazolidina. Nas cefalosporinas o anel β -lactâmico encontra-se associado a um anel de dihidrotiazina. Os carbapenemos apresentam um anel pirrólico. Os monobactâmicos não possuem nenhum anel fundido ao anel β -lactâmico.

De uma forma geral, nestas estruturas, podem ser adicionados diversos radicais que permitem modificar as propriedades da molécula base de forma a conseguir-se obter moléculas com, por exemplo, melhor farmacocinética, espectro de ação mais amplo e outras propriedades que sejam benéficas para as terapêuticas.

Para o tratamento ideal de uma infeção bacteriana seria importante administrar um antibiótico que exercesse o seu efeito apenas nas bactérias, não prejudicando de qualquer

forma as células humanas, ou seja, serem etiotrópicos. Torna-se importante saber as diferenças entre os dois tipos de células, procariontas e eucariotas, fazendo parte deste grupo as células bacterianas e humanas, respetivamente.

Os procariontas têm uma estrutura celular muito simples, não contendo membrana nuclear nem possuem organelos presentes nos eucariotas. Porém, ao contrário das células eucariotas, apresentam uma parede celular que reveste externamente a célula e contém uma macromolécula denominada de peptidoglicano (SOUSA, 2006). Os β -lactâmicos atuam numa destas diferenças, interferindo na síntese do peptidoglicano que se encontra na parede celular das bactérias. Desta forma, diz-se que os antibióticos β -lactâmicos têm um tropismo elevado para a célula bacteriana (FERNANDES *et. al.*, 2013).

A estrutura elementar do peptidoglicano corresponde a uma cadeia de moléculas de N-acetilglucosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAM) alternadas, sendo ligadas entre si por pontes de aminoácidos (pentapéptidos compostos sequencialmente por L-alanina, ácido D-glutâmico, L-lisina, D-alanina e D-alanina) (Figura 2) (PFALLER *et. al.*, 2013).

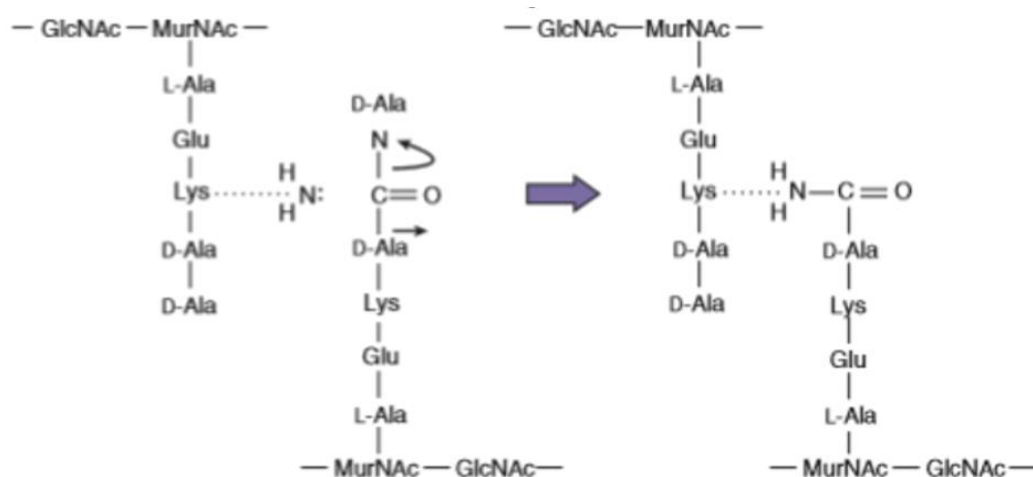


Figura 2: Mecanismo de ligação entre ácidos N-acetilmurâmico. (Adaptado de PFALLER *et. al.*, 2013).

Como é possível identificar na figura 2, a ligação interpeptídica localiza-se entre o grupo amina da L-lisina e do grupo carboxila da D-alanina. Sendo uma transpeptidação catalizada por enzimas específicas, a transpeptidase, carboxipeptidase, endopeptidase, comumente designadas por proteínas de ligação da penicilina ou *Penicillin Binding Protein* (PBP). Estas PBPs ligam-se ao aminoácido formando o complexo enzima-acil-D-alanil e permitem que ocorra a eliminação do terminal da D-alanina (SOUSA, 2006).

Os antibióticos β -lactâmicos têm a sua ação na fase final da biossíntese do peptidoglicano, inibem irreversivelmente as PBPs resultando na inibição da formação das

ligações entre as cadeias peptídicas de peptidoglicano (“cross-linking”) (Figura 3 – A.). Esta capacidade deve-se à similaridade existente entre o anel β -lactâmico e a região onde se ligariam as PBPs (SUAREZ, GUDIOL, 2009). Desta forma, conclui-se que é necessário que a bactéria se encontre em multiplicação para que os antibióticos β -lactâmicos tenham atividade, pois é quando existe a produção de parede celular (SOUSA, 2006). Estes antibióticos têm também ação sobre as autolisinas, conseguindo ativá-las, e estas levam à destruição enzimática do peptidoglicano (Figura 3 – B.) (SUAREZ, GUDIOL, 2009).

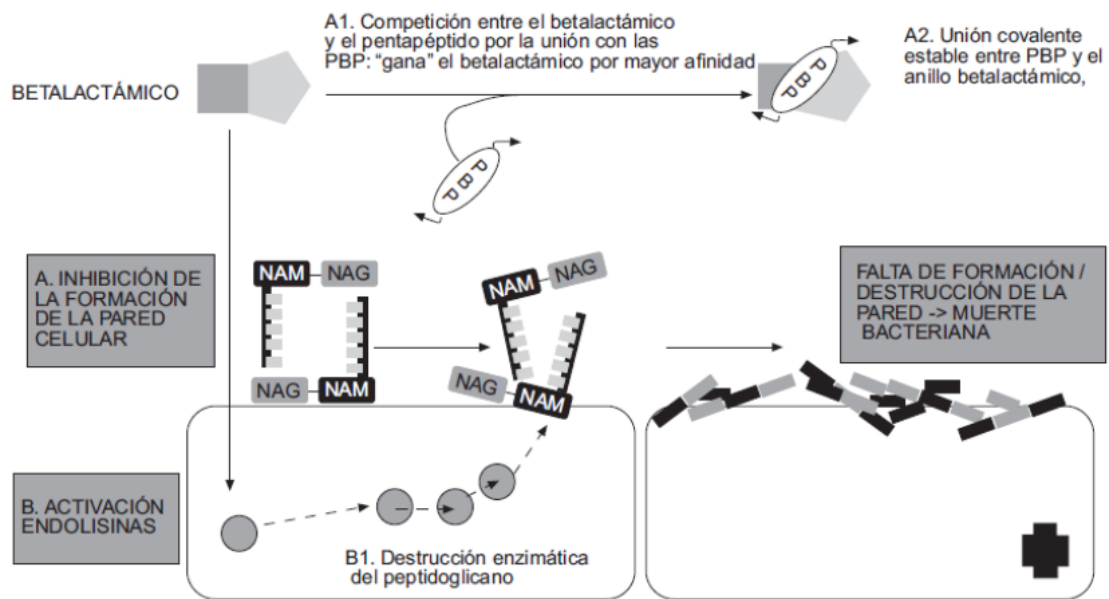


Figura 3: Mecanismo de ação dos β -lactâmicos. A: Inibição da formação da parede celular; B: Ativação de endolisinas. (Adaptado de: SUAREZ, GUDIOL, 2009).

Uma vez que as bactérias Gram negativo e Gram positivo possuem uma estrutura diferente, é de esperar que o modo como estes antibióticos penetram nas bactérias seja também diferente (Figura 4).

Nas bactérias Gram positivo a parede celular tem como constituintes principais o peptidoglicano e os ácidos lipoteicóicos estando a membrana citoplasmática justaposta. Nestas bactérias as PBPs encontram-se no folheto externo desta membrana (SOUSA, 2006).

No caso das bactérias Gram negativo, a parede celular é diferente e muito mais complexa pois apresenta-se mais estratificada e constituída por camadas de lipopolissacarídeos e fosfolípidos (membrana externa), onde existem poros constituídos por porinas sobre a qual se encontra a camada de peptidoglicano. Existe ainda o espaço periplasmático entre esta camada e a membrana citoplasmática sendo que as PBPs se encontram no folheto externo desta (SOUSA, 2006).

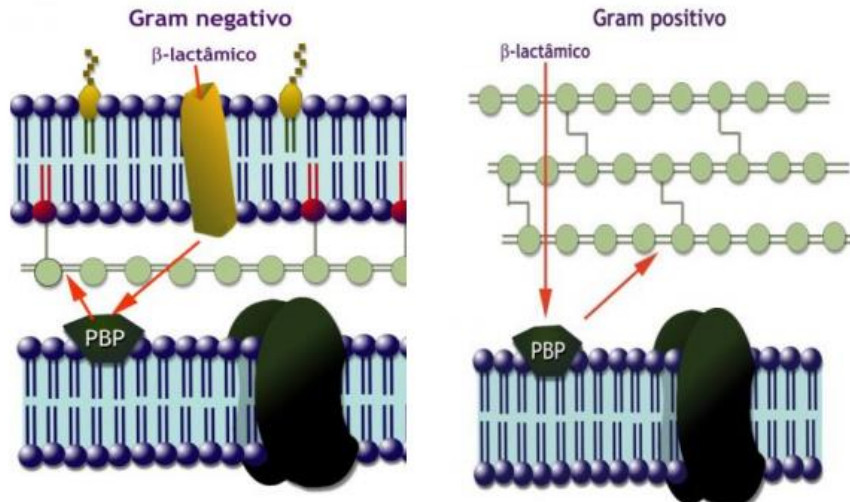


Figura 4: Esquema da entrada dos antibióticos em bactérias Gram negativo e Gram positivo respectivamente. (Adaptado de: SOUSA, 2006).

2. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

O sucesso na utilização de qualquer antibiótico está sempre comprometido pelo potencial de tolerância ou de resistência desenvolvido ou mesmo intrínseco pela bactéria em causa a esse agente terapêutico.

A resistência natural é uma característica intrínseca da bactéria, que ocorre sem uma exposição prévia ao antibiótico. O conhecimento da resistência intrínseca das diferentes espécies ajuda a escolher as estratégias de tratamento empírico (RICE, BONOMO, 2005). Dois exemplos ilustrativos desta capacidade de defesa inata são o caso da resistência à ampicilina por *Klebsiella sp.* por produção de β -lactamases segundo Michigan State University (MSU) (2011), ou a resistência a β -lactâmicos por *Mycoplasma sp.* pelo facto de estes microrganismos não possuírem parede celular (PÉREZ, 2007).

Quando a bactéria inicialmente não é resistente a um determinado antibiótico, mas depois se torna resistente porque ocorreram mutações e/ou transferência de genes diz-se que estamos perante uma resistência adquirida. No caso das mutações, podem ocorrer mutações cromossomais espontâneas numa bactéria.

Existem quatro grandes mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos que são: a alteração da permeabilidade, a alteração do local de ação, a bomba de efluxo e o mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico. Estes mecanismos estão representados na figura 5 e os antibióticos afetados pelos mesmos estão enumerados na figura 6.

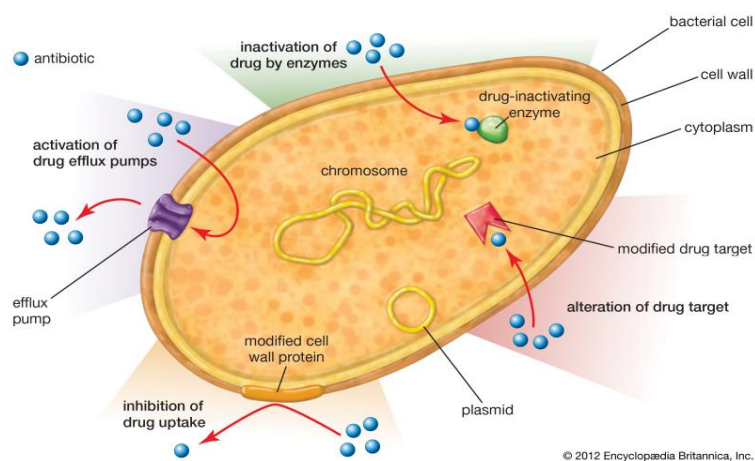


Figura 5: Representação dos mecanismos de resistência bacteriana. (Adaptado de: *Encyclopedia Britannica*, 2012).

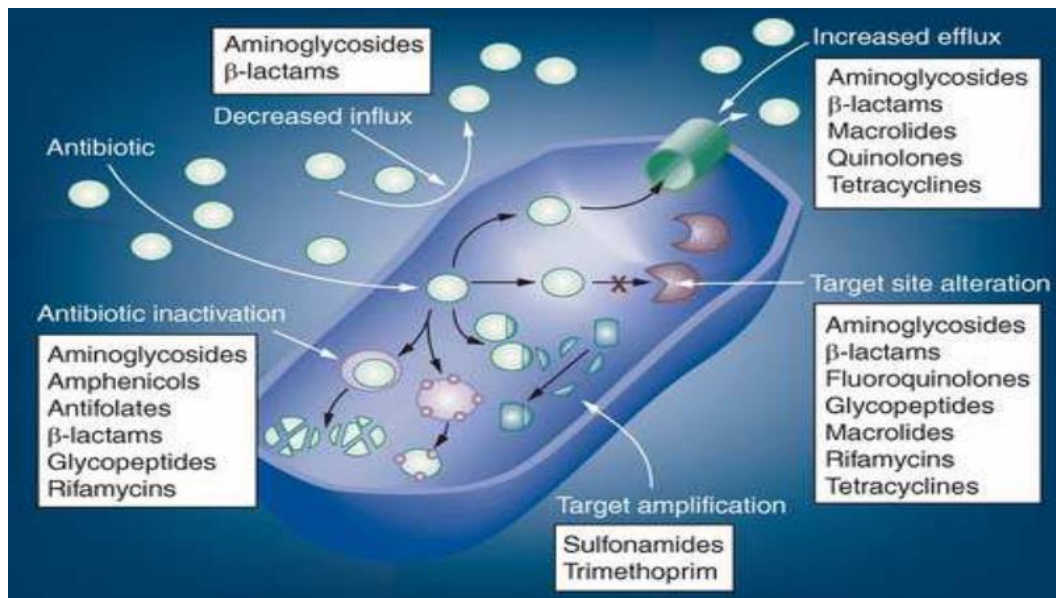


Figura 6: Antibióticos afetados pelos mecanismos de resistência bacteriana. (Adaptado de: SCHMIEDER, EDWARDS, 2012).

2.1. ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE

A permeabilidade da membrana celular é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida quer bacteriostático. A maioria dos antibióticos devido ao seu peso molecular, neutralidade e hidrofília compatíveis com os canais de porinas conseguem atingir o seu local de ação. A penetração das moléculas na bactéria depende das suas características intrínsecas. Desta forma, os compostos hidrofílicos são capazes de penetrar através das porinas, tal como acontece com os β-lactâmicos (DZIDIC *et. al.*, 2008; DECLOUR, 2009; SOUSA, 2006).

Neste tipo de resistência, a modificação da permeabilidade ao antibiótico pode dever-se a alterações estruturais como o número, seletividade ou tamanho das porinas (RYAN, RAY, 2004).

Qualquer diminuição na função ou quantidade de porinas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível de antibiótico no interior da bactéria, tal como está representado na figura 5 (DECLOUR, 2009).

2.2. ALTERAÇÃO DO LOCAL DE AÇÃO

Este tipo de resistência caracteriza-se pela diminuição ou mesmo ausência de afinidade do antibiótico ao local de ligação.

No que respeita à resistência aos antibióticos β -lactâmicos, provém de mutações nas PBPs que levam à diminuição dessa afinidade (FLUIT *et. al.*, 2001; SOUSA, 2006). As bactérias *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina são exemplos da resistência aos antibióticos β -lactâmicos (FLUIT *et. al.*, 2001).

Como exemplo mais específico deste tipo de resistência é o caso da aquisição do gene cromossómico, *mecA*, que codifica a PBP2a, e promove a resistência em *S. aureus* aos β -lactâmicos como a meticilina e oxacilina. Esta é uma nova PBP distinta das restantes, presentes nesta bactéria e capaz de diminuir a afinidade pela maioria dos antibióticos β -lactâmicos (DZIDIC *et. al.*, 2008; HAWKEY, 1998).

Um outro exemplo é o caso da presença de PBPs especiais em *S. pneumoniae* como a PBP2a, que reduz a afinidade pela penicilina, e a PBP2x que diminui a afinidade pela cefotaxima (FLUIT *et. al.*, 2001).

2.3. BOMBAS DE EFLUXO

As bombas de efluxo correspondem às proteínas presentes nas membranas responsáveis pelo transporte transmembranar. Neste tipo de resistência ocorre um efluxo, isto é, o transporte ativo dos antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular. Assim a concentração do antibiótico dentro da célula é menor e desta forma a ação dele vê-se diminuída (DZIDIC *et. al.*, 2008; PFALLER *et. al.*, 2013).

Este é um mecanismo que afeta todas as classes de antibióticos. No entanto, este mecanismo só confere uma real resistência quando combinado com outros mecanismo conduzindo à falência da terapêutica (DZIDIC *et. al.*, 2008; PFALLER *et. al.*, 2013).

2.4. MECANISMO ENZIMÁTICO

O mecanismo enzimático de resistência devido a inativação do fármaco resulta da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico (DZIDIC *et. al.*, 2008).

Dada a estrutura dos antibióticos, estes são suscetíveis de serem hidrolisados por enzimas, como as β -lactamases, catalisando a hidrólise do anel β -lactâmico (ligação CO-N) originando um produto inativo (DZIDIC *et. al.*, 2008).

A quebra do anel β -lactâmico pode dever-se à ação do nucleófilo serina (serino- β -lactamases), ou através do grupo dependente de zinco (metalo- β -lactamases).

No primeiro caso, as serino- β -lactamases associam-se ao antibiótico não covalentemente sendo que, depois, o anel é atacado pelo hidroxilo livre da cadeia lateral de um resíduo de serina formando um acil-éster. Seguidamente, este é hidrolisado e a enzima fica livre e novamente ativa para inativar outras moléculas de antibióticos (Figura 7 – A).

No caso das metalo- β -lactamases, o ataque é feito diretamente ao anel β -lactâmico (Figura 7 – B).

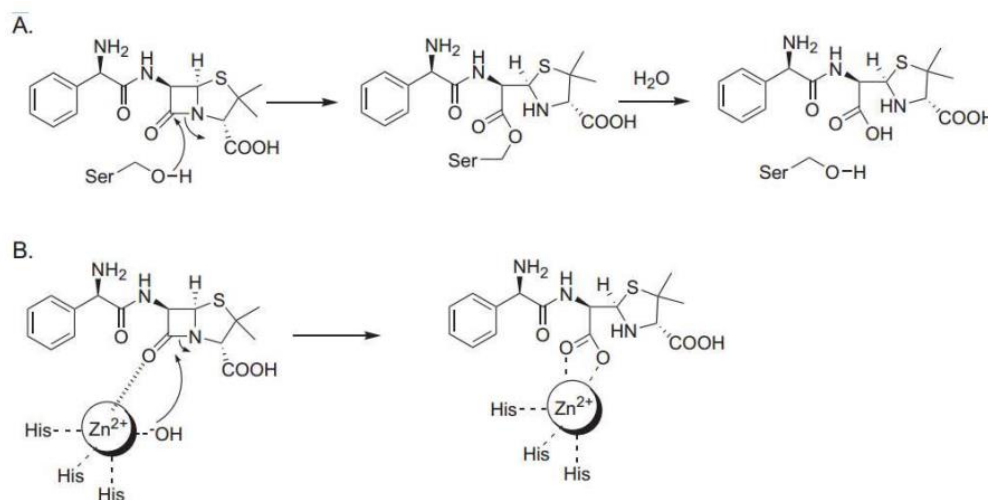


Figura 7: Modo de ação das serino- β -lactamases (A) e das metalo- β -lactamases (B). (Adaptado de WRIGHT, 2003).

Estas β -lactamases encontram-se em diferentes locais, dependendo se é uma bactéria Gram negativo ou Gram positivo. No primeiro caso, as β -lactamases encontram-se no periplasma em elevadas concentrações. No segundo caso, estas são excretadas para o meio exterior onde vão inativar o antibiótico (SOUSA, 2006).

3. CARBAPENEMASES

As carbapenemases pertencem ao grande grupo das β -lactamases, sendo as que têm maior espectro de atividade.

A primeira β -lactamase foi descrita em 1940 por Abraham e Chain em *Escherichia coli*, desde então, o número de β -lactamases conhecidas não parou de aumentar até aos dias de hoje (SOUSA, 2006).

As carbapenemases, inicialmente, foram descritas como enzimas que seriam codificadas apenas pelos genes cromossômicos das bactérias. No entanto, no decorrer da década de 1990, foram identificadas carbapenemases codificadas por genes presentes em plasmídeos. Desta forma, foi possível perceber a fácil disseminação de bactérias multirresistentes, sendo estas frequentemente isoladas em todo o mundo (GUPTA *et. al.*, 2011; WALSH, 2010; DORTET *et. al.*, 2014).

A importante emergência deste tipo de β -lactamases pode ser explicada pelo crescente uso de carbapenemos no tratamento de infecções mais graves, pelo facto de nestas infecções as bactérias apresentarem multirresistências a outros antibióticos e, desta forma, estas começaram a produzir carbapenemases que para além de hidrolisarem os carbapenemos, têm também atividade contra a maioria dos antibióticos β -lactâmicos, salvo alguns casos.

3.1. CLASSIFICAÇÃO

As β -lactamases, incluindo as carbapenemases, encontram-se classificadas por diversos grupos tendo em conta critérios distintos. Como é exemplo as classificações sugeridas por Ambler (1980) e Bush, Jacoby e Medeiros (1995).

Ambler (1980), classifica-as tendo por base a estrutura molecular das enzimas e inclui todas as β -lactamases caracterizadas e distribuídas por quatro classes: A, B, C e D. Nas classes A, C e D apresentam as enzimas com serina no local ativo, e na classe B as enzimas com zinco em seu local ativo. Bush, Jacoby e Medeiros (1995) agrupam as enzimas em grupos de 1 a 4, com subdivisões nos mesmos, tendo em conta os substratos e perfis de inibição. Esta correlação entre as duas classificações, molecular e fenotípica, foi atualizada por Bush e Jacoby (2010).

3.1.1. Carbapenemases classe A

As carbapenemases da classe molecular A são serina-carbapenemases e correspondem ao grupo funcional 2f. Esta classe possui a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos. Para além disso, não são inibidas pelo EDTA, apenas são inibidas parcialmente pelo ácido clavulânico ou tazobactam (AMBLER, 1980; BUSH; JACOBY, 2010; DJAHMI *et. al.*, 2014).

Desta classe, foram reportadas uma variedade de carbapenemases codificadas por genes cromossomais, NmcA, SME, IMI-1, SFC-1 e, por genes presentes em plasmídeos, KPC, IMI-2, GES. Estas últimas são as mais disseminadas e, portanto, de maior importância (NORDMANN *et. al.*, 2009; NORDMANN *et. al.*, 2011).

3.1.2. Carbapenemases classe B

As carbapenemases da classe B são denominadas por metalo- β -lactamases por dependerem de zinco (Zn^{+2}) no seu local ativo e, pertencem ao grupo funcional 3. Este tipo de carbapenemases hidrolisa todos os antibióticos β -lactâmicos, com exceção do aztreonam, sendo que, apenas são inibidas pelo EDTA (AMBLER, 1980; GUPTA, 2003; BUSH, JACOBY, 2010; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, GONZÁLEZ-LÓPEZ, 2014;).

As metalo- β -lactamases podem ter origem cromossomal ou plasmídica, todavia, estas últimas têm maior importância devido a sua disseminação. Atualmente, são algumas as metalo- β -lactamases descritas, no entanto, as que têm mais casos reportados e maior destaque mundial são: IMP (imipenemase), identificada em 1988 no Japão em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* (WATANABE *et. al.*, 1991); VIM (Verona imipenemase), identificada em 1997 em Verona (POIREL *et. al.*, 2000; DJAHMI *et. al.*, 2014), NDM-1 (Nova Delhi metalo- β -lactamase), detetada no norte da Europa em *K. pneumoniae* de uma infeção do trato urinário de um doente de origem indiana, que havia sido internado em Nova Delhi (YONG *et. al.*, 2009).

3.1.3. Carbapenemases classe D

As carbapenemases da classe D, conhecidas por oxacilinasas, são, também, serina-carbapenemases e correspondem ao grupo funcional 2df. Estas carbapenemases hidrolisam a oxacilina e carbapenemos. No entanto, para estes últimos, apresentam uma baixa taxa de hidrólise quando comparada com as outras classes (AMBLER, 1980; BUSH; JACOBY, 2010; DJAHMI *et. al.*, 2014).

As carbapenemases com atividade contra carbapenemos são as OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27 e principalmente a OXA-48, identificada em *K. pneumoniae*, em 2003, na Turquia (POIREL *et. al.*, 2004), sendo que a resistência é conferida pela ação conjunta com a impermeabilidade da membrana e/ou bomba de efluxo dos antibióticos (QUEENAN, BUSH, 2007; NORDMANN *et. al.*, 2011).

4. KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASES (KPCs)

As KPCs são as carbapenemases mais comuns da classe A de Ambler. A primeira KPC (KPC-1) foi identificada em *K. pneumoniae* na Carolina do Norte, EUA, em 1996. Posteriormente é descoberta a KPC-2 na costa leste dos EUA. Mais tarde, foi possível observar-se que KPC-1 seria idêntica à KPC-2 através do sequenciamento do gene bla_{KPC-1} (YIGIT *et. al.*, 2001; MIRIAGOU *et. al.*, 2003; MOLAND *et. al.*, 2003).

Este gene, bla_{KPC} , que codifica a KPC, encontra-se maioritariamente no transposição Tn4401. Assim, como este gene se encontra num elemento móvel, pode ser facilmente transferido entre diferentes bactérias (NAAS *et. al.*, 2008; COTRIM *et. al.*, 2012).

Diferentes variantes de KPC (19 variantes) foram descritas em todo o mundo, sendo predominantemente isoladas em *K. pneumoniae*. Contudo, estas carbapenemases são também encontradas noutras Enterobactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter sp.* (QUEENAN; BUSH, 2007; HIRSCH; TAM, 2010; THOMSON, 2010; MUNOZ-PRINCE *et. al.*, 2013; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ; GONZÁLEZ-LÓPEZ, 2014).

O nível de resistência aos carbapenemos por este tipo de bactérias pode variar acentuadamente sendo o Ertapenemo o que tem a atividade mais baixa (YIGIT *et. al.*, 2001; CUZON *et. al.*, 2010), (Tabela 3).

Tabela 3: Concentração mínima inibitória de carbapenemos para enterobactérias que produzem diferentes tipos de carbapenemases. (Adaptado de NORDMANN *et. al.*, 2011).

Carbapenemase	Concentração mínima inibitória, mg/L		
	Imipenemo	Meropenemo	Ertapenemo
<u>KPC</u>	0.5->64	1->64	0.5->64
<u>Metallo β-lactamases</u>	0.5->64	0.25->64	0.5->64
<u>OXA-48</u>	1->64	0.5->64	0.25->64

As bactérias produtoras de KPC são geralmente resistentes a múltiplos fármacos (especialmente a todos os β -lactâmicos), e as opções terapêuticas para tratar infeções relacionadas com KPC permanecem limitadas (NORDMANN *et. al.*, 2009) (Figura 8), por essa razão, as taxas de mortalidade atribuídas a infeções com estas carbapenemases são elevadas (> 50%) (BORER *et. al.*, 2009; PATEL *et. al.*, 2008).

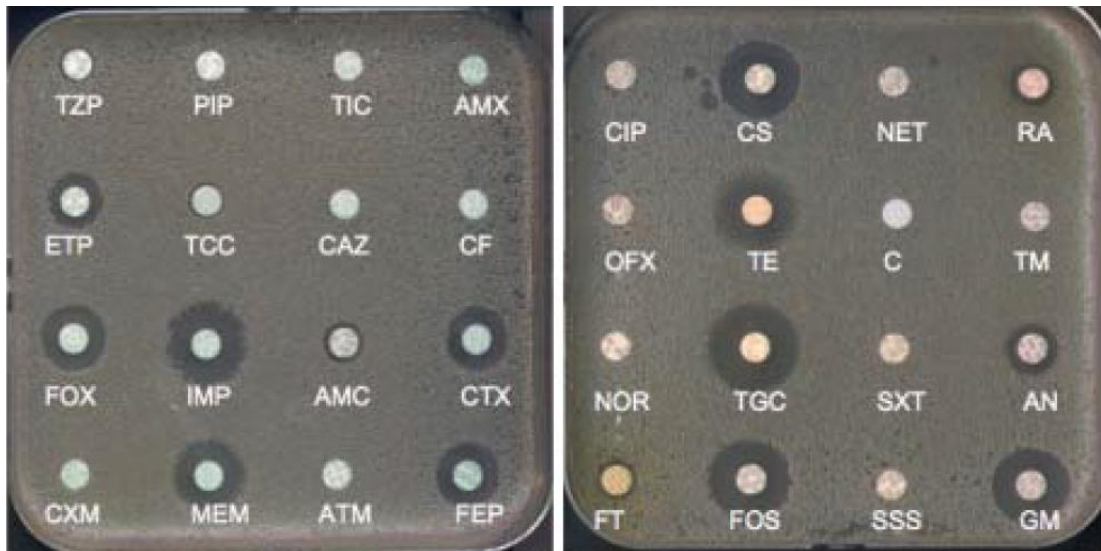


Figura 8: Estudo de suscetibilidade de fármacos antibacterianos por difusão de disco para *K. pneumoniae* carbapenemases-2 (KPC-2). TZP, piperacillin/tazobactam; PIP, piperacillin; TIC, ticarcillin; AMX, amoxicillin; ETP, ertapenem; TCC, ticarcillin/clavulanic acid; CAZ, ceftazidime; CF, cefalotin; FOX, cefoxitin; IMP, imipenem; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; CTX, cefotaxime; CXM, cefuroxime; MEM, meropenem; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; CIP, ciprofl oxacin; CS, colistin; NET, netilmicin; RA, rifampin; OFX, ofloxacin; TE, tetracycline; C, chloramphenicol; TM, tobramycin; NOR, norfloxacin; TGC, tigecycline; SXT, sulfamethoxazole/trimethoprim; AN, amikacin; FT, nitrofurantoin; FOS, fosfomicin; SSS, sulfamethoxazole; GM gentamicin. (Adaptado de NORDMANN et. al., 2011).

5. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASES (KPCs)

Embora raramente reportadas durante o início da década de 2000, as Enterobactérias produtoras de KPCs são agora extensamente reportadas em todo o mundo.

São três os parâmetros que estão relacionados com esta emergente disseminação global das KPCs. O primeiro parâmetro está relacionado com o reservatório primário, ou seja, é muito provável esta enzima emergir numa área em que existam condições favoráveis à sua disseminação, tais como, elevada densidade populacional, pobre higienização ou mau uso de antibióticos.

O segundo parâmetro diz respeito ao facto de alguns plasmídeos possuírem uma ampla gama de hospedeiros para replicação, portanto, podem aumentar a disseminação entre espécies, enquanto outros possuem uma menor gama de hospedeiros. A base genética da estirpe que suporta o gene para a carbapenemase também pode desempenhar um papel importante, como o surgimento de um gene num clone que pode favorecer a propagação inicial de uma carbapenemase.

O terceiro parâmetro diz respeito à mobilidade das populações, uma vez constituído um reservatório, ou seja, o aparecimento de uma carbapenemase numa área geográfica onde existe grande mobilidade da população para outras regiões, então, a probabilidade dessa mesma resistência começar a surgir noutros locais é elevada, contribuindo dessa forma para a disseminação global.

Este tipo de enzima, tendo surgido pela primeira vez nos EUA, em 1996, em poucos anos disseminou-se por todo o mundo (Figura 9), por onde são reportadas na sua maioria em isolamentos nosocomiais de *K. pneumoniae*, no entanto, apesar de serem raros, existem relatos de ocorrência na comunidade, tal com já aconteceu em Israel (NORDMANN *et. al.*, 2009; NAVON-VENEZIA *et. al.*, 2009).

Mundialmente, as KPC foram identificadas maioritariamente na América do Norte e Sul, Europa e Sudeste Asiático (Figura 9) (NORDMANN *et. al.*, 2009; BARANIAK *et. al.*, 2011; KUMARASAMY, KALYANASUNDARAM, 2012; POTRON *et. al.*, 2012; LASCOLS *et. al.*, 2013; MUNOZ-PRINCE *et. al.*, 2013; RODRIGUEZ-ZULUETA *et. al.*, 2013).

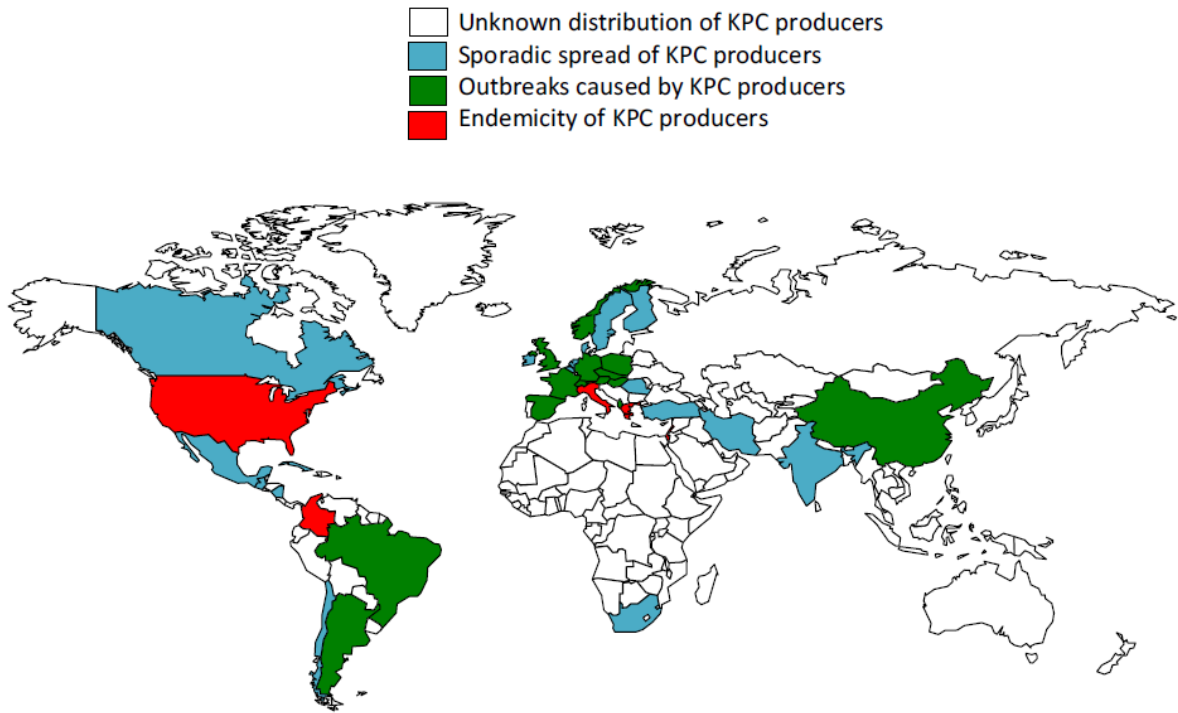


Figura 9: Distribuição geográfica de bactérias produtoras de KPCs (2014). (Adaptado de NORDMANN, POIREL, 2014).

5.1. CONTINENTE AMERICANO

Como referido anteriormente, a primeira bactéria KPC positiva foi identificada em *K. pneumoniae*, na Carolina do Norte, EUA (NORDMANN *et. al.*, 2009; YIGIT *et. al.*, 2001). Após este primeiro caso, foram descritos vários relatórios acerca de isolamentos KPC positivos em Nova Iorque e, em poucos anos, já teriam sido relatados casos em praticamente todos os estados. De notar que até janeiro de 2017, segundo o mais recente estudo do CDC (2017b), *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC foram reportadas em todos os estados dos EUA com exceção *Maine* e *Idaho* (Figura 10) (MUNOZ-PRINCE *et. al.*, 2013; CDC, 2017b).

K. pneumoniae ST258 é uma linhagem conhecida pelo uso de *Multilocus Sequence Typing* (MLST), que tem desempenhado um papel importante na disseminação de enzimas KPC nos EUA e no mundo. *K. pneumoniae* ST258 KPC positivos foram identificadas em várias instituições de saúde de vários estados nos EUA (KITCHEL *et. al.*, 2009).

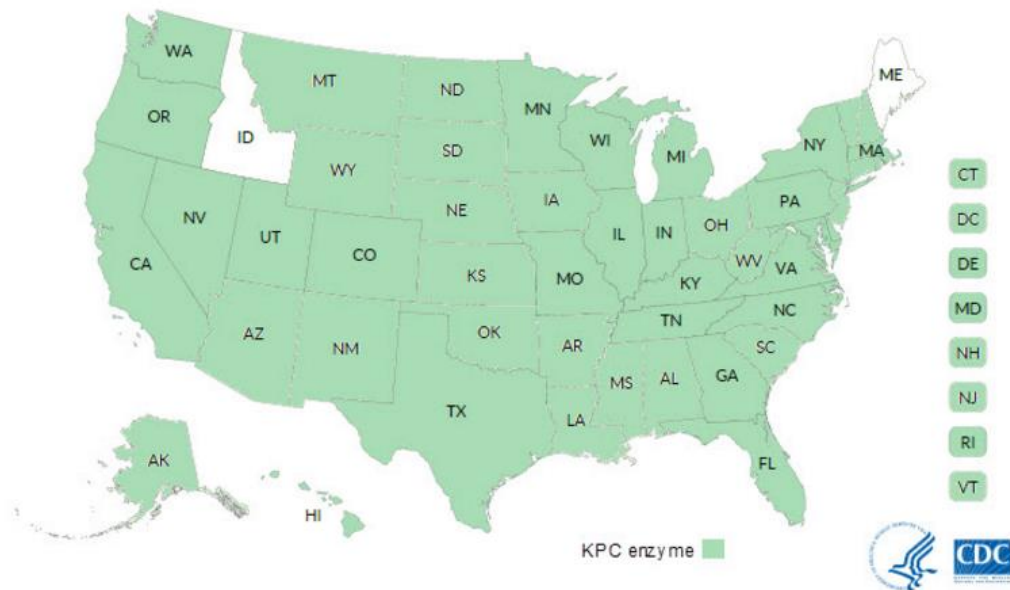


Figura 10: Estados dos EUA em que foram identificados casos de Enterobactérias KPC positivos até janeiro de 2017. (Adaptado de CDC, 2017b, em <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/trackingcre.html>).

No Canadá, o primeiro caso conhecido de KPC positivo foi em Toronto, em 2008, num isolado de *K. pneumoniae* (CHITNIS *et. al.*, 2012). O segundo caso neste país teve a particularidade de que dois dos três doentes infetados com *K. pneumoniae* bla_{KPC-3} positivo terem visitado os EUA, e o terceiro doente ocupava o quarto ao lado destes no hospital. Depois destes casos foram também identificados outros, não só em *K. pneumoniae*, mas também em *E. coli*, *K. oxytoca* e *Serratia marcescens* (GOLDFARD *et. al.*, 2009; MATASEJE *et. al.*, 2012)

Na Colômbia, estas enzimas são endêmicas e encontram-se disseminadas por todo o país. Em 2006, foi pela primeira vez detetada em *P. aeruginosa*, um ano depois de ter sido identificada pela primeira vez no país em *K. pneumoniae* (VILLEGAS *et. al.*, 2006; VILLEGAS *et. al.*, 2007; MOJICA *et. al.*, 2012).

Na Argentina, o primeiro caso de KPC-2 positivo foi identificado em *K. pneumoniae*, em 2006 (PASTERAN *et. al.*, 2008). Três anos mais tarde, houve uma extensa disseminação de *K. pneumoniae* ST258 KPC-2 positivo por todo o país (GOMEZ *et. al.*, 2011).

No Brasil, o primeiro isolamento de KPC-2 positivo foi em *K. pneumoniae*, numa unidade de cuidados intensivos, em 2006. Mais tarde esta enzima (KPC-2) é considerada endêmica no Brasil por relatos de vários casos ao longo do país (MONTEIRO *et. al.*, 2009; SEKI *et. al.*, 2011).

5.2. ÁSIA

Na Ásia, as KPCs são identificadas mais predominantemente na Índia e na China. Durante um estudo clínico, entre 2002 e 2006, realizado na Índia, foram identificados os primeiros casos de KPC positivos em *K. pneumoniae*, *E. coli*, e *Proteus mirabilis* neste país (JONES *et. al.*, 2009; KUMARASAMY, KALYANASUNDARAM, 2012; POTRON *et. al.*, 2012). No entanto, as NDM e OXA-48 são as carbapenemases mais prevalentes (KUMARASAMY *et. al.*, 2010; CASTANHEIRA *et. al.*, 2011)

Na China, em 2004, foi identificado o primeiro caso KPC positivo num isolamento de *K. pneumoniae*, sendo que, posteriormente, foram identificados variados casos no oriente deste país (WEI *et. al.*, 2007). Num estudo realizado em nove cidades chinesas, todos os isolados de *K. pneumoniae* apresentavam resistência aos carbapenemos, sendo todos eles *bla*_{KPC-2} positivo (QI *et. al.*, 2011). Um dos casos mais preocupantes surgiu num hospital na China, onde foi identificado no esgoto desse hospital *Citrobacter freundii* e *Enterobacter cloacae*, levantando preocupações acerca da contaminação de reservatórios de água (ZHANG *et. al.*, 2012).

5.3. OCEÂNIA E ÁFRICA

Segundo os dados representados pela figura 9, nestes dois continentes, os casos de resistência por Enterobactérias KPC positivas são muito escassos. No entanto, é possível observar que já foram reportados casos no Sul de África.

5.4. EUROPA

Na Europa, países como a Itália e a Grécia são neste momento os casos mais preocupantes, sendo as KPC consideradas endémicas (Figura 11).

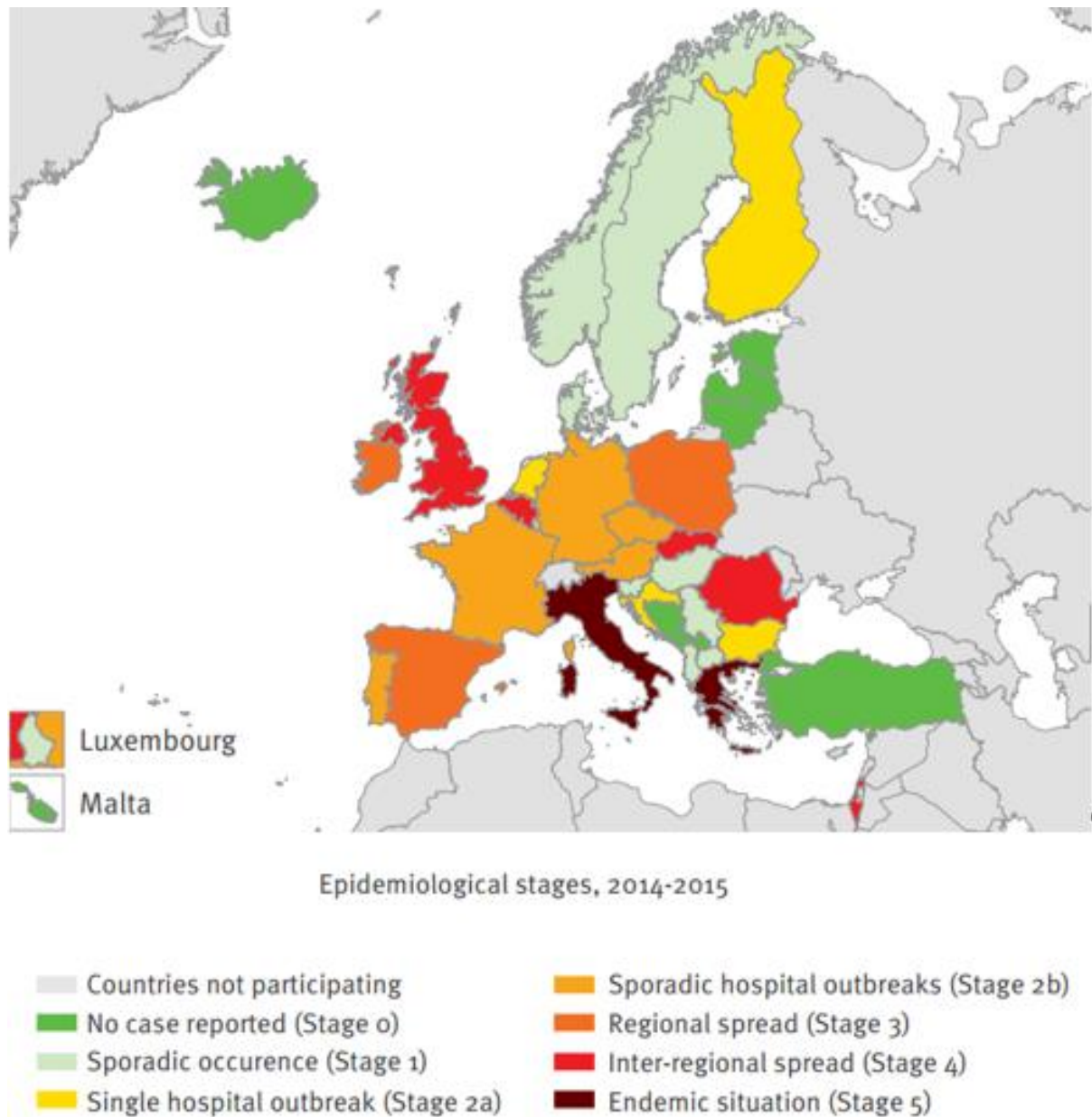


Figura 11: Distribuição geográfica de *Enterobactérias* produtoras de KPC em 38 países europeus em 2015. (Adaptado de ALBIGER et al., 2015, disponível em <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N45/art21300.pdf>).

Outros países como é o caso do Reino Unido, a Bélgica, Roménia, Eslováquia e Israel apresentam uma disseminação elevada em várias regiões como descrito nas tabelas 3 e 4.

Tabela 4: Comparação de estágios epidemiológicos de Enterobactérias produtoras de KPCs em 38 países europeus. (Adaptado de ALBIGER et al., 2015, disponível em <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N45/art21300.pdf>).

Country	KPC		Country	KPC	
	2013 ^a	2014–2015 ^b		2013 ^a	2014–2015 ^b
Albania	1	1	Latvia	1	0
Austria	1	2b	Lithuania	0	0
Belgium	3	4	Luxembourg	1	1
Bosnia and Herzegovina	0	0	Malta	0 ^c	0
Bulgaria	NA	2a	Montenegro	NA	0
Croatia	3	2a	The Netherlands	2a	2a
Cyprus	NA	1	Norway	2a	1
Czech Republic	2b	2b	Poland	3	3
Denmark	1	1	Portugal	1	2b
Estonia	NA	0	Romania	NA	4
Finland	2a	2a	Serbia	NA	1
France	2b	2b	Slovakia	NA	4
Germany	3	2b	Slovenia	1	1
Greece	5	5	Spain	2b	3
Hungary	3	1	Sweden	2a	1
Iceland	0	0	The former Yugoslav Republic of Macedonia	NA	1
Ireland	4	3	Turkey	2b	0
Israel	4	4	United Kingdom	3	4 ^d
Italy	5	5			
Kosovo*	2b	0			

- Countries not participating
- No case reported (Stage 0)
- Sporadic occurrence (Stage 1)
- Single hospital outbreak (Stage 2a)
- Sporadic hospital outbreaks (Stage 2b)
- Regional spread (Stage 3)
- Inter-regional spread (Stage 4)
- Endemic situation (Stage 5)

Tabela 5: Descrição da escala epidemiológica. (Adaptado de ALBIGER et al., 2015, disponível em <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N45/art21300.pdf>).

Epidemiological scale	Description	Stage
No cases reported	No cases reported.	0
Sporadic occurrence	Single cases, epidemiological unrelated.	1
Single hospital outbreak	Outbreak defined as two or more epidemiologically-associated cases with indistinguishable geno- or phenotype in a single institution.	2a
Sporadic hospital outbreaks	Unrelated hospital outbreaks with independent, i.e. epidemiologically-unrelated introduction or different strains; no autochthonous inter-institutional transmission reported.	2b
Regional spread	More than one epidemiologically-related hospital outbreak confined to hospitals that are part of the same region or health district, suggestive of regional autochthonous inter-institutional transmission.	3
Inter-regional spread	Multiple epidemiologically-related outbreaks occurring in different health districts, suggesting inter-regional autochthonous inter-institutional transmission.	4
Endemic situation	Most hospitals in a country are repeatedly seeing cases admitted from autochthonous sources.	5

Em Itália, o primeiro caso relatado foi num isolamento KPC-3 positivo em *K. pneumoniae*, em 2008, em Florença (GIANI *et. al.*, 2009), no ano seguinte, num hospital de Roma, dois isolados KPC-2 positivo, também em *K. pneumoniae* (FONTANA *et. al.*, 2010). No entanto, este tipo de casos começou a ser mais frequente a partir de 2009, tendo sido identificados variados casos, em Pádua (*K. pneumoniae* ST258 KPC-2 positivo), em Verona (*K. pneumoniae* ST258 de KPC-3 positivo) (RICHTER *et. al.*, 2012; MAZZARIOL *et. al.*, 2012), verificando-se uma rápida e extensiva disseminação com casos relatados por todo o país.

Em 2007, foram identificados os primeiros casos de isolados positivos para KPC em *K. pneumoniae*, ligados à Grécia (MUNOZ-PRINCE *et. al.*, 2013), e no prazo de dois anos, *K. pneumoniae* KPC positiva estava disseminada por vários hospitais neste país (POURNARAS *et. al.*, 2009; SOULI *et. al.*, 2010; MUNOZ-PRINCE *et. al.*, 2013). A rápida disseminação pelo país pode ser explicada, em parte, pelo movimento de doentes entre hospitais, uma prática bem conhecida na Grécia (GIAKOUPI *et. al.*, 2009). A maioria dos isolados KPC positivos estavam geneticamente relacionados e pertenciam à estirpe ST258 (GIAKOUPI *et. al.*, 2009).

Em Israel, um dos países com maior grau de endemicidade, para além dos casos nosocomiais também ocorrem alguns na comunidade (NORDMANN *et. al.*, 2009). Foi a partir de 2005 que a estirpe ST258 começou a ser detetada neste país, e em 2007 a incidência mensal de novos casos atingiu um pico de 41.9 por 100000 doentes/dia (KITCHEL *et. al.*, 2009; SCHWABER *et. al.*, 2011). Neste mesmo ano, por forma a diminuir esta anterior incidência, o ministério da saúde deste país interveio com algumas medidas e, em 2008, os dados remetiam para uma redução de 79% em relação ao pico anterior (SCHWABER *et. al.*, 2011).

No Reino Unido, no qual a primeira KPC-3 foi identificada em 2003, em *Enterobacter sp.*, o número de casos reportados tem sido cada vez maior (LIVERMORE *et. al.*, 2008). Para se ter uma ideia, em 2009, foram detetados 13 isolados KPC positivos em 12 hospitais. No entanto, até 2010, foram identificados 231 isolados positivos para KPC, no meio ano seguinte atingiram o valor 384 (325 *Klebsiella sp.*, 29 *Enterobacter sp.*, 26 *E. coli*, 2 *Raoultella sp.*, 1 *Serratia sp.* e 1 *Citrobacter sp.*) (HEALTH PROTECTION REPORT, 2011). Este foi um surto que resultou da propagação horizontal de plasmídeos IncFIIK relacionados com o plasmídeo israelita pKpQIL entre *K. pneumoniae* e outras *Enterobacteriaceae* (LIVERMORE *et. al.*, 2012).

Na Irlanda, o primeiro isolamento de KPC-positivo foi identificado em 2009, desde então têm surgido alguns surtos em hospitais, tal como um que envolveu dez doentes, em 2011 (ROCHE *et. al.*, 2009; MORRIS *et. al.*, 2012).

Depois de 2008, a Polónia, país onde as enzimas KPC são consideradas o tipo de carbapenemase mais prevalente, vem experienciando alguns surtos relacionados com *K. pneumoniae* ST258 (BARANIAK *et. al.*, 2009; BARANIAK *et. al.*, 2011).

Em 2009, em Madrid, Espanha, foram identificados pela primeira vez oito casos com isolamentos positivos para KPC-3 em *K. pneumoniae* (CURIAO *et. al.*, 2010). Desde então, isolamentos esporádicos KPC positivos têm vindo a ser identificados por todo o país.

Em Portugal, KPC-2 apenas foi identificada em *E. coli* em 2010 num isolado ambiental (POIREL *et. al.*, 2012). No entanto, as KPC-3, identificadas pela primeira vez neste país em 2009 (MACHADO *et. al.*, 2010), começaram recentemente a disseminar-se por todo o país, tornando-se evidente a distribuição generalizada de *K. pneumoniae* KPC-3 positivo em diferentes hospitais portugueses (MANAGEIRO *et. al.*, 2015; VUBIL *et. al.*, 2016). Este aumento do número de casos é evidente na tabela 4, onde é possível verificar a evolução epidemiológica por comparação dos dados de 2013 (*stage 1*) e 2015 (*stage 2b*).

6. NOVOS DESAFIOS

A emergência e disseminação global de Enterobactérias produtoras de KPC é alarmante e representa uma ameaça crescente à prestação de cuidados de saúde e à segurança dos doentes, resultando em custos mais elevados de saúde, internamentos prolongados, falhas de tratamento e, por vezes, morte. Isto por serem resistentes a todos os β -lactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

Neste momento, restam poucas opções de tratamento para doentes infetados com estas estirpes, estando limitados à terapia de combinação e a antibióticos mais antigos tais como polimixinas (por exemplo, colistina). No entanto, em certos países também relatam um número crescente de isolamentos com resistência à polimixina, indicando uma perda adicional de tratamento antibiótico eficaz para estas infeções (ECDC, 2015).

Segundo GLASNER *et. al.* (2013), as Enterobactérias produtoras de KPC têm a mais alta disseminação de todas as carbapenemases.

As infeções invasivas com este tipo de estirpes (nomeadamente em casos de surtos relatados anteriormente) estão associadas a elevadas taxas de mortalidade. Segundo LOPEZ *et. al.* (2010), em dezembro de 2008, 32 doentes ficaram infetados e 52 colonizados com esta estirpe. Dos 32 infetados morreram 20 e a causa de 14 dessas mortes foi atribuída à infeção.

Os resultados apresentados anteriormente demonstram a contínua disseminação e emergência deste tipo de carbapenemases por todo o mundo nos últimos anos. Países que eram classificados em termos de endemicidade com *stage 1* (Portugal) e *stage 2b* (Espanha), no espaço de dois anos passaram para *stage 2b* e *stage 3*, respetivamente. O Reino Unido, que em 2010 se encontrava no *stage 2b*, em 2012, já constava no *stage 3* (Glasner *et. al.*, 2013) passando para o *stage 4* em 2015 (ALBINGER *et. al.*, 2015).

Tendo em conta esta emergência, em 2013, na Europa, deu-se início ao projeto EuSCAPE (*European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*) sendo perceptível que o conhecimento sobre a disseminação e ocorrência deste tipo de casos era heterogéneo entre os países europeus e era expressa a preocupação de que a sub-deteção afetou a autoavaliação epidemiológica de cada país (ALBINGER *et. al.*, 2015). Este projeto tem como objetivo melhorar a compreensão de ocorrências e a disseminação de Enterobactérias produtoras de carbapenemases e construir capacidade laboratorial para o seu diagnóstico e segurança (ECDC, 2015).

Tendo isto em conta, as medidas de controlo deste tipo de infeções, em combinação com o uso prudente de antibióticos, são fundamentais para controlar a disseminação a nível mundial.

Algumas das opções governamentais para a prevenção e controlo da propagação deste tipo de bactérias incidem no (1) estabelecimento de um plano nacional para a contenção deste tipo de estirpes, (2) estabelecimento de um sistema de vigilância dedicado a estes casos, (3) apoiar o estabelecimento de um laboratório de referência para a resistência antimicrobiana, (4) incluindo a resistência devida a carbapenemases, (5) implementar a notificação obrigatória deste tipo de resistência por laboratórios de microbiologia clínica ao laboratório de referência, (6) implementar a notificação destes casos às autoridades sanitárias e implementar diretrizes nacionais para prevenção e (7) controle de bactérias produtoras de carbapenemases (ECDC, 2015), devendo estas ser implementadas quer na Europa, quer no resto do mundo por forma a que a disseminação deste tipo de estirpes seja o mais contida possível.

Por parte dos profissionais de saúde, precauções higiénicas, boa higienização das mãos, a educação direcionada para esta problemática, o uso prudente de antibióticos (uso não empírico), uso de medidas de prevenção de contaminação e contágio por contato, isolamento de doentes infetados e a vigilância ativa, são alguns dos pontos que podem e devem ser melhorados.

A cooperação de todos os países na implementação destas regras, com criação de normas, é a chave para um controlo mais eficaz destas infeções e uma redução acentuada da morbimortalidade a si associada.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de resistências bacterianas a antibióticos representa desde há muito um problema real, sobre a qual, nos últimos anos, a atenção tem-se centrado através da criação de planos de atuação e recomendações direcionadas não só para o tratamento, mas também, mais incessantemente, para a prevenção, que se revela como a chave para o sucesso na redução da morbimortalidade associada a estas resistências. No entanto, a criação destas medidas, apenas tem sentido quando há um investimento diário pelos profissionais de saúde e entidades responsáveis pela prevenção do desenvolvimento emergente destas resistências.

No que diz respeito à experiência da prática farmacêutica, a realização desta monografia possibilitou não só uma melhor perceção do nível de investimento e desenvolvimento efetuado nesta área, mas também a identificação das fragilidades e necessidades de melhoria, quer na investigação, procura de novos fármacos eficientes para tratamento de infeções bacterianas com multirresistências, quer na forma como atuam os profissionais de saúde. Em ambiente hospitalar, as regras de prevenção de contágio são de primeira ordem para o sucesso. As prescrições médicas não empíricas são cada vez mais importantes na prevenção do desenvolvimento de novas resistências. Quanto aos farmacêuticos, deve evidenciar-se e esclarecer-se novamente o utente para a correta forma do uso dos medicamentos assegurando-se que este percebe a informação transmitida.

Através do estudo efetuado é possível concluir que o investimento no nível de formação dos profissionais de saúde deve ser melhorado com formações direcionadas para esta problemática, certificando-se que os protocolos que são criados se implementem na prática.

Inicialmente, as expectativas idealizadas para a realização desta monografia depreenderam-se com a necessidade do estabelecimento do ponto situacional sobre esta temática e da verificação de estratégias de atuação, para que as metas sejam cumpridas e a atenção seja focalizada nesse sentido.

Apesar das conclusões retiradas por via dos resultados apresentados, acerca do panorama global de disseminação, aconselha-se a realização de mais estudos de modo a que possam surgir novas perspetivas evolutivas e adaptativas face às dificuldades emergentes. Assim será possível perceber a evolução desta problemática, verificando-se, no caso de as medidas estarem implementadas e serem cumpridas, se estas resultam na redução do número de casos existentes e, conseqüentemente, a diminuição da morbimortalidade associada a estas infeções.

BIBLIOGRAFIA

ALBIGER, B.; GLASNER, C.; STRUELENS, M.; GRUNDMANN, H.; MONNET, D. - Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 20(45) (2015) 1-18. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.

AMBLER, R. P. The Structure of Beta-Lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 289(1036) (1980) 321-331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.

BARANIAK, A.; GRABOWSKA, A.; IZDEBSKI, R.; FIETT, J.; HERDA, M.; BOJARSKA, K.; ŻABICKA, D.; KANIA-PUDŁO, M.; MŁYNARCZYK, G.; ŻAK-PUŁAWSKA, Z.; HRYNIEWICZ, W.; GNIADKOWSKI, M. - Molecular characteristics of KPC-producing *Enterobacteriaceae* at the early stage of their dissemination in Poland, 2008–2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(12) (2011) 5493-5499. doi: 10.1128/AAC.05118-11.

BARANIAK, A.; IZDEBSKI, R.; HERDA, M.; FIETT, J.; HRYNIEWICZ, W.; GNIADKOWSKI, M.; KERN-ZDANOWICZ, I.; FILCZAK, K.; ŁOPACIUK, U. - Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(10) (2009) 4565-4567. doi: 10.1128/AAC.00436-09.

BORER, A.; SAIDEL-ODES, L.; RIESENBERG, K.; ESKIRA, S.; PELED, N.; NATIV, R.; SCHLAEFFER, F.; SHERF, M. - Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 30(10) (2009) 972-976. doi:10.1086/605922.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. - Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 54(3) (2010) 969-976. doi: 10.1128/AAC.01009-09.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. - A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 39(6) (1995) 1211. PMC162717.

CASTANHEIRA, M.; DESHPANDE, L.M.; MATHAI, D.; BELL, J.M.; JONES, R.N.; MENDES, R.E. - Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006–2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(3) (2011) 1274-1278. doi: 10.1128/AAC.01497-10.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tracking carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). 2017b. [Acedido a 9 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/trackingcre.html>

Centre for Disease Prevention and Control (CDC). - About Antimicrobial Resistance. 2015. [Acedido a 15 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>

Centre for Disease Prevention and Control (CDC). - Antibiotic/Antimicrobial Resistance 2017a. [Acedido a 15 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cdc.gov/drugresistance/>

CHITNIS, A.S.; CARUTHERS, P.S.; RAO, A.K.; LAMB, J.; LURVEY, R.; ROCHARS, V.; KITCHEL, B.; CANCIO, M.; TÖRÖK, T.J.; GUH, A.Y.; GOULD, C.V.; WISE, M.E. - Outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 33(10) (2012) 984-92. doi: 10.1086/667738.

COTRIM, E. R.; ROCHA, R. D. R.; FERREIRA, M. F. R. - *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–KPC em *Enterobacteriaceae*: o desafio das bactérias multirresistentes. *Revista do Centro Universitário Newton Paiva.* 5(1) (2012) 268-275. ISSN 2176 7785.

CURIAO, T.; MOROSINI, M.I.; RUIZ-GARBAJOSA, P.; ROBUSTILLO, A.; BAQUERO, F.; COQUE, T.M.; CANTÓN, R. - Emergence of *bla*_{KPC-3}-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 65(8) (2010) 1608-1614. doi: 10.1093/jac/dkq174.

CUZON, G.; NAAS, T.; TRUONG, H.; VILLEGAS, M.D.; WISELL, K.T.; CARMELI, Y.; GALES, A.C.; VENEZIA, S.N.; QUINN, J.P.; NORDMANN, P. - Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce β -lactamase *bla*_{KPC-2} gene. *Emerg Infect Dis.* 16(9) (2010) 1349-56. doi: 10.3201/eid1609.091389.

DECLOUR, A. - Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *National Institutes of Health.* 1749(5) (2009) 808-816. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005.

Decreto-Lei nº 134/2005, 16 de agosto de 2005. [Acedido a 6 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068384/035-B_DL_134_2005_3Alt.pdf

DJAHMI, N.; DUNYACH-REMY, C.; PANTEL, A.; DEKHIL, M.; SOTTO, A.; LAVIGNE, J. - Epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean countries. *BioMed Research International*. 2014 (2014) 1-11. doi: 10.1155/2014/305784.

DORTET, L.; POIREL, L.; NORDMANN, P. - Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *BioMed Research International*. 2014 (2014) 1-12. doi:10.1155/2014/249856.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. - Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. *Food Technol Biotechnol*. 46(1) (2008) 11-21. ISSN 1330-9862.

Encyclopedia Britannica. – Antibiotic resistance. 2012. [Acedido a 3 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://global.britannica.com/media/full/1027479/129670>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). - Antimicrobial resistance and antimicrobial consumption. 2017. [Acedido a 15 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/Pages/antimicrobial-resistance-and-anitmicrobial-consumption.aspx>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). - Update on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Summary of the May 2015 expert assessment. 2015. [Acedido a 15 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-news/Documents/antimicrobial-resistance-EuSCAPE-Evidence-Brief.pdf>

FERNANDES, R.; AMADOR, P.; PRUDÊNCIO, C. - β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol*. 24 (2013) 7-17. Doi:10.1097/MRM.0b013e3283587727.

FLUIT, A.; VISSER, M., SCHMITZ, F. - Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev*. 14(4) (2001) 837-862. doi: 10.1128/CMR.14.4.836-871.2001.

FONTANA, C.; FAVARO, M.; SARMATI, L.; NATOLI, S.; ALTIERI, A.; BOSSA, M.C.; MINELLI, S.; LEONARDIS, F.; FAVALLI, C. - Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *BMC Res Notes*. 3 (2010) 1-5. doi: 10.1186/1756-0500-3-40.

FONTANA, R.; ALDEGHERI, M.; LIGOZZI, M.; LOPEZ, A.; SATTA, G. - Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. American Society for Microbiology. 38(9) (1994), 1980-1983. PMC:284671.

FONTANA, R.; AMALFITANO, G; SATTA, G. - Mechanisms of resistance growth inhibition and killing by β -lactam antibiotics in *Enterococci*. *Clin Infect Dis*. 15(3) (1992) 486-489. doi:10.1093/15.3.486.

GIAKOUPIS, P.; MALTEZOU, H.; POLEMIS, M.; PAPPAS, O.; SAROGLOU, G.; VATOPOULOS, A. - KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. *Euro Surveill*. 14(21) (2009). pii:19218.

GIANI, T.I.; D'ANDREA, M.M.; PECILE, P.; BORGIANNI, L.; NICOLETTI, P.; TONELLI, F.; BARTOLONI, A.; ROSSOLINI, G.M. - Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 carbapenemase. *J Clin Microbiol*. 47(11) (2009) 3793-3794. doi: 10.1128/JCM.01773-09.

GLASNER, C.; ALBIGER, B.; BUIST, G.; ANDRAŠEVIĆ, A.T.; CANTON, R.; CARMELI, Y.; FRIEDRICH, A.W.; GISKE, C.G.; GLUPCZYNSKI, Y.; GNIADKOWSKI, M.; LIVERMORE, D.M.; NORDMANN, P.; POIREL, L.; ROSSOLINI, G.M.; SEIFERT, H.; VATOPOULOS, A.; WALSH, T.; WOODFORD, N.; DONKER, T.; MONNET, D.L.; GRUNDMANN, H.; EuSCAPE working group. - Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill*. 18(28) (2013). pii=20525.

GOLDFARB, D.; HARVEY, S.B.; JESSAMINE, K.; JESSAMINE, P.; TOYE, B.; DESJARDINS, M. - Detection of plasmid-mediated KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: evidence of intrahospital transmission. *J Clin Microbiol*. 47(6) (2009)1920-1922. doi: 10.1128/JCM.00098-09.

GOMEZ, S.A.; PASTERAN, F.G.; FACCONI, D.; TIJET, N.; RAPOPORT, M.; LUCERO, C.; LASTOVETSKA, O.; ALBORNOZ, E.; GALAS, M.; KPC GROUP, MELANO, R.G.; CORSO, A.; PETRONI, A. - Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect*. 17(10) (2011) 1520-1524. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03600.x.

GUPTA, A.; AMPOFO, K.; RUBENSTEIN, D.; SAIMAN, L.; - Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *J Perinatol.* 23(6) (2003) 439-43. doi: 10.1038/sj.jp.7210973.

GUPTA, N.; LIMBAGO, B.M.; PATEL, J.B.; KALLEN, A.J. - Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin. Infect. Dis.* 53(1) (2011) 60-67. doi: 10.1093/cid/cir202.

HAWKEY, P. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *British Med J.* 317 (1998), 657-360. PMC1113838.

HEALTH PROTECTION REPORT. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in the UK 2003-2011. 2011. [Acedido a 11 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/HPR/archives/2011/news2411.htm>

HIRSCH, E. B.; TAM, V. H. - Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 65(6) (2010) 1119-1125. doi: 10.1093/jac/dkq108.

JONES, C.H.; TUCKMAN, M.; KEENEY, D.; RUZIN, A.; BRADFORD, P.A. - Characterization and sequence analysis of extended-spectrum- β -lactamase-encoding genes from *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates collected during tigecycline phase 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(2) (2009) 465-475. doi: 10.1128/AAC.00883-08.

KITCHEL, B.; RASHEED, J.K.; PATEL, J.B.; SRINIVASAN, A.; NAVON-VENEZIA, S.; CARMELI, Y.; BROLUND, A.; GISKE, C.G. - Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(8) (2009) 3365-3370. doi: 10.1128/AAC.00126-09.

KUMARASAMY, K.; KALYANASUNDARAM, A. - Emergence of *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing NDM-1 with KPC-2 from India. *J Antimicrob Chemother.* 67(1) (2012) 243-244. doi: 10.1093/jac/dkr431.

KUMARASAMY, K.K.; TOLEMAN, M.A.; WALSH, T.R.; BAGARIA, J.; BUTT, F.; BALAKRISHNAN, R.; CHAUDHARY, U.; DOUMITH, M.; GISKE, C.G.; IRFAN, S.; KRISHNAN, P.; KUMAR, A.V.; MAHARJAN, S.; MUSHTAQ, S.; NOORIE, T.; PATERSON, D.L.; PEARSON, A.; PERRY, C.; PIKE, R.; RAO, B.; RAY, U.; SARMA, J.B.; SHARMA, M.; SHERIDAN, E.; THIRUNARAYAN, M.A.; TURTON, J.; UPADHYAY, S.; WARNER, M.; WELFARE, W.; LIVERMORE, D.M.; WOODFORD, N. - Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10(9) (2010) 597-602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.

LASCOLS, C.; PEIRANO, G.; HACKEL, M.; LAUPLAND, K.B.; PITOUT, J.D. - Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(1) (2013) 130-136. doi: 10.1128/AAC.01686-12.

Lei nº 131/2015, 4 de setembro de 2015. [Acedido a 3 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc9992.pdf

Lei nº 173/2015, 25 de agosto de 2015. [Acedido a 3 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ecopilhas.pt/files/_DL___173_2015_55f2bbcb0f87a.pdf

LIVERMORE, D.M. - Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 39(4) (2012) 283-294. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012.

LIVERMORE, D.M.; HOPE, R.; BRICK, G.; LILLIE, M.; REYNOLDS, R. - Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother.* 62(2) (2008) 55-63. doi: 10.1093/jac/dkn352.

LOPEZ, J.A.; CORREA, A.; NAVON-VENEZIA, S.; CORREA, A.L.; TORRES, J.A.; BRICEÑO, D.F.; MONTEALEGRE, M.C.; QUINN, J.P.; CARMELI, Y.; VILLEGAS, M.V. - Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 17(1) (2010) 52-56. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x.

MACHADO, P.; SILVA, A.; LITO, L.; MELO-CRISTINO, J.; DUARTE, A. - Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST11-producing KPC-3 carbapenemase at a Lisbon hospital. [Abstract]. *Clin. Microbiol. Infect.* 16 (2010) 2-28.

MANAGEIRO, V.; FERREIRA, E.; ALMEIDA, J.; BARBOSA, S.; SIMÕES, C.; ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE PROGRAM IN PORTUGAL (ARSIP), BONOMO, R.; CANIÇA M. - Predominance of KPC-3 in a survey for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(6) (2015) 3588-3592. doi: 10.1128/AAC.05065-14.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, J. J. - Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 32(4) (2014) 4-9. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70168-5.

MATASEJE, L.F.; BRYCE, E.; ROSCOE, D.; BOYD, D.A.; EMBREE, J.; GRAVEL, D.; KATZ, K.; KIBSEY, P.; KUHN, M.; MOUNCHILI, A.; SIMOR, A.; TAYLOR, G.; THOMAS, E.; TURGEON, N.; MULVEY, M.R. - Carbapenem-resistant Gram-negative *bacilli* in Canada 2009–10: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP). *J Antimicrob Chemother* 67(6) (2012) 1359-1367. doi: 10.1093/jac/dks046.

MAZZARIOL, A.; LO CASCIO, G.; BALLARINI, P.; LIGOZZI, M.; SOLDANI, F.; FONTANA, R.; CORNAGLIA, G. - Rapid molecular technique analysis of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an Italian surgery unit. *J Chemother.* 24(2) (2012) 93-96. doi: 10.1179/1120009X12Z.00000000020.

Michigan State University (MSU). - Antimicrobial resistance learning site. 2011. [Acedido a 2 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/molecular-basis-for-antimicrobial-resistance/intrinsic-resistance/I.-intrinsic-resistance>.

MIRIAGOU, V.; TZOUVELEKIS, L. S.; ROSSITER, S.; TZELEPI, E.; ANGULO, F. J.; WHICHARD, J. M. - Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(4) (2003) 1297-1300. doi: 10.1128/AAC.47.4.1297-1300.2003.

MOJICA, M.F.; CORREA, A.; VARGAS, D.A.; MAYA, J.J.; MONTEALEGRE, M.C.; ROJAS, L.J.; RUIZ, S.J.; QUINN, J.P.; VILLEGAS, M.V. - Molecular correlates of the spread of KPC-producing *Enterobacteriaceae* in Colombia. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40(3) (2012) 277-279. 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.006.

MOLAND, E. S.; HANSON, N. D.; HERRERA, V. L.; BLACK, J. A.; LOCKHART, T. J.; HOSSAIN, A.; JOHNSON, J. A.; GOERING, R. V.; THOMSON, K. S. - Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 51(3) (2003) 711-714. doi: 10.1093/jac/dkg124.

MONTEIRO, J.; SANTOS, A.F.; ASENSI, M.D.; PEIRANO, G.; GALES, A.C. - First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(1) (2009) 333-334. doi: 10.1128/AAC.00736-08.

MORRIS, D.; BOYLE, F.; MORRIS, C.; CONDON, I.; DELANNOY-VIEILLARD, A.S.; POWER, L.; KHAN, A.; MORRIS-DOWNES, M.; FINNEGAN, C.; POWELL, J.; MONAHAN, R.; BURNS, K.; O'CONNELL, N.; BOYLE, L.; O'GORMAN, A.; HUMPHREYS, H.; BRISSE, S.; TURTON, J.; WOODFORD, N.; CORMICAN, M. - Inter-hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 carbapenemase in Ireland. *J Antimicrob Chemother.* 67(10) (2012) 2367-2372. doi: 10.1093/jac/dks239.

MUNOZ-PRINCE, L.; POIREL, L.; BONOMO, R.; SCHWABER, M.; DAIKOS, G.; CORMICAN, M.; CORNAGLIA, G.; GARAU, J.; GNIADKOWSKI, M.; HAYDEN, M.; KUMARASAMY, K.; LIVERMORE, D.; MAYA, J.; NORDMANN, P.; PATEL, J.; PATERSON, D.; PITOUT, J.; VILLEGAS, M.; WANG, H.; WOODFORD, N.; QUINN, J. - Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 13(9) (2013) 785-796. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.

NAAS, T.; CUZON, G.; VILLEGAS, M. V.; LARTIGUE, M. F.; QUINN, J. P.; NORDMANN, P. - Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase *bla*_{KPC} gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 52(4) (2008) 1257-1263. doi: 10.1128/AAC.01451-07.

NAVON-VENEZIA, S.; LEAVITT, A.; SCHAWER M.J.; RASHEED, J.K.; SRINIVASAN, A.; PATEL, J.B.; CARMELI, Y. - First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (2009) 818-820. doi:10.1128/AAC.00987-08.

NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. - The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 9(4) (2009) 228-236. doi:10.1016/S1473-3099(09)70054-47.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. - Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17(10) (2011) 1791-1798. doi: 10.3201/eid1710.110655.

NORDMANN, P.; POIREL, P. - The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Inf.* 20(9) (2014) 821-30. doi: 10.1111/1469-0691.12719.

Organização Mundial de Saúde (OMS). - A crescente ameaça da resistência antimicrobiana. Opções de ação. Sumário executivo. 2012. [Acedido a 25 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75389/3/OMS_IER_PSP_2012.2_por.pdf?ua=1

Organização Mundial de Saúde (OMS). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Organização Pan-Americana da Saúde. 2011. [Acedido a 6 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>

PASTERAN, F.G.; OTAEGUI, L.; GUERRIERO, L.; RADICE, G.; MAGGIORA, R.; RAPOPORT, M.; FACCONI, D.; DI MARTINO, A.; GALAS, M. - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 14(7) (2008) 1178-1180. doi: 10.3201/eid1407.070826.

PATEL, G.; HUPRIKAR, S.; FACTOR, S.H.; JENKINS, S.G.; CALFEE, D.P.; - Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 29(12) (2008) 1099-1106. doi:10.1086/592412.

PATERSON, D.L.; DOI, Y. - A step closer to extreme drug resistance (XDR) in Gram-negative *bacilli*. *Clin. Infect. Dis. Infect. Dis. Soc. Am.*, 45 (2007) 1179-1181. doi: 10.1086/522287.

PÉREZ, C. - Resistencia bacteriana. *SusMedicos.* 2007. [Acedido a 2 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.susmedicos.com/art_Resistencia_Bacteriana.htm

PFALLER, M.; ROSENTHAL, K.; MURRAY, P. - *Medical Microbiology.* 8th edition: Elsevier Sander, 2013. ISBN 978-0-323-29956-5.

POIREL, L.; BARBOSA-VASCONCELOS, A.; SIMÕES, R.R.; DA COSTA, P.M.; LIU, W.; NORDMANN, P. - Environmental KPC-producing *Escherichia coli* isolates in Portugal. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56(3) (2012) 1662-1663. doi:10.1128/AAC.05850-11.

POIREL, L.; HÉRITIER, C.; TOLUN, V.; NORDMANN, P. - Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(1) (2004) 15-22. PMC310167.

POIREL, L.; NAAS, T.; NICOLAS, D.; COLLET, L.; BELLAIS, S.; CAVALLO, J. D.; NORDMANN, P. - Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase and its plasmid-and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 44(4) (2000) 891-897. PMC89788.

Portaria nº 1429/2007, 2 de novembro de 2007. [Acedido a 5 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf

Portaria nº 594/2004, 2 de junho de 2004. [Acedido a 6 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/261780>

POTRON, A.; POIREL, L.; VERDAVAINE, D.; NORDMANN, P. - Importation of KPC-2-producing *Escherichia coli* from India. *J Antimicrob Chemother.* 67(1) (2012) 242-243. doi: 10.1093/jac/dkr426.

POURNARAS, S.; PROTONOTARIOU, E.; VOULGARI, E.; KRISTO, I.; DIMITROULIA, E.; VITTI, D.; TSALIDOU, M.; MANIATIS, A.N.; TSAKRIS, A.; SOFIANOU, D. - Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 64(2) (2009) 348-352. doi: 10.1093/jac/dkp207.

QI, Y.; WEI, Z.; JI, S.; DU, X.; SHEN, P.; YU, Y. - ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *J Antimicrob Chemother.* 66(2) (2011) 307-312. doi: 10.1093/jac/dkq431.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. - Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 20(3) (2007) 440-458. doi: 10.1128/CMR.00001-07.

RICE, L.; BONOMO, R. - Genetic and biochemical mechanisms of bacterial. In: Victor Lorian, M. D. *Antibiotics in Laboratory Medicine* (5th ed.). Nova Iorque: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, ISBN 0-7817-4983-2, 441-476.

RICHTER, S.N.; FRASSON, I.; FRANCHIN, E.; BERGO, C.; LAVEZZO, E.; BARZON, L.; CAVALLARO, A.; PALÙ, G. - KPC-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae* in two hospitals in Padua, Italy, June 2009–December 2011: massive spreading of a KPC-3-encoding plasmid and involvement of non-intensive care units. *Gut Pathog.* 4(1) (2012) 1-9. doi: 10.1186/1757-4749-4-7.

ROCHE, C.; COTTER, M.; O'CONNELL, N.; CROWLEY, B. - First identification of class A carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Republic of Ireland. *Euro Surveill.* 14(3) (2009). pii: 19163.

RODRÍGUEZ-ZULUETA, P.; SILVA-SÁNCHEZ, J.; BARRIOS, H.; REYES-MAR, J.; VÉLEZ-PÉREZ, F.; ARROYO-ESCALANTE, S.; OCHOA-CARRERA, L.; DELGADO-SAPIEN, G.; MORALES-ESPINOZA, M.R.; TAMAYO-LEGORRETA, E.; HERNÁNDEZ-CASTRO, R.; GARZA-RAMOS, U. - First outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) clinical isolates in a Mexican Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(8) (2013) 4086-4088. doi: 10.1128/AAC.02530-12.

RYAN, K.; RAY, G. - The bacterial cell. In: Sherris - *Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases* (4th ed.). Nova Iorque. The McGraw-Hill Companies. 2004. doi: 10.1036/0838585299.

SCHMIEDER, R.; EDWARDS, R. - Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiol.* 7(1) (2012) 73-89. doi: 10.2217/fmb.11.135.

SCHWABER, M.J.; LEV, B.; ISRAELI, A.; SOLTER, E.; SMOLLAN, G.; RUBINOVITCH, B.; SHALIT, I.; CARMELI, Y. - Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52(7) (2011) 848-855. doi: 10.1093/cid/cir025.

SEKI, L.M.; PEREIRA, P.S.; SOUZA, M.P.; CONCEIÇÃO, M.S.; MARQUES, E.A.; PORTO, C.O.; COLNAGO, E.M.; ALVES, C.F.; GOMES, D.; ASSEF, A.P.; SAMUELSEN; ASENSI, M.D. - Molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 70(2) (2011) 274-277. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.01.006.

SOULI, M. GALANI, I.; ANTONIADOU, A.; PAPADOMICHELAKIS, E.; POULAKOU, G.; PANAGEA, T.; VOURLI, S.; ZERVA, L.; ARMAGANIDIS, A.; KANELLAKOPOULOU, K.; GIAMARELLOU, H. - An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 50(3) (2010) 364-373. doi: 10.1086/649865.

SOUSA, J. C. - *Manual de antibióticos antibacterianos*. 2ª edição. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2006. ISBN 972-8830-49-1.

SUÁREZ, C.; GUDIOL, F. - Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 27(2) (2009) 116-129. doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001.

TAYLOR, N.F. - SWOT Analysis: What It Is and When to Use It. 2016. [Acedido a 28 de dezembro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.businessnewsdaily.com/4245-swot-analysis.html>

THOMSON, K. S. - Extended-spectrum- β -lactamase, *AmpC*, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol.* 48(4) (2010) 1019-1025. doi: 10.1128/JCM.00219-10.

VILLEGAS, M.V.; LOLANS, K.; CORREA, A.; KATTAN, J.N.; LOPEZ, J.A.; QUINN, J.P. - First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(4) (2007) 1553-1555. doi: 10.1128/AAC.01405-06.

VILLEGAS, M.V.; LOLANS, K.; CORREA, A.; SUAREZ, C.J.; LOPEZ, J.A.; VALLEJO, M.; QUINN, J.P. - First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(8) (2006)2880-2882. doi: 10.1128/AAC.00186-06.

VUBIL, D.; FIGUEIREDO, R.; REIS, T.; CANHA, C.; BOAVENTURA, L.; DA SILVA, G.J. - Outbreak of KPC-3-producing ST15 and ST348 *Klebsiella pneumoniae* in a Portuguese hospital. *Epidemiol Infect.* 145(3) (2016) 595-599. doi: 10.1017/S0950268816002442.

WALSH, T.R. - Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 36(3) (2010) 8-14- doi: 10.1016/S0924-8579(10)70004-2.

WATANABE, M.; IYOBE, S.; INOUE, M.; MITSUHASHI, S. - Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 35(1) (1991) 147-151. PMC244956.

WEI, Z.Q.; DU, X.X.; YU, Y.S.; SHEN, P.; CHEN, Y.G.; LI, L.J. - Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(2) (2007) 763-765. doi: 10.1128/AAC.01053-06.

WRIGHT, G. - Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 57(10) (2003) 1451-1464. doi: 10.1016/j.addr.2005.04.002.

YIGIT, H.; QUEENAN, A. M.; ANDERSON, G. J.; DOMENECH-SANCHEZ, A.; BIDDLE, J. W.; STEWARD, C. D.; ALBERTI, S.; BUSH, K.; TENOVER F. C. - Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-I, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(4) (2001) 1151-1161. doi:10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.

YONG, D.; TOLEMAN, M. A.; GISKE, C. G.; CHO, H. S.; SUNDMAN, K.; LEE, K.; WALSH, T. R. - Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(12) (2009) 5046-5054. doi: 10.1128/AAC.00774-09.

ZHANG, X.; LU, X.; ZONG, Z. - *Enterobacteriaceae* producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 73(2) (2012) 204-206. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.007.