



Ângela Teixeira Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Panorama das Resistências Bacterianas e Perspetivas Futuras” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Maria Vinagre Marques da Silva, da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro, 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ângela Teixeira Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Panorama das Resistências Bacterianas e Perspetivas Futuras” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Maria Vinagre Marques da Silva, da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



Eu, Ângela Teixeira Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013147723, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “ Panorama das Resistências Bacterianas e Perspetivas Futuras” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 03 de setembro de 2018.

Ângela Teixeira Ribeiro

(Ângela Teixeira Ribeiro)

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais, à minha irmã e à minha prima Andrea, por todo o apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim. Obrigada por tornarem este sonho possível.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso, por todo o apoio, disponibilidade e conhecimento transmitido essencial à elaboração da presente monografia.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, pela hospitalidade e orientação ao longo dos 2 meses de estágio.

A toda a equipa da Farmácia Bairro S^o Miguel por todos os ensinamentos prestados. Obrigada pela amizade e amabilidade com que me receberam.

A todos os colegas e amigos que Coimbra me deu, em especial às colegas da cave direita e à Phartuna Tuna de Farmácia de Coimbra. Obrigada por todos os momentos partilhados ao longo destes 5 anos.

Ao Edgar por todo o apoio e paciência nesta reta final.

Por último um especial agradecimento a Coimbra, “Cidade que me acolheu e que em mim nasceu e cresceu”

Índice

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar	4
Lista de abreviaturas	5
Introdução	6
Análise swot.....	7
1. Pontos fortes.....	8
a) Recursos humanos.....	8
b) Aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica	8
c) Componente formativa.....	9
d) Rede de hospitais CUF	9
e) Facilidade de adaptação aos métodos de trabalho	10
2. Pontos fracos.....	10
a) Pouco conhecimentos em relação a algumas áreas.....	10
b) Período de estágio	11
3. Oportunidades:.....	11
a) Validação de protocolos de citotóxicos e observação da preparação dos mesmos	11
b) Distribuição de medicação em regime ambulatorio	12
c) Discussões de casos clínicos e sessões clínicas hospitalares.....	13
d) Sistema Glintt.....	13
4. Ameaças:	13
a) Medicamentos Esgotados	13
b) Dificuldade de acesso à carreira de FH pelos recém formados	14
Conclusão.....	15
Referências Bibliográficas.....	16
Anexos	17

Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	24
Lista de Abreviaturas	25
Introdução	26
Análise SWOT	27

1. Pontos Fortes.....	28
a) Localização da Farmácia e Público-alvo.....	28
b) Infraestrutura e Organização das Instalações.....	28
c) Equipa Técnica.....	29
d) Componente Formativa.....	30
e) Sifarma 2000.....	30
2. Pontos Fracos.....	31
a) Lacunas na Formação Académica.....	31
b) Preparação de Medicamentos Manipulados.....	31
c) Cosméticos e Dermocosméticos.....	32
3. Oportunidades.....	33
a) Gestão estratégica de produtos.....	33
b) Cartão Saúde.....	34
4. Ameaças.....	34
a) Receitas Manuais e Receita sem Papel.....	34
b) Rotura de Stocks e medicamentos esgotados.....	35
Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas.....	38

Parte III

Monografia.....	39
Resumo.....	40
Abstract.....	41
Lista de Abreviaturas.....	42
1. Introdução.....	43
2. Antibióticos e resistências associadas.....	44
a) Mecanismos de Resistência Bacteriana.....	45
b) Resistência adquirida.....	46
c) Resistência Intrínseca.....	47
3. Bactérias ESKAPE.....	48
a) <i>Enterococcus</i>	48
b) <i>Staphylococcus aureus</i>	50
c) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	52
d) <i>Acinetobacter</i>	53

e) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55
f) <i>Enterobacter spp</i>	57
4. Panorama das resistências e consumo de antibióticos em Portugal.....	58
5. Medidas a praticar para controlo e vigilância das resistências	59
a) Sistema de vigilância de resistências	59
b) Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos em Portugal (PPCIRA).....	60
c) Evolução na adoção das precauções básicas de controlo de infeção.....	60
6. Perspetivas futuras	61
a) Prescrição empírica Vs. Personalizada.....	62
b) Desenvolvimento de novas metodologias: RAPID (Resazurin-Amplified Picoarray Detection).....	64
7. Conclusão	66
8. Referências Bibliográficas.....	67

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Hospital CUF Porto

Lista de abreviaturas

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

DCI – Denominação Comum Internacional

FH – Farmácia Hospitalar

HCP – Hospital CUF Porto

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RCM – Resumos das Características do Medicamento

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla diversas unidades curriculares com componentes letivas teóricas e práticas que nos permitem adquirir conhecimentos e competências imprescindíveis para a nossa prática profissional, assim como para a posterior inserção no mercado de trabalho.

Através da realização dos estágios curriculares obtemos a nossa primeira oportunidade de contacto com a realidade do papel desempenhado pelo farmacêutico nas suas diversas vertentes permitindo-nos consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos nove semestres. Um desses estágios, integrado no plano curricular do mestrado, de carácter obrigatório, realiza-se ao nível da farmácia comunitária. A Faculdade proporciona ainda a oportunidade de contactar com outras áreas onde podemos destacar a Farmácia Hospitalar (FH) e a indústria farmacêutica.

Nos últimos anos o conceito de FH tem vindo a transformar-se o que permitiu aos farmacêuticos ampliar os seus horizontes, tornando-se mais ativos nos serviços prestados ao doente, assim como a sua integração como elemento de uma equipa multidisciplinar. Assim, tendo em conta as transformações sofridas no papel do farmacêutico em contexto hospitalar, o meu interesse pela FH prende-se na prática laboratorial realizada e no acompanhamento personalizado do doente executado pelos farmacêuticos. Sendo assim optei pela realização deste estágio curricular numa rede de hospitais privados que preza pela qualidade e diversidade de serviços prestados.

O Hospital CUF Porto (HCP), inaugurado em Junho de 2010, é o maior hospital privado do Norte do país, faz parte de um dos principais grupos de saúde privados, o Grupo José de Mello Saúde, dispõe de uma ampla oferta de cuidados de saúde para toda a família, abrangendo 35 especialidades. Em 2013 obteve a classificação máxima no relatório do Sistema Nacional de Avaliação em Saúde.¹ Podemos considerar que o estabelecimento cultiva uma cultura de melhoria contínua e vê com primazia as necessidades do doente. A realização do estágio nesta unidade hospitalar decorreu durante os meses de janeiro e fevereiro do presente ano. O período de estágio foi repartido em duas áreas distintas, a distribuição de medicamentos e a preparação de citotóxicos.

Com o presente relatório, construído segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), pretendo analisar a experiência adquirida ao longo da realização do estágio curricular em farmácia hospitalar.

Análise swot

A análise SWOT abrange duas dimensões: a **interna** onde se incluem os pontos fortes (*strengths*) e os pontos fracos (*weakness*) e a **externa** que engloba as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*).² Desta forma realizarei uma análise crítica contextualizada sobre os pontos que considero favoráveis ou desfavoráveis referentes ao meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar



Ilustração 1: Diagrama da Análise SWOT

I. Pontos fortes

a) Recursos humanos

Os serviços farmacêuticos do HCP são constituídos por uma equipa jovem e dinâmica, que se mostrou disponível tanto na receção e integração dos estagiários, bem como na contextualização e apoio nas tarefas a realizar.

b) Aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica

A formação académica contribui para o nosso desenvolvimento intelectual, profissional e pessoal. Permite-nos adquirir conhecimentos e competências para aplicar posteriormente quando inseridos no mercado de trabalho. Contudo os conhecimentos teóricos adquiridos não são suficientes para uma plena formação e é necessário pô-los em prática, daí a grande relevância da realização dos estágios curriculares.

O estágio realizado nos serviços farmacêuticos do hospital distinguiu-se essencialmente em duas áreas, distribuição de medicamentos e na unidade de preparação de citotóxicos.

As tarefas a desempenhar basearam-se principalmente:

- Na validação das prescrições médicas e distribuição de medicamentos, onde pude aplicar alguns conhecimentos adquiridos ao nível da farmacologia, fisiopatologia, farmacocinética e farmacodinâmica.
- Na gestão e organização dos serviços farmacêuticos, em que tive oportunidade de acompanhar o circuito do medicamento, consolidando conhecimentos adquiridos a nível da unidade curricular Farmácia Hospitalar. Sendo de relevante interesse os medicamentos sujeitos a controlo especial dispensados num circuito especial que exige toda uma dinâmica legislativa e de controlo.
- Na Gestão de stocks, em que todos os produtos estão parametrizados com um stock máximo e mínimo. Para além da informatização da gestão de stock, tive a oportunidade de contactar com um método físico: *Kanban*®, o qual consiste num cartão colocado entre os produtos, cuja posição define o ponto de encomenda de uma quantidade pré-determinada.
- Na Aplicação dos conhecimentos técnicos para a preparação de formas farmacêuticas não estéreis como pós medicamentosos, soluções alcoólicas e suspensões de Trimetopim, que se verificaram uma realidade não tão em desuso como estava à espera.

- No setor da preparação de citotóxicos foi fulcral o conhecimento do cálculo de dose do citotóxico com base nas características do doente.

c) Componente formativa

A equipa dos serviços farmacêuticos é caracterizada por se mostrar disponível a ceder informação, bem como a esclarecer qualquer dúvida o que culmina numa maior facilidade de aprendizagem.

Foram imprescindíveis em fomentar o espírito de aprendizagem e interesse dos estagiários, propondo a realização de folhetos informativos de dispositivos médicos (PERMACOL® e HEMOPATCH®) e o acompanhamento de um caso clínico de melanoma ocular, disponibilizados em anexo, e uma apresentação do estudo de um caso clínico de melanoma ocular,

d) Rede de hospitais CUF

“A CUF está mais perto de si.

Associamos 70 anos de experiência e inovação num modelo de cuidados de saúde que tem por base a qualidade do corpo clínico, o acesso à mais moderna tecnologia médica e a humanização dos cuidados prestados.

A rede CUF tem vindo a crescer e dispõe de unidades hospitalares e de ambulatório privadas localizadas em Lisboa, Oeiras, Cascais, Sintra, Mafra, Torres Vedras, Santarém, Matosinhos, Porto, Viseu e Coimbra.

As unidades da rede CUF complementam entre si a sua oferta de serviços, permitindo obter uma vasta gama de cuidados de saúde de acordo com os mais exigentes padrões clínicos e de conforto. Tudo para lhe dar assistência com elevados níveis de excelência.”³

A inserção do hospital numa rede de excelência fez toda a diferença, pois deu-me a oportunidade de acompanhar uma dinâmica de comunicação entre os diferentes hospitais, que promovem uma cultura de inter-ajuda entre si, muito importante em determinadas situações de emergência como por exemplo na rotura de um determinado medicamento.

É ainda relevante referir que nos Serviços Farmacêuticos (SF) do HCP, o farmacêutico tem um papel crucial e é visto com um profissional de excelência, sendo reconhecido o valor do farmacêutico. A intervenção do farmacêutico não se cinge à validação da prescrição, as suas funções vão desde a deteção de problemas relacionados com o medicamento até à sua participação numa equipa de profissionais de saúde que inclui médicos e enfermeiros. Esta intervenção multidisciplinar tem como principal objetivo alcançar resultados concretos que

melhorem a qualidade de vida do doente, sendo a articulação entre profissionais de saúde um ponto fulcral na obtenção de resultados favoráveis ao doente, mas que infelizmente esta não é uma realidade em muitos hospitais.

e) Facilidade de adaptação aos métodos de trabalho

A equipa dos serviços farmacêuticos do HCP é deveras metódica, e tem uma boa organização no que se refere à divisão de tarefas, sendo esta metodologia transmitida e implementada aos estagiários. A formação foi iniciada de forma progressiva, através da realização de tarefas graduais o que facilita a aprendizagem e a colmatação da informação.

A organização dos serviços farmacêuticos também pode ser mencionada, o armazenamento dos produtos é bastante relevante na medida em que este deve ser feito de forma a minimizar o maior número de erros possíveis. Os medicamentos são armazenados conforme as suas características de conservação, o prazo de validade e o tipo de produto (comprimido, solução injectável, colírio, solução oral, etc, sendo que cada tipo de produto se encontra separado dos demais). Os produtos são organizados por ordem alfabética, sendo que os produtos com a mesma denominação comum internacional (DCI) e dosagens diferentes são separados pelo produto anterior ou posterior, de forma a evitar possíveis confusões entre os mesmos. Dentro do mesmo produto farmacêutico, a regra de disposição segue o princípio “*first in, first out*”, ou seja, os artigos com menor prazo de validade devem ser os da linha da frente e os primeiros a sair. Cada espaço do medicamento está identificado com uma etiqueta que contém a DCI, dose, forma farmacêutica e o seu código de barras único para cada produto. Os SF do HCP desenvolveram a boa prática de acrescentar símbolos de alerta, como é o exemplo de um semáforo no caso de medicamentos LASA, ou seja, medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes, e um sinal de “STOP” nos medicamentos potencialmente perigosos.

2. Pontos fracos

a) Pouco conhecimentos em relação a algumas áreas

Os farmacêuticos hospitalares são profissionais de saúde responsáveis pela validação de protocolos oncológicos e pela manipulação de citotóxicos. Tendo sido a primeira vez em contacto com esta área e sendo ela específica, com conceitos bastante próprios, demonstrei alguma dificuldade em acompanhar a rotina diária. Esta dificuldade foi ultrapassada com o auxílio das pessoas responsáveis por este setor que me indicaram bibliografia adequada para

um estudo exaustivo sobre as características físicas e químicas de todos os citotóxicos. Foi necessário o recurso ao Resumos das Características do Medicamento (RCM), bem como o acesso a *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network* e *Bc Cancer Agency* para compreensão das tarefas a realizar posteriormente.

Este ponto fraco converteu-se numa oportunidade, pois permitiu-me adquirir novos conhecimentos e aprofundar a minha experiência, sendo uma das áreas que me suscitou mais interesse.

b) Período de estágio

O estágio curricular de Farmácia Hospitalar compreendeu um período aproximado de dois meses, dividido em um mês na área da distribuição e o restante na unidade de preparação de citotóxicos, encurtando o tempo disponível para cada. O tempo é suficiente para adquirirmos os conhecimentos pretendidos, mas não para atingir um determinado nível de autonomia que nos permita ter segurança na realização das tarefas. Continua a ser vantajoso poder contactar com as diferentes vertentes do papel ativo do farmacêutico no âmbito hospitalar e por esse motivo seria relevante um período de estágio mais alargado.

O período de estágio coincidiu com a realização de obras no espaço físico dos serviços farmacêuticos, o que dificultou a logística no acompanhamento dos estagiários, bem como a realização de algumas tarefas.

3. Oportunidades:

a) Validação de protocolos de citotóxicos e observação da preparação dos mesmos

A oncologia é uma das áreas da saúde que tem apresentado maior evolução científica nos últimos anos. A descoberta de novos fármacos antineoplásicos tem proporcionado maior longevidade e qualidade de vida aos doentes. Os farmacêuticos hospitalares são responsáveis conjuntamente com a equipa clínica, pela elaboração de protocolos terapêuticos, validação de prescrição, preparação de citotóxicos e dispensa dos mesmos.

Ao longo do estágio curricular tive a oportunidade de acompanhar o dia-a-dia nesta unidade farmacêutica. Nesse acompanhamento do serviço foi-me permitido verificar a prática seguida pelos serviços farmacêuticos da rede de hospitais CUF, que efetua os seguintes procedimentos:

- Receção da Prescrição Médica;

- Dupla Validação da Prescrição;
- Emissão do Mapa de Produção e Rótulos dos Citotóxicos: registo do lote, validade, dosagem e, sempre que justificável, o laboratório;
- Preparação dos tabuleiros na antecâmara e inclui a colocação dos fármacos, soros de diluição, assim como todo o material necessário para a execução da técnica. Em medida de um maior rigor cada tabuleiro contém os fármacos para o tratamento de, no máximo, um doente e é submetido a um dupla verificação por 2 farmacêuticos que não o operador;
- Acondicionamento e Rotulagem: durante o período na unidade de preparação de citotóxicos foi-nos disponibilizada uma tabela de estabilidades, elaborada com base nos RCM e estudos internos dos laboratórios, que facilitou a identificação do acondicionamento e armazenamento final;
- Higienização e Equipamento do Operador;
- Preparação da Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV);
- Manipulação na CFLV: Tive a oportunidade de visualizar a preparação de diversos protocolos e verifiquei que um fator importante na manipulação é a prevenção da formação de aerossóis. Este processo deve ser prevenido usando preferencialmente sistemas de transferência em circuito fechado, utilizando um sistema (spike) com um filtro hidrofóbico, que permite ao ar entrar e sair, mas que impede a saída de líquido ou partículas.⁴ Exceções: anticorpos monoclonais;
- Controlo Microbiológico da CFLV;
- Limpeza da CFLV e da Área de Trabalho;
- Armazenamento e Registo de Citotóxicos Remanescentes;
- Armazenamento e Transporte;
- Faturação ao Cliente;
- Registo diário de produção.

b) Distribuição de medicação em regime ambulatorio

Segundo a equipa dos SF do Hospital CUF Porto o período de estágio que frequentei coincidiu com uma maior afluência à dispensa de medicamentos em regime ambulatorio.

Apesar das situações com as quais tive contacto serem semelhantes entre si e resultantes, normalmente, de acidentes de trabalho foi um ótimo exercício de consolidação de matéria, principalmente acerca dos anti-inflamatórios. Permitiu ainda o desenvolvimento de autonomia e comunicação com o doente, sendo que tentei sempre fornecer informações

relevantes à terapêutica, nomeadamente função do fármaco em questão, posologia e algumas precauções. Certificando-me sempre que o doente entendia e não apresentava dúvidas, aumentando deste modo a probabilidade de adesão à terapêutica e o seu uso correto.

c) Discussões de casos clínicos e sessões clínicas hospitalares

Durante o decorrer do estágio tive a oportunidade de assistir e interagir nas reuniões entre profissionais de saúde, nas quais se discute a evolução do doente, possíveis modificações de terapia e intervenções a nível nutricional. Estas reuniões culminam num atendimento personalizado e numa variedade de serviços prestados, que apresentam numerosas vantagens para o doente.

d) Sistema Glintt

Os SF do Hospital CUF Porto dispõem de um *software* especializado, o sistema da Glintt®, que permite aceder ao processo clínico de cada doente. Durante o estágio tive oportunidade de trabalhar com este sistema, onde o acesso revela informações indispensáveis à realização de um acompanhamento farmacoterapêutico do doente.

4. Ameaças:

a) Medicamentos Esgotados

O sector farmacêutico encontra-se numa crise económico-financeira que teve impacto no capital mobilizado para grandes stocks, com consequente rutura sistemática de determinados medicamentos, o que se converte numa ameaça à saúde e bem-estar do doente.

Esta crise económico-financeira, em parte deve-se ao facto de Portugal estar inserido no mercado europeu onde existe uma grande divergência de preços. Fruto das sucessivas baixas de preços, os medicamentos, em Portugal, são menos atrativos. Este facto fez com que as corporações farmacêuticas começassem a racionar o abastecimento dos medicamentos.

b) Dificuldade de acesso à carreira de FH pelos recém formados

A formação académica dos farmacêuticos contempla diversas áreas, podemos considera-la uma formação de excelência onde se adquire diversos conhecimentos essenciais à vida profissional, mas para a exercer de forma autónoma num ambiente complexo e multidisciplinar como num hospital, é necessário complementar esta formação com uma especialização adicional. Investir na formação e inserção de farmacêuticos nos hospitais apresenta uma enorme vantagem para a saúde e bem-estar população.

Contudo, atualmente o acesso de recém-formados à carreira de FH encontra-se condicionado. Tendo em conta que o contributo do farmacêutico é imprescindível na equipa multidisciplinar do hospital é necessário lutar para assegurar a sua integração nos espaços hospitalares para uma melhoria contínua dos serviços prestados ao doente, devendo o governo garantir e iniciar a formação de futuros farmacêuticos hospitalares.

Conclusão

Um dos principais objetivos deste trabalho é a reflexão e análise da minha experiência enquanto farmacêutico, no decorrer do estágio curricular realizado no Hospital CUF Porto. Pretende-se com este trabalho uma melhor compreensão da função do farmacêutico em contexto hospitalar.

O farmacêutico é o especialista do medicamento e atua em diferentes níveis do ciclo de vida do medicamento. É muito gratificante a possibilidade que a faculdade nos proporciona na realização de estágios em áreas distintas e diversificadas, permitindo uma melhor perceção da realidade do papel desempenhado pelo farmacêutico e contribuir para o nosso desenvolvimento académico e profissional.

Ao longo dos dois meses de estágio lembrei e apliquei os conhecimentos adquiridos no decorrer do MICF. Foi também uma oportunidade de adquirir novas competências técnicas e pessoais que certamente serão uma mais-valia no meu futuro profissional.

O auge da realização do estágio prende-se no facto de verificar que o farmacêutico é um profissional de excelência e que a sua participação ativa numa equipa multidisciplinar é imprescindível para uma melhor prestação de serviços ao doente.

Quanto à autonomia do farmacêutico para realizar alterações que considera necessárias, é ainda uma realidade que não é adotada em todos os hospitais, pois ainda se impõem alguns paradigmas, nomeadamente a concorrências com outros profissionais de saúde. Mesmo assim, o conceito de FH já se tem vindo a transformar e os farmacêuticos foram ampliando os seus horizontes. A ideia de um farmacêutico clínico inserido numa equipa que interage diretamente com os doentes é algo concebível e que devemos ter como meta. Cabe-nos a nós, enquanto futuros farmacêuticos lutar pela presença ativa nos diferentes serviços, demonstrando o nosso valor e o nosso contributo no âmbito do contexto hospitalar.

Acredito ter cumprido os objetivos a que me propus, uma vez que me mostrei disponível para novas aprendizagens e metodologias a aplicar num contexto profissional futuro. Importa ainda referir que, agradeço aos SF do HCP pela disponibilidade com que me receberam e por me proporcionarem um ambiente acolhedor e favorável ao bom desempenho nas tarefas que me foram atribuídas, cedendo-me as ferramentas necessárias para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Foi graças a toda a equipa dos SF que posso afirmar que esta experiência foi muito enriquecedora sendo um contributo fundamental no meu percurso académico.

Referências Bibliográficas

1. CUF Porto Hospital | CUF. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/porto-hospital/o-hospital/apresentacao>. (Acedido: 8.^a Agosto 2018)
2. FCT. Análise SWOT. **XXXIII**, (2012) 81–87
3. Rede CUF | CUF. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/cuf/rede-cuf>. (Acedido: 7.^a Agosto 2018)
4. MANUAL DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS. *Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos*. (2013). doi:371559/14

Anexos

Anexo I: Folheto informativo HEMOPATCH®

HEMOPATCH® (Dimensões 4,5 cm * 9cm)

1. Indicações Terapêuticas

-HEMOPATCH® é uma esponja de colagénio, concebida como selante cirúrgico, para controlar a hemorragia ou fuga de outros fluidos corporais

2. Preparação

1° Abra a embalagem exterior não esterilizada e retire a embalagem interior.
2° Colocar a embalagem interior esterilizada no campo esterilizado utilizando uma técnica assética. Fora da embalagem exterior, HEMOPATCH® pode ser usado posteriormente desde que permaneça seco e esterilizado.
3° Abra cuidadosamente a embalagem interior e retire a esponja cirúrgica respeitando as normas asséticas. Use sempre luvas secas ou pinças estéreis para manusear a esponja.
4° Selecionar o tamanho correto da esponja para que esta se sobreponha 1 cm para além das margens da superfície da hemorragia. No caso da utilização de várias esponjas assegurar uma sobreposição de 1 cm na zona de contacto entre as mesmas. Número máximo de esponjas a utilizar: 7 para adultos e 1 para crianças (>10Kg)

5. CONTRAINDICAÇÕES

ANTES DO PROCEDIMENTO: Questionar a doente e registar no seu processo clínico se é alérgica a materiais de origem bovina ou ao corante azul brilhante.

ATENÇÃO: A segurança e o desempenho da utilização de HEMOPATCH® em grávidas e crianças não foram comprovados.

3. Técnica cirúrgica

1° Aplicar HEMOPATCH® seco com a superfície branca não marcada em contacto com a superfície da hemorragia ou lesão do tecido.

2° Utilizar Compressa seca ou algodão para manter a esponja no local, aplicando uma pressão suave e uniforme. Minimizar o manuseamento do dispositivo com compressas, luvas ou instrumentos cirúrgicos com presença de sangue ou humidade, devido à afinidade do colagénio.

3° Remover suavemente a compressa ou algodão da esponja.

4° Deixar HEMOPATCH® in situ depois de atingir a hemostase ou selagem. Se a hemostase não for obtida de forma satisfatória é possível remover a esponja sem causar danos nos tecidos até 3 minutos após contacto inicial com o tecido.

4. AVISOS:

-Uso único, não reesterilizar

-Não use caso a embalagem esteja aberta ou danificada.

-Não aplicar numa superfície ou lesão de tecido seca, na ausência destes fluidos é possível utilizar uma solução de bicarbonato de sódio [4.2%-8.4%]

-Não utilizar HEMOPATCH® em superfícies ósseas

-Não comprimir HEMOPATCH® para o interior de vasos sanguíneos nem utilizar em aplicações intravasculares, bem como em hemorragias graves e pulsáteis.

- Conservar num local seco entre 2 e 8 °C, podendo ser conservado à T ambiente durante



www.saudecuf.pt



Informação para o profissional de saúde (Médico/Enfermeiro)

PERMACOL® (Dimensões: 5cm*10cm*1,0mm)

1. Indicações terapêuticas

-PERMACOL® é um implante cirúrgico destinado à implantação permanente, indicado na reconstrução, remodelação e reconstituição de tecido conjuntivo.

2. Descrição

- O implante cirúrgico PERMACOL® é uma lâmina plana, fibrosa, humedecida em soro fisiológico, dura, mas flexível. Composta por colagénio dérmico porcino acelular e respectivas fibras elásticas.
- O implante foi esterilizado, embalado a vácuo e termo-selado em carteiras interiores de papel de alumínio e em carteiras exteriores de poliéster/polietileno impermeáveis ao oxigénio e humidade.

3. Durabilidade

- O aumento do crosslinking do implante aumenta a durabilidade do mesmo, contudo dificulta a integração e revascularização.
- As propriedades do PERMACOL® estão optimizadas de forma a providenciar uma boa duração sem inibir a integração nos tecidos.

4. Contraindicações

ANTES DO PROCEDIMENTO: Questionar a doente e registar no seu processo clínico se é alérgica a materiais de origem suína. Não foram registadas contra-indicações. A utilização de PERMACOL® não foi testada em mulheres grávidas.

5. Precauções

- Dispositivo de uso único.
- Não reesterilizar, nem expor ao óxido de etileno ou vapor.
- Não utilizar PERMACOL® caso a integridade das embalagens exterior ou interior tenha sido comprometida.
- Os implantes desidratados ou secos não podem ser re-hidratados e devem ser rejeitados.
- No manuseamento, preparação e implantação deste dispositivo é importante garantir o grau de assepsia.
- Em pacientes submetidos a radioterapia, a neovascularização e a incorporação do PERMACOL® podem ficar comprometidas.

6. Armazenamento:


- Conservar os implantes não abertos entre 2°C e 38°C e afastado de fontes de calor diretas.
- O prazo de validade é indicado na embalagem exterior e na etiqueta da carteira interior.



www.saudecuf.pt




Anexo III: Melanoma Ocular: Caso Clínico



Melanoma Ocular

CASO CLÍNICO

Estágio Farmácia Hospitalar
Ângela Ribeiro
2018



Melanoma Ocular

- O melanoma é o tipo mais comum de cancro intraocular primário em adultos.
- Inicia-se com o crescimento incontrolável dos melanócitos na íris, corpo ciliar ou coróide.¹

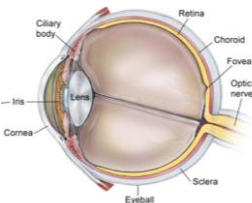




Figura 1: Estrutura do olho, possíveis zonas afetadas pelo melanoma





Fatores de Risco

- **Idade:** As pessoas com mais de 50 anos são mais susceptíveis.
- **Género:** Manifesta-se de igual forma entre géneros.
- **História Individual:** Algumas condições médicas estão associadas a uma maior probabilidade de desenvolver melanoma intraocular primário:
 - Melanocitose ocular.
- **Cor dos olhos:** Olhos mais claros são mais propensos a desenvolver melanoma.
- **História familiar:** O melanoma intraocular pode ocorrer em famílias, embora seja raro. Geralmente, é devido a uma mutação genética (gene BAP1).
- **Outros fatores:** Alguns estudos sugeriram que a luz solar ou certos produtos químicos podem ser um fator de risco para o melanoma intraocular.^{1,2,3}



Sintomas

- A maioria dos pacientes com melanoma da coróide não apresenta sintomas e o melanoma é encontrado no exame ocular de rotina.
- Caso o melanoma seja acompanhado de sintomas, os mais comuns são a visão de “flashes de luz” e a distorção ou perda da visão.^{1,2,3}
- Situações mais raras como descoloração da íris, mancha castanha no lado externo do olho, pupila de forma irregular e glaucoma também podem ocorrer.³



Diagnóstico

- **Exame ótico:** A maioria dos casos de melanoma é encontrada durante um exame regular ao olho.¹ O melanoma da coroide tem algumas características típicas que incluem, entre outras, o pigmento alaranjado na superfície do olho ou deslocamento da retina.³
- **Exames de Imagiologia:**
 - Ultrassom (ecografia): usa ondas de som de alta frequência para obter imagens de partes do corpo. Permite determinar a localização e o tamanho do tumor, bem como procurar possíveis metastizações.⁵
 - Angiografia: A angiografia com fluoresceína é um teste de diagnóstico no qual um corante é injetado na corrente sanguínea. Pode ser usado para visualizar os vasos sanguíneos do olho ou do tumor.⁴
 - Tomografias computadorizadas.
 - Tomografia por emissão de positrões (PET)
 - Análise de ressonância magnética (MRI): frequentemente usada para determinar o crescimento e propagação do tumor.²



Diagnóstico

- **Biópsia:** Normalmente não é necessário recorrer a biópsia. Muitos médicos preferem não fazer, uma vez que pode ser difícil obter uma amostra do tumor sem danificar o olho ou espalhar o tumor.^{2,5}
- **Análises ao Sangue**
 - Testes de função hepática: resultados anormais podem ser um indicativo de que o cancro se alastrou para o fígado.²
- **Testes genéticos:** Os resultados de testes genéticos podem ajudar os médicos a prever o prognóstico e planejar o tratamento.⁵



Estadio da Doença

- O estadiamento descreve a extensão de um cancro. O sistema de classificação TNM é usado como padrão em todo o mundo.
- **T** descreve o local e o tamanho do tumor primário
- **N** descreve o envolvimento dos gânglios linfáticos
- **M** relaciona-se com a presença ou ausência de metástases à distância.⁴

Tabela 1: Classification of Uveal Melanoma by Stage

Tumor staging	Primary tumor (T)	Regional Lymph (N)	Distant Metastasis (M)
Stage I	T1a	NO	MO
Stage IIA	T1b-d, T2a	NO	MO
Stage IIB	T2b, T3a	NO	MO
Stage IIIA	Tec-d, T3b-c, T4a-c	NO	MO
Stage IIIB	T3d, T4b-c	NO	MO
Stage IIIC	Tad-e	NO	MO
Stage IV	Any T	Any N	Any M



Opções de Tratamento

- O tratamento será sempre específico para cada doente e a equipa multidisciplinar terá em conta para a escolha:
 - O tipo de cancro do olho e o estadio da doença
 - Idade
 - Tamanho e localização
 - Metastização
 - O efeito que o tratamento terá na visão, na saúde em geral e bem estar do doente.
 - Opinião/Preferência do doente.⁵



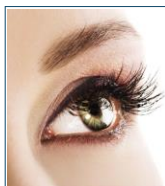
Opções de Tratamento

- **Cirurgia**
 - Esclerectomia: cirurgia para remover o tumor da coróide mantendo o olho.¹
 - Enucleação: remover o globo ocular e parte do nervo ótico.
 - Em alguns casos, a cirurgia pode ser usada para colocar um disco radioativo para terapia de radiação interna.
 - Ressecção hepática: realizada se o melanoma ocular se espalhou para o fígado. Uma ressecção hepática remove o tumor e uma margem de tecido saudável ao redor dele.⁵
- **Radioterapia:** braquiterapia, terapia de radiação de feixe externo.
- **Terapia a Laser**
- **Quimioterapia:** O melanoma geralmente não responde bem aos medicamentos de quimioterapia padrão. A quimioterapia é usada apenas quando o cancro se tornou generalizado.²



Opções de Tratamento

- **Imunoterapia:** ajuda o sistema imunológico a reconhecer e a atacar as células cancerígenas.
 - pembrolizumab
 - ipilimumab
- Foram verificadas melhorias em pessoas com melanoma da pele, contudo o uso da imunoterapia no melanoma ocular ainda está a ser estudado.²
- **Target drugs:** A terapia direcionada é um tratamento que visa os genes, proteínas ou o ambiente de tecidos específicos do cancro que contribuem para o crescimento e a sobrevivência do mesmo.
 - Os alvos moleculares específicos e os tratamentos direcionados a eles estão agora numa ampla investigação, em particular para o melanoma ocular, como é o caso dos:¹
 - Inibidores da MEK (trametinib e cobimetinib)
 - Inibidores da BRAF (vemurafenib e dabrafenib)⁶



Caso Clínico

MELANOMA OCULAR



Perfil do doente

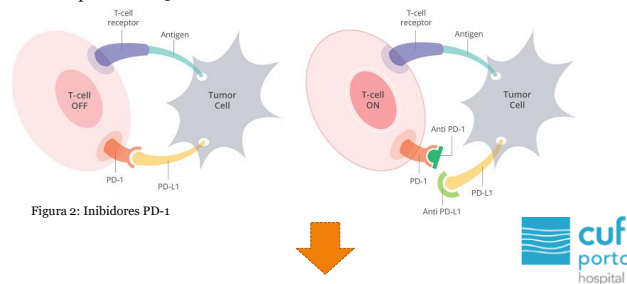
- Paciente M.S., 68 anos, sexo feminino.
- Diagnosticada em março de 2016 com melanoma ocular esquerdo, estadio IV.
- Metástases hepáticas e ósseas.
- Antecedentes de cancro da mama, tendo feito tamoxifeno durante 5 anos.
- Intervenções cirúrgicas a nível oftálmico (injeção de substituto de vítreo, enucleação do globo ocular com implante e conjuntivoplastia)



Protocolos de Citotóxicos

- Pembrolizumab:

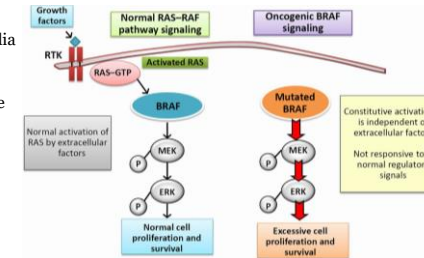
- Administração: perfusão intravenosa
- Dose: 2mg/kg
- Ciclo: Repete a cada 3 semanas ⁷



Protocolos de Citotóxicos

- Trametinib

- Administração: oral
- Dose: 2mg uma vez ao dia
- Recomenda-se que a doente continue o tratamento até deixar de ter benefício ou apresentar toxicidade inaceitável. ⁸



Observações

- A doente M.S. iniciou recentemente o trametinib, ao qual se podem associar alguns efeitos secundários referidos pela paciente, nomeadamente:
 - Náuseas e vômito esporádico
 - Xerostomia
 - Prurido
 - Hemorragias
- Apresenta um quadro de anemia cujo controlo está a ser realizado pela medicação da paciente com darbopoetina e ferro.
- Na última consulta de oncologia apresentava-se com 38,4 Kg, na qual foi prescrito megestrol na tentativa de contrariar esta perda de peso.
- Queixa-se de dores na coxa e anca, recorrendo por vezes ao Palexia.



Observações

- O levantamento das reações da doente ao tratamento juntamente com uma reavaliação radiológica dão informações pertinentes à equipa multidisciplinar para que, em consentimento com a paciente, se opte pela melhor abordagem terapêutica e se faça uma monitorização da mesma.



Bibliografia

1. www.cancer.net/cancer-types/eye-cancer
 2. American Cancer society:
www.cancer.org/cancer/eye-cancer.html
 3. Eye cancer network: www.eyecancer.com
 4. www.bccancer.bc.ca
 5. Canadian Cancer Society: www.cancer.ca
 6. NCCN Guidelines for Patients:
Melanoma, 2018
 7. RCM Pembrolizumab
 8. RCM Trametinib
- Figura 1:** American Society of Clinical Oncology: www.cancer.net/cancer-types/eye-cancer/medical-illustrations
- Figura 2:** www.smartpatients.com/targets/PD-1
- Figura 3:** Adaptada de Couselo, EVA; et al. Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors; 2015
- Tabela 1:** Adaptada de Malignant melanoma of the uvea. Em Edge DB, Byrd DR, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. New York (2010)

Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Bairro S^o Miguel

Lista de Abreviaturas

EDP – Eletricidade De Portugal

FC – Farmácia Comunitária

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVF – Preço de Venda às Farmácias

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

O Farmacêutico é considerado o especialista do medicamento e um profissional de excelência, que apresenta um papel fulcral na adesão à terapêutica, farmacovigilância e no uso racional do medicamento, em geral na promoção de saúde e em qualquer fase do ciclo de vida do medicamento.

“Em Portugal, existem farmacêuticos desde 1449, época em que estes profissionais eram conhecidos como boticários. As suas funções centravam-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas.”¹ Foi ainda na altura da designação das farmácias como farmácias de oficina que o meu fascínio por esta área nasceu e tive a oportunidade de presenciar a evolução da atividade do farmacêutico, passando a centrar-se cada vez mais no cidadão com o desenvolvimento de serviços de apoio a toda a comunidade.

Sendo um papel tão ativo e diversificado é importante uma formação adequada, e o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) dispõe de uma variedade de matérias que torna os farmacêuticos aptos à inserção no mercado de trabalho.

O primeiro contacto com a realidade de trabalho prende-se na realização de estágios, cujo estágio em Farmácia Comunitária (FC) é de carácter obrigatório e relativamente importante na medida em que o farmacêutico comunitário é o profissional de saúde mais próximo do doente e pode fazer a diferença quanto à adesão e uso racional do medicamento.

A escolha do local de estágio recaiu sobre a Farmácia Bairro S^o Miguel, localizada na freguesia de Eiras em Coimbra, por esta ser uma farmácia que preza por se disponibilizar, em termos de tempo e matérias, a instruir os alunos de MICF. O período de estágio abrangeu os meses de março a junho, inclusive, totalizando 680 horas de Farmácia Comunitária.

O presente relatório tem como objetivo apresentar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) das atividades que experienciei, dos desafios que me foram propostos e os medos e obstáculos que tive que ultrapassar ao longo destes quatro meses de estágio.

Análise SWOT

A análise SWOT abrange duas dimensões: a **interna** onde se incluem os pontos fortes (*strengths*) e os pontos fracos (*weakness*) e a **externa** que engloba as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*).² Desta forma realizarei uma análise crítica contextualizada sobre os pontos que considero favoráveis ou desfavoráveis referentes ao meu estágio curricular em FC.



Ilustração 1: Diagrama Análise SWOT

I. Pontos Fortes

a) Localização da Farmácia e Público-alvo

A Farmácia Bairro S^o Miguel apesar de localizada na periferia de Coimbra, na freguesia de Eiras, encontra-se numa posição de excelência por se localizar numa zona habitacional de fácil acesso e com estacionamento à disposição dos utentes. Apresenta ainda a vantagem de se inserir numa rota de passagem de muitos dos seus habitantes (trabalhadores de empresas da zona industrial, pais que vão deixar os seus filhos à escola ou utentes que saem das clínicas), o que confere à farmácia um público-alvo diversificado. Há então uma necessidade de flexibilização e adaptação dos serviços prestados, bem como dos horários praticados, dois pontos bem conseguidos pela Farmácia Bairro S^o Miguel.

Apesar da diversidade verificada, a população idosa polimedicada continua a ser o utente maioritário nesta FC. Considero este facto um ponto forte nesta experiência de estágio, na medida em que exige um atendimento ao utente mais cauteloso no que respeita às informações terapêuticas cedidas, o que me permitiu desenvolver a capacidade de comunicação bem como a aplicação de conhecimentos teóricos adquiridos anteriormente.

Por último a proximidade da cooperativa farmacêutica, PLURAL, torna-se numa vantagem competitiva pela facilidade de obtenção de produtos em rutura na farmácia, num curto intervalo de tempo.

b) Infraestrutura e Organização das Instalações

A farmácia divide-se nos seguintes espaços físicos:

- Sala de atendimento ao público: sala ampla e subdividida estrategicamente em várias zonas, distinguindo-se a puericultura, ortopedia, dermocosmética, veterinária. Atrás dos balcões de atendimento encontram-se os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), zona da apelidada medicação familiar. A disposição e organização dos produtos de venda livre é um dos pontos que considero mais importantes no *merchandising* farmacêutico, sendo que neste aspeto a Farmácia Bairro S^o Miguel, com o apoio do grupo farmacêutico em que está inserida, excede as expectativas. Este é um método que permite focar a atenção do consumidor nos produtos pretendidos, ou seja nos MNSRM, conferindo-lhes rotatividade. Do ponto de vista do estagiário, a organização do linear da medicação familiar e a devida identificação da ação

farmacológica na prateleira permite uma ação mais rápida e eficaz ao pedido de aconselhamento por parte consumidor.

- Gabinete de apoio ao doente: a farmácia dispõe de dois gabinetes de apoio de acesso mais restrito, um destina-se à administração de injetáveis e realização de consultas de nutrição e um segundo gabinete que dispõe do material necessário à determinação de parâmetros bioquímicos, onde tive a oportunidade de realizar a medição da glicemia e do colesterol total. São duas zonas onde o utente se sente confortável a expor as suas dúvidas em relação aos resultados ou outros assuntos pertinentes, permitindo o desenvolvimento de uma relação de confiança com o utente.
- Zona de arrumação de stocks e zona de receção e conferência de encomendas: Um dos espaços de arrumo a ter em consideração são as gavetas. Numa primeira fase procedeu-se à distinção de espaços conforme a forma farmacêutica e o tipo de administração, seguindo-se uma divisão distinta entre marcas e genéricos que são posteriormente organizados por ordem alfabética dos seus nomes e, dentro desta, por ordem crescente de dosagem de substância ativa e quantidade de comprimidos. Este método torna simples a procura de qualquer medicamento, contribuindo para uma otimização da tarefa e do tempo dispendido.
- Laboratório e armazém de químicos:

c) Equipa Técnica

A farmácia Bairro S^o Miguel é constituída por uma equipa atenciosa e sempre disponível a esclarecer qualquer dúvida suscitada pelos estagiários, o que facilitou a aprendizagem por parte dos mesmos. Fomentam o espírito de equipa e entreaajuda, integrando os estagiários no seio da sua equipa.

A cooperação entre os diversos profissionais culmina numa otimização das tarefas a realizar, trabalhando todos em prol do mesmo objetivo: a satisfação dos seus utentes. Trabalham diariamente na construção de uma relação de confiança existente entre utente e farmacêutico, que para além de fidelizar o utente à farmácia, permite um acompanhamento terapêutico mais eficaz com probabilidade de maior adesão à terapêutica. Hoje em dia e, cada vez mais, o cliente é o principal foco dos farmacêuticos, tornando os recursos humanos um elemento chave na diferenciação entre farmácias.

d) Componente Formativa

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento é-lhe exigido uma erudição a nível científico, técnico e prático. Apenas conhecimentos sólidos e fundamentados permitem que exerçam um atendimento qualificado. É então relevante a adoção de uma formação contínua, permitindo adquirir um leque de conhecimentos científicos que possam assegurar uma resposta aos avanços científicos e tecnológicos observados na área da saúde.

A Farmácia Bairro Sº Miguel disponibilizou diversas ferramentas formativas, desde explicações orais a *guidelines* de aconselhamento terapêutico, que se verificaram uma mais-valia na prática profissional.

Tive ainda a oportunidade de frequentar formações promovidas pela farmácia e orientadas pelos delegados de informação com o intuito de apresentar um produto novo ou promover um já existente e formações desenvolvidas por empresas relativamente a assuntos de diversa natureza. Estas formações tornaram-se uma vantagem, na medida em que me permitiram adquirir novos conhecimentos e aplica-los num aconselhamento mais completo.

e) Sifarma 2000

O Sifarma 2000 é uma ferramenta de gestão e atendimento das Farmácias Comunitárias. Este *software* desenvolvido pela Glintt® foi pioneiro na implementação da Receita Médica Eletrónica e é uma ferramenta de trabalho essencial que auxilia na realização das tarefas do quotidiano farmacêutico.³

Usado por cerca de 2500 farmácias, permite a gestão do produto desde a entrada até à saída. Concebe informações detalhadas do produto e faculta dados estatísticos, como a sazonalidade e produtos mais vendidos, o que permite o controlo de *stocks*, gestão de prazos de validade e etiquetagem.

Apresenta ainda a grande vantagem de dispor de um sistema de deteção de Contraindicações e interações, permitir acesso ao histórico de vendas do utente e a criação de uma ficha de acompanhamento, funções que contribuem para uma sólida relação das farmácias com os seus utentes, que na minha perspetiva é um marcador diferencial de qualidade.⁴

Por último, a simplicidade do *software* constituiu uma mais-valia no atendimento. Enquanto estagiária, as ferramentas disponibilizadas aliadas aos meus conhecimentos prévios tornaram o meu aconselhamento mais eficiente, completo e correto.

2. Pontos Fracos

a) Lacunas na Formação Académica

Apesar de o plano curricular de MICF abranger uma grande variedade de matérias, por vezes a preparação teórica não se verificou suficiente quando aplicada na prática farmacêutica. Na minha experiência como estagiária, por vezes estas lacunas na minha formação não me permitiram executar algumas tarefas com a autonomia que pretendia, revelando-se uma ameaça ao atendimento e aconselhamento qualificado.

Algumas das dificuldades sentidas vão ao encontro da unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde, que por se encontrar em união com Fitoterapia, resultou numa negligência relativamente a determinadas matérias, nomeadamente puericultura e alimentação infantil, higiene e saúde oral, afeções oculares, auriculares e ginecológicas. Seria portanto vantajoso aprofundar estes temas de modo a desenvolver conhecimentos e competências necessários à prática profissional, visto que o aconselhamento nestas vertentes é frequentemente solicitado pelos utentes.

b) Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo o decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, compete à profissão farmacêutica, entre outras funções, prover medicamentos à população, responsabilidade que inclui, naturalmente, a sua preparação. Importa, por isso, regular as condições a que deve obedecer a preparação e dispensa de qualquer fórmula magistral ou preparado oficial.⁵ A preparação de medicamentos manipulados justifica-se devido a necessidades de ajuste terapêutico para determinados doentes e situações clínicas em que não há comercialização do produto na fórmula farmacêutica ou associação pretendida.

Embora a farmácia esteja provida de um laboratório que cumpre os requisitos previstos na lei, a solicitação de medicamentos manipulados por parte dos utentes é escassa, tornando-se um ponto fraco do meu estágio devido às poucas oportunidades de execução e aplicação de conhecimentos e técnicas adquiridas na unidade curricular Farmácia Galénica.

Outro ponto relevante nos medicamentos manipulados é que, pelo facto de ser uma prática em desuso o *stock* de produtos químicos, excipientes e materiais de embalagem existentes no laboratório cinge-se apenas àqueles mais frequentes e a quantidades mínimas de forma a não ocorrer desperdício de matérias-primas. Contudo esta abordagem pode atrasar a execução do manipulado e causar transtorno ao doente caso seja necessário

encomendar os produtos químicos. Por outro lado, os custos elevados da prestação deste serviço podem levar à não adesão da terapêutica por parte do doente.

Um dos poucos manipulados que tive a oportunidade de executar foi uma pomada de enxofre precipitado em vaselina, que em concentrações até 10% (3-5% para crianças e 10% em adultos) se verifica eficaz no tratamento de escabiose, vulgarmente conhecida como sarna, cuja infestação pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis* resulta numa erupção altamente pruriginosa e com um padrão característico. ⁶

c) Cosméticos e Dermocosméticos

O conceito do uso dos cosméticos já remotos ao antigo Egipto, desde a era da Cleópatra conhecida por tomar banho de leite para aumentar a beleza da sua pele. Atualmente vivemos numa sociedade que estipula padrões de beleza cada vez maiores e as pessoas tendem a procurar formas de os atingir, recorrendo frequentemente à cosmética. Há então necessidade de investir recursos na investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de produtos cosméticos que respondam às necessidades dos consumidores.

Segundo o decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, produto cosmético é qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais.⁷

Os avanços tecnológicos da Dermatologia e Cosmética culminaram na adoção da terminologia Dermocosmética, em que os produtos possuem ingredientes ativos com ações dermatológicas e são desenvolvidos com o intuito de proporcionar uma melhoria na saúde da pele e contribuir para a sua beleza.⁸

Apesar do aumento da procura de cosméticos em farmácias, a Farmácia Bairro Sº Miguel, por se encontrar numa zona de habitantes com menor poder de compra, a comercialização e serviços prestados nesta área são escassos. Considero um ponto fraco na medida em que, apesar de a equipa se disponibilizar a ceder informações pertinentes, não foi favorável ao desenvolvimento de novas competências.

3. Oportunidades

a) Gestão estratégica de produtos

O meu estágio iniciou-se pelas tarefas de *Back-Office* que incluem a receção de encomendas, etiquetagem de produtos e arrumação no respectivo local, bem como a recolha e devolução de produtos e medicamentos com prazos de validade a terminar. Estas tarefas permitiram-me visualizar um panorama geral sobre a rotatividade dos produtos.

Ao nível da gestão de *stocks* o Sifarma 2000 dispõe de uma ficha para cada artigo, onde apresenta informações relevantes nomeadamente a quantidade mínima e máxima do produto, prazos de validade, preço de venda ao público (PVP) e preço de venda à farmácia (PVF), seleção do fornecedor preferencial e permite a indicação da prateleira ou zona de armazenamento.

A realização das encomendas diárias é um processo automatizado. Sempre que se vende um artigo há uma baixa no *stock* informático que por sua vez lança, automaticamente, uma proposta de encomenda ao fornecedor preferencial, facilitando a intervenção do farmacêutico. Este apenas necessita de fazer uma revisão da lista de encomenda e envia-la ao fornecedor.

Para estabelecer este intervalo de *stock* mínimo e máximo é necessário um certo nível de experiência e perceção da realidade farmacêutica. Conhecer os utentes e as suas necessidades permitem que a farmácia faça uma gestão de produtos mais adequada, para que evite investir em produtos que não apresentam rotatividade e se transformem em capital depreciado.

Há então a necessidade de uma reavaliação periódica de *stocks*, a qual tive a oportunidade de assistir e fazer parte. A revisão recaiu essencialmente na cota dos genéricos. Devido à diversidade de laboratórios é necessário um especial cuidado na seleção dos mesmos, de forma a selecionar aqueles que serão mais vantajosos para a farmácia. É imprescindível ter em conta a escolha de um leque de medicamentos que abranja alguns laboratórios inseridos no TOP 5 dos mais baratos, sem renunciar a uma maior rentabilidade, que se realiza com a verificação dos preços praticados em cada fornecedor. Após esta análise, juntamente com a visualização dos panoramas de rotatividade, determina-se o intervalo de *stocks* de cada medicamento, cujo objetivo é a realização de uma encomenda diária sem prejuízo de serem requeridas unidades em excesso. Com a facilidade nas entregas que se verifica nos dias de hoje, não é necessário que a farmácia disponha de um *stock* elevado. Uma farmácia sendo um serviço da comunidade não deixa de ser um negócio, e

como tal, é necessária uma boa gestão dos seus ativos, pois é necessário que tenha uma rentabilidade que permita obter lucros. Os gastos excessivos em *stock* diminuem a capacidade de compra da farmácia e a sua sustentabilidade, o que por sua vez leva à diminuição no investimento em produtos inovadores ou em recursos mais rentáveis. As exceções a esta regra passam pelos produtos de grande rotatividade ou os sazonais em que as compras de grandes quantidades e/ou repartidas em períodos, realizadas diretamente aos laboratórios resultam na diminuição do PVF com o aumento do lucro.

b) Cartão Saúde

“O cartão que faz bem” é uma modalidade adotada em muitas farmácias e consiste na acumulação de pontos obtidos com a compra de produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica e serviços farmacêuticos. Posteriormente estes pontos podem ser trocados diretamente por outros produtos ou vales em dinheiro para descontar na conta da farmácia utilizada pelo utente ou outra que utilize este mesmo cartão.⁹

As vantagens para os utentes são claras, desde a vantagem na poupança nos gastos em produtos de farmácia, descontos no cinema NOS e na fatura da Eletrecidade De Portugal (EDP). Na perspectiva da farmácia, as vantagens manifestam-se: primeiro na facilidade em aceder à ficha do utente picando o cartão (se este estiver associado na ficha, prática realizada na Farmácia Bairro S^o Miguel) e em segundo porque constitui uma medida de *marketing* que acaba por incentivar os consumidores a aproveitar as promoções exclusivas.

Na realização do estágio tive a oportunidade de contactar com este cartão, incluindo o auxílio na adesão a novos membros e a promoção dos descontos associados.

4. Ameaças

a) Receitas Manuais e Receita sem Papel

Em períodos anteriores a receita manual era uma realidade muito mais frequente. Recentemente adotou-se a prescrição eletrónica com ou sem papel com o intuito de aumentar a segurança nos processos de prescrição e dispensa, facilitar a comunicação entre profissionais de saúde e agilizar os processos.¹⁰

Segundo as normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde, a prescrição tem de ser efetuada por meios eletrónicos, exceto em situações excecionais

legalmente previstas. Nestas situações, o prescriptor deve assinalar no canto superior direito da receita, o motivo de exceção: Falência informática; Inadaptação fundamentada do prescriptor; Prescrição no domicílio ou Até 40 receitas/mês.¹⁰

A receita manual necessita uma especial atenção, tem de se verificar a conformidade com as regras de prescrição. São vários os campos da receita que têm de ser cuidadosamente analisados e o facto de ser uma prática menos comum afeta a rapidez e facilidade com que se realiza esta tarefa para além de potenciar a ocorrência de erros de dispensa. Enquanto estagiária o pouco contacto físico com este tipo de receitas deixou-me inicialmente insegura na dispensa de medicamentos a utentes acompanhados de receitas manuais. Esta ameaça ao meu atendimento qualificado foi ultrapassada com a ajuda da equipa técnica da farmácia, que se disponibilizou sempre a responder às minhas questões de forma a assegurar-me que não estava a cometer qualquer tipo de erro.

De uma realidade para outra, a receita electrónica desmaterializada, apesar de apresentar inúmeras vantagens, apercebi-me que o doente ainda não está sensibilizado para este novo sistema. Em muitas das situações o utente dispunha de uma quantidade apreciada de receitas sem saber o que elas continham, que em termos práticos resultava num maior tempo dispendido no atendimento, para além de que muitos suscitavam a impressão em papel das quantidades não aviadas. Outra desvantagem prende-se no utente não ter à disposição uma guia de tratamento, sempre que possível facultei as indicações terapêuticas e escrevi-as nas embalagens, contudo nem todos os utentes se mostram disponíveis a realização desta prática.

b) Rotura de Stocks e medicamentos esgotados

O sector farmacêutico encontra-se numa crise económico-financeira que teve impacto no capital mobilizado para grandes stocks, com consequente rutura sistemática de determinados medicamentos.

Se já há a alteração periódica dos preços dos medicamentos causa alguma obstinação por parte dos utentes, então maior é o seu descontentamento quando lhes comunicamos que um determinado medicamento está esgotado e não sabemos quando voltamos a recebê-lo na farmácia. A comunidade ainda não está bem consciente dos processos de investigação, produção, transporte e comercialização de um medicamento e os recursos que são necessário à sua obtenção, por este motivo o descontentamento do utente quanto à rotura de um medicamento recai sobre a farmácia.

Cabe então ao Farmacêutico Comunitário reconfortar o utente e explicar que as roturas podem ser temporárias e por tanto não deve suspender a medicação, mas sim optar por um outro laboratório. Este procedimento pode tornar-se numa tarefa árdua, na medida em que os doentes que sempre fizeram a mesma medicação demonstram desconfiança e relutância em tomar um novo. O farmacêutico deve portanto, transmitir uma postura de segurança e informar que a substância ativa é a mesma e que a qualidade e eficácia do medicamento não estão comprometidas, assegurando a adesão terapêutica.

Conclusão

A realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária foi uma das experiências mais recompensadoras no que respeita à minha formação curricular e académica.

Ao longo de quatro meses de estágio tive a possibilidade de recapitular e aplicar conhecimentos adquiridos no decorrer dos cinco anos de MICEF. Foi ainda uma oportunidade de adquirir novas competências técnicas e pessoais que certamente serão uma mais-valia no mercado de trabalho.

Este estágio permitiu-me visualizar e ter contacto com a realidade farmacêutica atual, em que já não se cinge unicamente à dispensa de medicamentos. O Farmacêutico é uma entidade completa que trabalha em prol do bem-estar da comunidade. A comunicação e relação estabelecida com os utentes são cada vez mais um requisito mínimo para alcançarmos a confiança da nossa sociedade.

Sendo o Farmacêutico o profissional de saúde mais próximo do utente é essencial que este esteja apto a responder às questões que lhe são solicitadas. A vertente comunicativa do farmacêutico foi o maior obstáculo que tive de ultrapassar, por vezes o medo de errar condicionava as minhas ações. Desde já agradeço a ajuda da equipa técnica, que neste ponto foi fulcral, nunca duvidou das minhas capacidades e ajudou-me a desenvolver a confiança necessária para um bom desempenho ao balcão.

Na reta final deste período sentia-me confortável e capaz de exercer a profissão sem medo de errar, olhando para trás denoto um aumento da destreza e autonomia aplicadas nas minhas ações. No entanto, o desenvolvimento pessoal e profissional de um farmacêutico não termina aqui, é necessário manter um processo contínuo de formação para melhorar a vida de cada um que nos procura.

O que posso concluir com este estágio curricular é que as farmácias atualmente são cada vez mais locais onde se prestam serviços diversificados, sendo, por isso, muitas vezes o primeiro local a que os utentes se dirigem quando necessitam de aconselhamento e informação.

Por último, a realização deste estágio curricular confirmou a minha paixão pelo papel do farmacêutico na sociedade, é gratificante poder desempenhar simples tarefas que se verificam importantes na vida dos nossos utentes.

Referências Bibliográficas

1. A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. (Acedido: 8.^a Agosto 2018)
2. FCT. Análise SWOT. **XXXIII**, (2012) 81–87
3. Sifarma. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>. (Acedido: 12.^a Agosto 2018)
4. BIMESTRAL, N. Farmácia Portuguesa. **177**, (2008)
5. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. *Legis. Farm. Compil.* (2004) 1–4
6. MENDES, A. P. E Publicação. 10–12 doi:10.1186/s13104-015-1809-1
7. INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. *Legis. Farm. Compil.* (2008)
8. Dermocosmética: Tecnologia a serviço da beleza. Disponível em: <http://www.cruzverde.cl/articulos/dermocosmetica-la-tecnologia-al-servicio-de-la-belleza>. (Acedido: 13.^a Agosto 2018)
9. A Marca | Farmácias Portuguesas. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/a-marca-sauda>. (Acedido: 14.^a Agosto 2018)
10. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3 (2014) 1–23

Parte III

Monografia

Panorama das Resistências Bacterianas e Perspetivas
Futuras

Resumo

Os antibióticos são considerados “medicamentos milagrosos” desde a descoberta da penicilina. A partir da década de 40, a sua prescrição e uso corretos têm demonstrado diversos benefícios para o paciente, contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade. Contudo o aparecimento e disseminação de resistências a estas terapias não tem sido favorável e estima-se que se esteja perto de uma época equiparável à “era pré-antibiótica”.

A resistência aos antimicrobianos é um problema de saúde pública que acarreta tanto danos físicos e psicológicos aos doentes como constitui um encargo monetário acrescido, principalmente no caso das infeções nosocomiais. Portugal é um dos países da Europa que apresenta elevados níveis de resistência destacando-se as bactérias inseridas no grupo ESKAPE (*Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter*) que são dotadas de múltiplos mecanismos de resistência.

Um dos fatores preponderantes ao aparecimento e disseminação de resistências é o uso incorreto de antibióticos a nível hospitalar, pela prescrição errónea ou inadequada da terapia antibiótica. A prescrição empírica é o processo mais utilizado em detrimento da identificação bacteriana e da realização de testes de suscetibilidade, contudo está associada a uma maior taxa de inadequação da prescrição.

Assim sendo uma nova abordagem complementar ao tratamento seria a realização de testes preliminares mais rápidos e eficazes, como o método RAPID (Resazurin-Amplified Picoarray Detection) baseado no isolamento de bactérias em Picoarray e na utilização de fluorescência amplificada por resazurina, para a identificação da bactéria e das resistências a ela associada, permitindo uma seleção mais adequada do antibiótico a administrar.

Palavras-Chave: Resistência Bacteriana, ESKAPE, Prescrição empírica, Picoarray

Abstract

Antibiotics are considered "miracle drugs" since the discovery of penicillin. From the 40's, its correct prescription and use have demonstrated several benefits for the patient contributing to the reduction of morbidity and mortality. However, the appearance and spread of resistance to these therapies has not been favorable and it is estimated that it is close to an era similar to the "pre-antibiotic era". Antimicrobial resistance is a public health problem that implies both physical and psychological harm to patients and is an additional monetary burden, especially in the case of nosocomial infections. Portugal is one of the countries in Europe that has high levels of resistance, standing out the bacteria inserted in the ESKAPE group (Enterococcus, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter) that are endowed with multiple mechanisms of resistance.

One of the factors that prevails in the appearance and spread of resistance is the incorrect use of antibiotics at the hospital level due to the erroneous or inadequate prescription of antibiotic therapy. The empirical prescription is the most used process instead of bacterial identification and susceptibility testing, however it is associated with a higher rate of inadequacy of prescription.

Therefore, a new approach complementary to the treatment would be to carry out faster and more efficient preliminary tests, such as the RAPID (Resazurin-Amplified Picoarray Detection) method based on the isolation of bacteria in Picoarray and the use of resazurin amplified fluorescence, for instance. the identification of bacterial resistance and associated resistance, allowing a more adequate selection of the antibiotic to be administered.

Key Words: Bacterial Resistance, ESKAPE, Empirical prescription, Picoarray

Lista de Abreviaturas

ADC – Cefalosporinase derivada do *acinetobacter*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AmpC – adenosina 3',5'-monofosfato ciclica

D-Ala – D-alanina

DGS – Direção Geral de Saúde

D-Lac – D-lactato

D-Ser – D-serina

EARs-Net – *European antimicrobial resistant surveillance*

ESKAPE – *Enterococcus, Staphylococcus aureus, Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter.*

FDA – *Food and Drug administration*

INSA – Instituto Ricardo São Jorge

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapemase

MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

PBP – *Penicillin-binding proteins*

PDMS – Polidimetilsiloxano

PPCIRA – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e da Resistência ao Antimicrobiano

RAPiD – Resazurin-Amplified Picoarray Detection;

WHO – World Health Organization

I. Introdução

Os antibióticos foram uma grande descoberta para a saúde mundial. A penicilina foi o primeiro antibiótico a ser descoberto, em 1928, e foi considerado a “droga milagrosa”.¹ Desde a sua descoberta, e devido à sua grande eficácia, que os antibióticos têm sido amplamente prescritos para tratamento e profilaxia de infeções bacterianas. A sua prescrição e uso corretos têm demonstrado diversos benefícios para o paciente.² Contudo têm surgido diversas questões quanto à sua eficácia atual.

Uma das consequências da evolução darwiniana é o surgimento da resistência aos antibióticos. No seguimento deste raciocínio podemos diferenciar dois pontos de partida: por um lado as bactérias suscetíveis são eliminadas e por outro, a presença natural de fatores que confirmam resistência ou por aquisição de genes, favorece as bactérias. Estas tornam-se resistentes e permanecem predominantes após exposição sucessiva ao antibiótico, uma vez que transferem a informação genética à sua linhagem.³

Logo após a introdução do primeiro antibiótico, observou-se a ineficácia destes em eliminar as populações bacterianas. Nem sempre foi tido em conta este facto, mas sabe-se agora o impacto exercido no aparecimento de infeções crónicas, bem como nas complicações associadas a uma infeção bacteriana, que em condições extremas podem levar à morte.^{1,4,5}

As resistências foram sendo controladas com o desenvolvimento de novas gerações de antibióticos, porém a sua introdução no mercado caiu nos últimos anos, permitindo que as infeções bacterianas continuassem sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade, existindo cerca de 300 milhões de casos críticos por ano.^{6,7}

Considera-se a resistência aos antibióticos uma realidade que ameaça a saúde do Homem, não só no presente, mas também no futuro. Alguns cientistas afirmam que a resistência está a evoluir a um ritmo que nos impossibilita de a controlar e temem o regresso da “era pré-antibiótica”.^{1,8} Apesar de ser uma área com diversos estudos já realizados, encontram-se diversos obstáculos no controlo da evolução da resistência bacteriana. O controlo da infeção e a antibioterapia devem continuar a ser uma abordagem, apesar de num futuro próximo ser necessário inserir no mercado novos antibióticos, bem como desenvolver novas ideias complementares.^{1,9}

Aquando da realização do estágio curricular em Farmácia Hospitalar apercebi-me que os antibióticos são prescritos empiricamente com base no estado clínico do paciente e apenas se o tratamento de 1ª ou 2ª linha não resultar é que se opta pela análise de estudos microbiológicos e de suscetibilidade bacteriana de forma a se adaptar o tratamento. Apesar

de se supor que a prescrição empírica está associada a uma maior taxa de sobrevivência e melhoria dos pacientes, pode também estar associada ao desenvolvimento de resistências, devido ao facto de nem sempre os antibióticos usados serem os apropriados. Assim sendo, uma nova abordagem complementar ao tratamento seria a realização de testes preliminares mais rápidos e eficazes, para a identificação da bactéria e das resistências a ela associada, permitindo uma seleção mais adequada do antibiótico a administrar.

2. Antibióticos e resistências associadas

Os antibióticos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas capazes de suprimem o crescimento ou de eliminarem microrganismos.^{1,10} De acordo com a sua ação os antibióticos podem ser divididos em duas classes: bactericida, se eles forem responsáveis pela eliminação da bactéria, ou bacteriostáticos se apenas inibem os mecanismos de crescimento e multiplicação.^{10,11} Conhecer o mecanismo de ação dos antibióticos bem como o seu espectro é deveras importante para a sua aplicação adequada e compreensão das resistências aos antibióticos.¹²

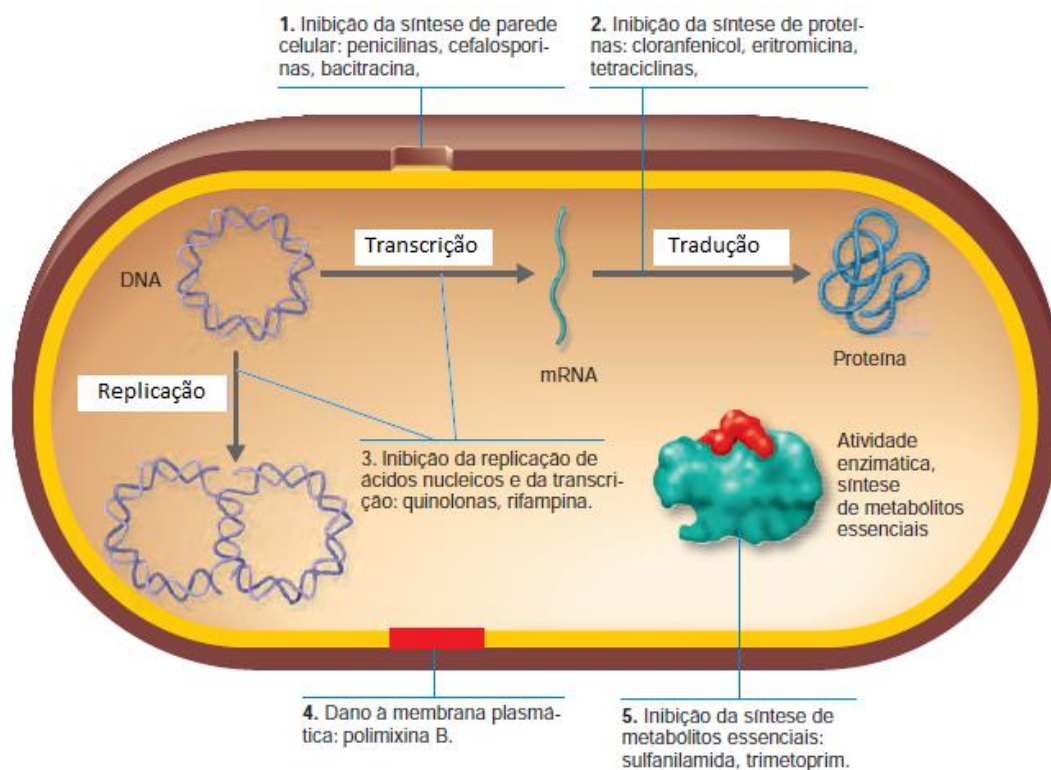


Ilustração 1: Principais mecanismos de ação dos antibióticos. Adaptada de TORTORA, ET AL, C. L. *Microbiologia*. (2012).¹²

Como todos os seres vivos, também as bactérias lutam para se adaptar ao meio que as rodeia e conseqüentemente desenvolvem mecanismos de resistência aos antibióticos, cuja evolução está a ser exacerbada pelo uso incorreto dos mesmos.^{2,3}

a) Mecanismos de Resistência Bacteriana

- i. **Efluxo do antibiótico** mediado por proteínas existentes na membrana plasmática da bactéria, impedindo que se atinja uma concentração efetiva. Ex: efluxo de linezolida pela bomba de múltiplos fármacos: AcrAB-TolC.^{12,13}
- ii. **Alteração da Permeabilidade** da parede celular que impede a entrada do antibiótico na bactéria. Por exemplo, a falta ou alteração da OprD2, uma porina que permite a entrada de aminoácidos básicos e carbapenemos, fornece existência ao imipenemo na *Pseudomonas aeruginosa*.^{7,12} Este é um mecanismo intrínseco das bactérias Gram negativas que lhes confere resistência a uma variedade de antibióticos como aminoglicosídeos e tetraciclina.¹⁴
- iii. A **modificação genética do alvo** como resultado de uma mutação ou aquisição de genes pode implicar uma menor afinidade entre o antibiótico e o local de ligação, resultando numa menor atividade antibacteriana.
- iv. A **inativação do antibiótico** através da produção de enzimas é dos mecanismos que se conhece há mais tempo e afeta sobretudo os antibióticos de origem natural. É um mecanismo muito comum na resistência à penicilina, cuja inativação do antibiótico é feita através da hidrólise do anel β -lactâmico por ação de enzimas sintetizadas pelas bactérias, as β -lactamases.¹²

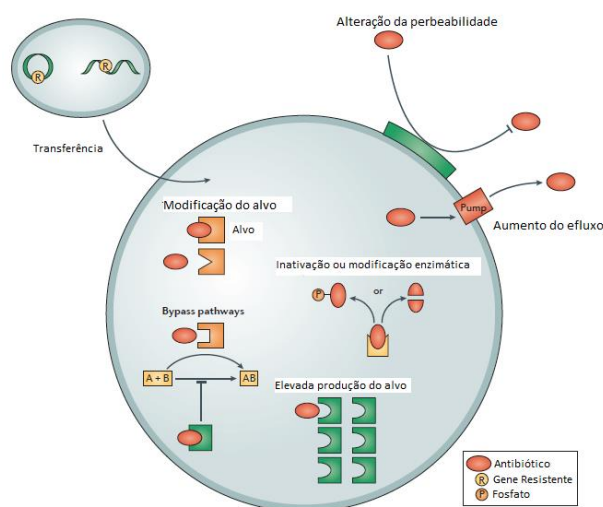


Ilustração 2: Principais mecanismos de resistência bacteriana. Adaptada de LEWIS 2013¹³

b) Resistência adquirida

As mutações são a base evolucionária da resistência aos antibióticos, elas são acontecimentos aleatórios que favorecem a bactéria na presença do antibacteriano. Segundo BRUNTON L, et al, em alguns casos, uma mutação de etapa única pode resultar num alto grau de resistência enquanto noutras circunstâncias é necessário uma aquisição sequencial de múltiplas mutações.^{7,15}

Por outro lado, a aquisição de resistência pode também ser efetuada pela transferência horizontal de material genético via 3 mecanismos: a transdução, conjugação ou transformação. A transferência é auxiliada por elementos genéticos móveis como por exemplo plasmídeos ou transposons, que podem ainda interagir com sequências de inserção de ácidos desoxirribonucleico (ADN), capazes de se copiarem e inserirem num cromossoma. Estas sequências não codificam resistência, mas fazem parte do processo como locais de integração.^{7,12,15}

I. Transdução

Neste processo o fragmento de ADN é transferido de uma bactéria para a outra através de um fago (vírus capaz de infetar bactérias), que incorporou o ADN no seu revestimento proteico externo aquando da reprodução dos fagos na célula bacteriana hospedeira. Apenas se transmite resistência caso o fragmento incorporado contenha genes que confirmam resistência. Este mecanismo é deveras importante na transferência de genes entre estirpes de *Staphylococcus aureus*, podendo ocorrer também na *Escherichia coli* que realiza uma transdução generalizada, ou seja sem seleção de genes a transferir.^{12,15}

II. Transformação

Um segundo mecanismo é a transformação, que consiste na aquisição de fragmentos de ADN libertado no meio por outras bactérias e posterior inserção no genoma da célula hospedeira, por recombinação. A transformação ocorre naturalmente em alguns géneros de bactérias, onde podemos incluir a *Neisseria* e *Acinetobacter*. Um caso ainda a referir é a resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae*. Neste caso ocorre alteração da proteína de ligação (PBP) que se torna insensível à penicilina, através da incorporação de genes de *Streptococcus mitis* presentes no ambiente.^{12,14}

III. Conjugação

A transferência de informação via conjugação é mediada por elementos genéticos móveis, como por exemplo, plasmídeos que se replicam de modo independente do cromossoma da célula. Neste caso, o plasmídeo é constituído por genes codificantes da resistência e por genes necessários à conjugação bacteriana, a qual carece de contacto direto entre as bactérias. Segundo TORTORA, G. J. ET AL, nas bactérias de Gram negativo, o plasmídeo transporta genes que codificam a síntese de *pili sexuais*, projeções da superfície da célula doadora que entram em contacto com a recetora e auxiliam a unir as duas células. Enquanto, as bactérias de Gram positivo produzem na superfície moléculas de adesão.^{12,15}

c) Resistência Intrínseca

A resistência intrínseca é um fenómeno natural que antecede a exposição aos agentes antimicrobianos, ao contrário do que se verifica na resistência adquirida. Segundo COX, G., além da resistência intrínseca mediada pela membrana externa da bactéria e do efluxo ativo, um número surpreendente de genes também contribui para esse fenótipo.^{7,16,17} Neste tipo de resistência todas as estirpes da espécie bacteriana são, de igual forma, resistentes às mesmas classes de antibióticos.¹⁸

O desenvolvimento de novos antibióticos para bactérias de Gram negativo tem sido feito a um ritmo um quanto lento, o que as pode tornar numa ameaça clínica. Este perigo eminente deve-se sobretudo à dificuldade associada à descoberta de novas moléculas que apresentem concomitantemente a capacidade de atravessarem a membrana externa e escaparem às bombas de efluxo. A ameaça da resistência intrínseca pode ainda ser potenciada pela probabilidade de transferência de genes de bactérias patogénicas.^{16,17}

Atualmente são diversos os mecanismos de resistência conhecidos, contudo e sobretudo graças às resistências adquiridas, nem sempre são fáceis de determinar no momento de uma infeção. Assim, conhecer os mecanismos comuns entre as estirpes de espécies bacterianas, ou seja os mecanismos intrínsecos, permite uma melhor adequação da prescrição empírica, que se realiza sem recorrer a estudos microbiológicos e testes de suscetibilidade bacteriana mas apenas com base no diagnóstico clínico.

3. Bactérias ESKAPE

A resistência aos antibióticos é um problema da atualidade, sendo um dos principais fatores de morbidade e mortalidade dos doentes. Considerando o peso na economia, como por exemplo, o custo anual para o sistema de saúde dos Estados Unidos da América, este foi estimado entre 21 a 34 bilhões de dólares., Diversas organizações têm tomado consciência da necessidade de desenvolver métodos de controlo e vigilância das resistências de forma a averiguar o seu percurso ao longo do tempo.¹⁹⁻²¹

A informação da prevalência de resistências a antibióticos, em inúmeros países, revela uma grande variação, que pode dever-se a diversos fatores. Como exemplo os padrões sociais e económicos, bem como as políticas adotadas quanto ao uso de antibióticos.¹⁹

Segundo a organização mundial de saúde (WHO) em 2013, cerca de 90 países demonstravam mais de cinco resistências para combinações selecionadas entre bactéria e antibiótico, um valor preocupante.²⁰ Assim a comunidade científica definiu um grupo de bactérias ao qual se deve prestar uma maior atenção. Este grupo é designado por ESKAPE e é constituído pelas seguintes bactérias: *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *Klebsiella* produtora de β -lactamases de espectro alargado, *Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes ao imipenemo e *Enterobacter* resistente às cefalosporinas de terceira geração.^{19,22,23}

a) *Enterococcus*

Enterococcus são bactérias de Gam positivo encontradas normalmente no trato gastrointestinal de numerosos seres vivos. Mais de 30 espécies enterocócicas foram identificadas, sendo que as duas principais em infeções humanas são *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.^{24,25}

Acreditava-se serem comensais inofensivos para o ser humano, contudo nas últimas décadas surgiram como oportunistas, sendo a segunda principal causa de infeções nosocomiais.²⁴ De entre as infeções associadas a esta bactéria podemos salientar a endocardite e infeções do trato urinário.²⁴⁻²⁶

A crescente incidência de infeções por *Enterococcus* associadas aos cuidados de saúde é resultado da sua capacidade notória de desenvolver mecanismos de resistência e virulência bem como sobreviver ao hospedeiro humano e a numerosas condições adversas.^{25,27}

Os *Enterococcus* são dotados de uma virulência conferida, não exclusive, por:

- Citolisina (CylLLLSM), uma toxina codificada pelo gene *cylA* e produzida por estirpes de *E. faecalis*, com um papel relevante na progressão da infeção devido à sua ação hemolítica.^{24,25}
- Proteína de superfície enterocócica (Esp) está ligada à adesão, colonização e formação do biofilme.²⁴
- Gelatinase (GelE) consiste numa metaloendopeptidase extracelular capaz de hidrolisar proteínas bioativas. Esta enzima está envolvida na degradação da fibrina polimerizada e na disseminação da bactéria para o hospedeiro.²⁵

As aminopenicilinas são a classe escolhida quando os *Enterococcus* são suscetíveis e os doentes podem tolerá-las. Em geral todos os β -lactâmicos são antibióticos preferidos para o tratamento de infeções enterocócicas, contudo há variações na suscetibilidade.²⁷ A resistência intrínseca comum a todas as classes de β -lactâmicos baseia-se numa maior expressão de PBP5, uma proteína de ligação com menor afinidade para beta-lactâmicos.²⁴

São muitos os antibióticos com atividade contra bactérias Gram + que são obsoletos contra *enterococcus*, devido a mecanismos intrínsecos e à expressão e transferência de material genético que conferem resistência.^{25,27} Podemos salientar as bombas de efluxo que detêm a lincosamina e a baixa permeabilidade da parede celular que previne a atividade dos aminoglicosídeos.²⁷

Um problema que surgiu no combate a esta bactéria foi a resistência adquirida à vancomicina e outros glicopeptídeos.^{12,23} Em situações normais de suscetibilidade, a vancomicina é capaz de bloquear a formação da parede celular através da ligação ao terminal D-Ala-D-Ala do UDP-N-acetilmuramilpentapeptídeo, obstruindo assim a polimerase que prolonga o esqueleto do peptidoglicano.²⁴ Aquando da aquisição de genes que codificam transferíveis para a modificação do sítio de ligação primário D-Ala-D-Ala, há substituição do terminal deste precursor de peptidoglicano por D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser e a vancomicina perde a sua afinidade, deixando de exercer ação bactericida.^{24,27}

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2017, este é um problema que tem vindo a diminuir em Portugal, como podemos verificar no gráfico apresentado.

Resistência de *Enterococcus* à Vancomicina

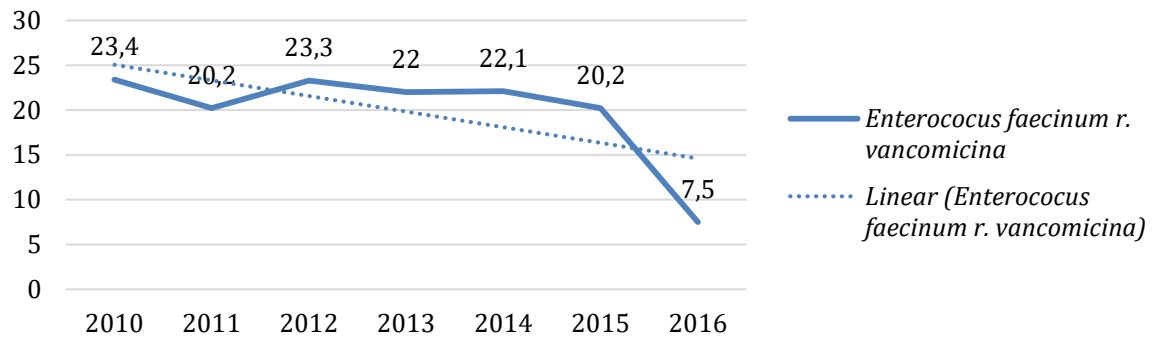


Ilustração 3: Taxa de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina | 2010-2016. Adaptada de Direção Geral de Saúde (DGS), 2017.²³

Em resposta a esta resistência, as opções de tratamento abordadas passam pela introdução das oxazolidinonas, incluindo a linezolida, e a fosmoficina oral, aprovada apenas para cistites por *E. faecalis*, contudo também apresentam relatos de resistências.^{12,24,27}

b) *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria de Gram positivo que coloniza a pele de humanos saudáveis e é reconhecido como um grande agente patogénico de infeções hospitalares. Além de ser responsável por infeções dos tecidos moles e ósseos, é uma das principais causas de infeções sistémicas.^{26,28,29}

Esta bactéria possui diversas estratégias de evasão imune que lhe conferem a capacidade de infetar uma extensa gama de hospedeiros, desde o homem e animais domésticos a animais de criação.^{28,30} Vários casos de infeções em animais apresentam impactos económicos negativos, é de salientar os casos de mastite em bovinos e outros ruminantes e as infeções sistémicas letais em coelhos.³⁰ Este é um dos casos que leva ao uso e abuso de antibióticos por parte das indústrias de produção de animais, a antibioterapia profilática nestes casos parece desempenhar um papel relevante no aparecimento e disseminação da resistência bacteriana.¹⁹

Vários estudos salientam numerosas estratégias que o *S. aureus* adota para escapar ao sistema imunitário do hospedeiro ou conferir virulência, desde a produção de leucocidinas, Componentes da Superfície Microbiana que Reconhecem Moléculas da Matriz Adesiva e determinantes de antigenicidade como os polissacarídeos capsulares.^{28,31} No entanto, uma estratégia adicional de importância maior para a sobrevivência de *S. aureus* é a formação de biofilmes no local da infeção, o que a torna a bactéria praticamente resistente a uma

variedade de antibióticos.^{28,32} Segundo estudos realizados por BABRA, C. ET AL, das 16 estirpes que desenvolveram resistência a antibióticos, 14 foram produtoras fortes ou moderadas de biofilmes, enquanto as restantes duas demonstraram uma capacidade menor na produção do biofilme, dados que permitem estabelecer uma correlação entre a resistência a antibióticos e a produção de biofilme.²⁸

Como podemos verificar esta é uma bactéria que desenvolve facilmente resistências, como é o caso da resistência à penicilina. Quando esta foi introduzida em 1940 todas as bactérias isoladas eram suscetíveis, já no final do século, 28% apresentavam resistência.³³ O mecanismo reconhecido como responsável foi a inativação do fármaco via hidrólise do anel β -lactâmico pela penicilinase, uma enzima codificada pelo gene *blaZ*. A taxa de resistência à penicilina é agora superior a 90%, tornando o seu uso no tratamento de infeções causadas por *S.aureus* dispensável.³⁰

Em resposta ao surgimento da resistência à penicilina desenvolveu-se um β -lactâmico não suscetível à β -lactamase, a metilina. Contudo, o desfecho não foi muito diferente e Portugal apresenta um dos níveis mais elevados da Europa em termos de *Staphylococcus aureus* metilina resistentes (MRSA), como podemos observar na ilustração seguinte.

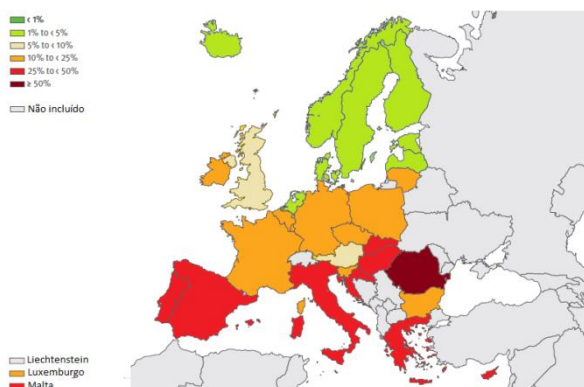


Ilustração 4: Percentagem de *Staphylococcus* resistentes à metilina na Europa, 2016. Adaptado de *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016*.²⁶

Ao contrário da resistência à penicilina, a resistência à metilina e aos β -lactâmicos em geral deve-se, não à β -lactamase, mas sim à expressão mais frequentemente do gene *mecA*. Este é responsável pela codificação de uma PBP modificada, PBP2b no caso da metilina, que apresenta baixa afinidade. A não ligação do antibiótico à PBP impede a sua função de inibição da etapa de transpeptidação na biossíntese da parede celular, não culminando em morte celular.^{26,29,30}

Apesar da resistência de amplo espectro a esta classe, algumas cefalosporinas são ainda eficazes contra o MRSA, em particular, a ceftarolina e o ceftobiprole, e estão a ser usadas na

prática clínica para combater essas infecções. Contudo é necessária uma monitorização adequada, pois há riscos na inserção destes novos antibióticos, sendo que estes podem fornecer uma pressão seletiva favorável ao desenvolvimento de novas resistências.³⁰

c) *Klebsiella pneumoniae*

A *K. pneumoniae* é a *Enterobacteriaceae* produtora de carbapemases encontrada com uma maior frequência. Coloniza principalmente o trato gastrointestinal, pele e o trato respiratório de doentes subjacentes às unidades de saúde, a qual se pode propagar através dos pacientes e das mãos do pessoal qualificado, levando a surtos nosocomiais como infecções do trato urinário, septicemia, pneumonia e infecções intra-abdominais, não sendo tão comuns em infecções adquiridas na comunidade.^{26,34}

Esta bactéria dispõe de uma variedade de fatores de virulência que lhe permitem superar a imunidade inata do hospedeiro, podemos salientar a cápsula e os polissacarídeos, adesinas, sistemas de aquisição de ferro, resistência sérica e formação de biofilme.^{35,36}

Os polissacarídeos e mucopolissacarídeos encontrados na camada externa da cápsula desempenham um papel decisivo na patogenicidade da *K. pneumoniae* uma vez que determinam a resistência à fagocitose.³⁵ A complexidade bioquímica destas cápsulas permite a produção de antigénios específicos, usados como fator discriminatório entre estirpes.³⁶ Existem mais de 77 tipos de cápsulas antigénicas produzidas por *Klebsiella* dos quais K1, K2 e K5 sobressaem pela sua elevada virulência e frequência em infecções graves no Homem.^{35,36} Um outro fator de virulência importante de realçar é a adesina fímbria tipo 1 e 3 codificada por genes *mRk* e fim H-I com natureza omnipresente em *K. pneumoniae*.^{35,37} As fímbrias estão envolvidas na formação do biofilme e permitem a adesão a vários tecidos humanos, como é o caso da fímbria tipo 1 com especial impacto nos tecidos do trato urinário.³⁵

Diversos são os mecanismos intrínsecos que lhe conferem resistência a uma variedade de antibióticos e desinfetantes. É de salientar os genes codificantes de β -lactamases e a super expressão de *rarA* que resulta num fenótipo de resistência aos β -lactâmicos através de uma bomba de efluxo.^{26,37,38}

Entre 2011 e 2014 a percentagem de bactérias isoladas resistentes, tanto às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração como aos aminoglicosídeos, aumentou significativamente. Com as poucas opções de tratamento para estas bactérias multirresistentes, houve a necessidade de eleger uma nova classe de β -lactâmicos, os carbapenemos.^{39,40} Como podemos verificar pelo gráfico, também para esta classe se desenvolveu mecanismos de resistência num curto intervalo de tempo.

***Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos**

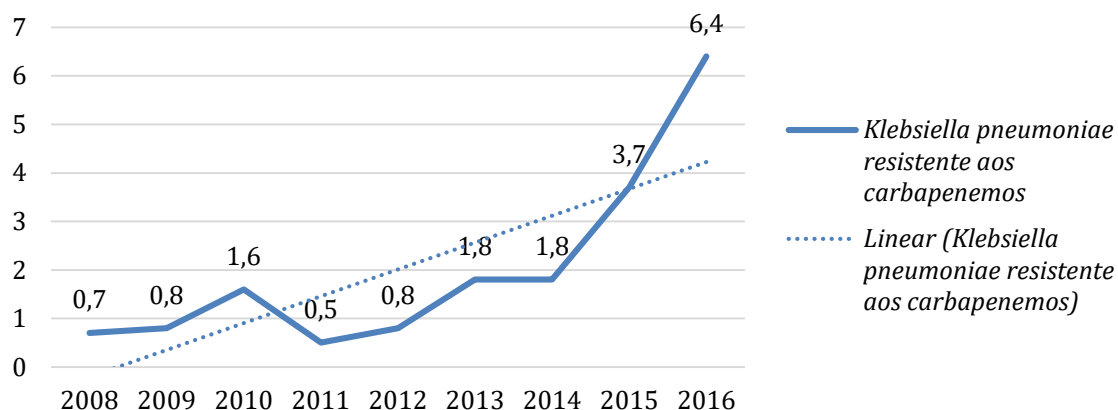


Ilustração 5: *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos | 2008-2016. Adaptado de DGS 2017 ²³

A resistência aos carbapenemos em geral envolve uma variedade de mecanismos, onde podemos incluir alterações na permeabilidade da membrana externa mediada pela perda de porinas, regulação positiva dos sistemas de efluxo AcrAB em conjunto com a hiperprodução de β -lactamases adenosina 3',5'-monofosfato cíclicas (AmpC) ou β -lactamases de largo espectro e em particular a produção de carbapemases incluindo a *Klebsiella pneumoniae* carbapemase (KPC). Diversos estudos científicos sugerem a possibilidade da aquisição do gene *bla_{KPC}* através do transposon *Tn4401* ou transferência horizontal de plasmídeos, que transportam o determinante de resistência entre *E.coli* e *K.pneumoniae*. Esta transferência representa uma acrescida preocupação na medida em que ambos colonizam o trato gastrointestinal de doentes hospitalizados tornando o processo de aquisição deste gene alcançável pela *K.pneumoniae*.

Uma possibilidade de tratamento para pacientes infetados com *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos, são as tetraciclina de nova geração que apresentam a vantagem de penetrarem mais facilmente nos tecidos.⁴¹ Este é mais um caso que demonstra a escassez nas opções de tratamento e a necessidade emergente da inserção de novos antibióticos no mercado.

d) *Acinetobacter*

Acinetobacter é um género de bactérias de Gram negativo que pertence à filo Proteobacteria. Este género compreende mais de 30 espécies genómicas e são reconhecidas como cocobacilos aeróbios não móveis, catalase-positivos e oxidase-negativos.⁴²

A. baumannii é a espécie mais relevante no domínio clínico, sendo responsável por cerca de 2-10% de infecções hospitalares e está especialmente associado a instalações de cuidados continuados. Esta é uma bactéria capaz de colonizar dispositivos médicos, pele de pacientes e funcionários do hospital bem como as vias aéreas, culminando em infecções como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecções sistêmicas, do trato urinário e infecções de feridas.^{43,44} Sendo uma bactéria oportunista, diversos estados de saúde do doente podem considerar-se fatores de risco à progressão da infecção, nomeadamente, traumatismos, queimaduras e supressão do sistema imunológico, bem como a realização de procedimentos invasivos ou o uso de cateteres permanentes.²⁶

A identificação de fatores de virulência relevantes na patogenicidade de *A. baumannii* tem sido foco de diversos estudos. Várias análises genéticas e fenotípicas apontam a presença de proteínas da membrana externa, enzimas hidrolíticas e outros diversos fatores envolvidos na formação do biofilme, como propulsores da sobrevivência aos mecanismos de defesa do organismo e da capacidade patogénica da bactéria. Dentro das proteínas de membrana identificadas podemos destacar a OmpA, envolvida na invasão e apoptose das células do epitélio e as fosfolipases C e D que desempenham mecanismos de hidrólise capazes de degradar diversos substratos fisiologicamente importantes, como componentes das mucosas, em proveito de uma ancoragem facilitada para o interior do citoplasma.^{43,45}

Na última década *A. baumannii* surgiu como multirresistente devido à combinação de dois grandes fatores: um elevado nível de plasticidade genética e mutação de genes.⁴²

Como já referido em pontos anteriores, a resistência antimicrobiana ao grupo dos β -lactâmicos passa pela codificação e produção de β -lactamases. *Acinetobacter spp* produz intrinsecamente uma AmpC designada por ADC (Cefalosporinase derivada de acinetobacter) e acredita-se que esta não seja indutiva, ao contrário da maioria. No entanto segundo VIEHMAN, J. A ET AL, quando a sequência de inserção *ISAbal* ou *ISAbal25* é adquirida a montante do gene da ADC verificou-se uma atividade promotora mais forte e consequente expressão elevada da β -lactamase.⁴⁶ No patamar da resistência ao carbapenemos (imipenemo, meropenemo e doripenemo) acredita-se que esteja associada à presença de enzimas do tipo OXA, em especial as carbapemases OXA-24,51 e 58.^{42,46} *A. baumannii* é uma produtora natural de níveis baixos de OXA-51 e embora esta produção basal não conduza a resistência clinicamente relevante, a transposição de *ISAbal* ou *ISAbal9* a montante do gene do grupo OXA-51 tem um efeito potenciador e clinicamente relevante.^{42,46} Outra resistência clinicamente importante é a modificação dos aminoglicosídeos através de enzimas como acetiltransferases, fosfatotransferases e adeniltransferases.⁴⁶

Uma tendência recente passou pelas polimixinas, estas interagem com moléculas de polissacarídeos da membrana externa, desviando o cálcio e magnésio necessários para a estabilidade da membrana resultando num aumento da permeabilidade associada a rápida perda do conteúdo celular e morte da bactéria. Contudo o seu perfil de toxicidade elevado levou ao abandono desta terapia e favoreceu-se o uso de sulbactam, um inibidor de β -lactamases e tigecilina em mono terapia ou combinação.⁴⁶

As estirpes multirresistentes são um problema crescente e Portugal é um dos países europeus que apresenta uma maior percentagem de *Acinetobacter spp.* com resistência combinada a fluoroquinolonas, carbapenemos e aminoglicosídeos.²² Segundo ANTUNES, L. C. S. et al, a expressão de determinados fatores de virulência em *A. baumannii* é também dependente do habitat e da evolução da estirpe, sendo então relevante investigar a diversidade de fatores não clínicos como medida de controlo da evolução de resistências.⁴³

e) *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa pertence à classe das γ -proteobactérias e é considerada uma super bactéria de Gram negativo oportunista que pode infectar uma variedade de hospedeiros tanto de origem animal como vegetal.^{47,48} Nas últimas décadas chegou a ser a segunda principal causa de infeções a nível dos cuidados intensivos, sendo responsável por 30% dos casos de pneumonia adquiridas no hospital, estando ainda envolvida em infeções urinárias e infeções sistémicas bem como infeções de feridas.^{26,48,49} Esta variedade de infeções resulta do seu genoma relativamente grande e da capacidade metabólica flexível, que permite a exploração vários nichos ambientais por parte da *P. aeruginosa*.⁵⁰

Os doentes diabéticos constituem um grupo de risco a infeções causadas por esta bactéria. Devido a problemas de circulação, disfunção nervosa entre outras causas a capacidade imunitária e de cicatrização destes indivíduos está diminuída e em conjunto com a exposição das feridas, que se tornam crónicas, pode terminar na necessidade de amputação, o que se estima suceder em 25% dos doentes diabéticos que desenvolvem infeção por *P. aeruginosa*.⁵⁰ Em muitos dos casos a antibioterapia isolada não é suficiente devido aos mecanismos de resistência associados a biofilmes desenvolvidos no local da infeção.^{49,50} O desbridamento agudo das feridas é conhecido por melhorar a cicatrização de feridas crónicas, como no caso de diabéticos. Segundo LAWRENCE R. MULCAHY ET AL, uma hipótese para tal é que este processo de remoção dos tecidos inviáveis quebra os biofilmes que impedem a cicatrização da ferida. Observaram ainda que esta rotura pode estar

associada a uma “porta de entrada” ao antibiótico, que em situações normais atingiria apenas as camadas superficiais do biofilme, contribuindo assim para a diminuição da resistência.⁵⁰

Em adição à limitação de penetração do antibiótico, estudos realizados por LAWRENCE R. MULCAHY ET AL, concluem que os anticorpos não apresentam eficácia de penetração no biofilmes devido à ligação à matriz extracelular do biofilme e associam o mesmo a uma maior produção de ramnolipídeos, detergentes capazes de causar necrose celular e suprimir neutrófilos.⁵⁰

A dificuldade em erradicar *P. aeruginosa* deve-se também à sua resistência intrínseca, a uma variedade de antibióticos como aminoglicosídeos e β -lactâmicos, envolvendo genes codificantes para múltiplas bombas de efluxo e enzimas de inativação às quais podemos associar a adaptabilidade excepcional em condições ambientais inconstantes que colocam a bactéria em situações de *stress*.^{26,47,49} Os sinais ambientais e as concentrações sub-inibitórias são responsáveis por mudanças na expressão genética que permitem a bactéria resistir a exposições subsequentes e a concentrações letais, como por exemplo a resistência adaptativa às polimixinas pode ser mediada por baixas concentrações de catiões divalentes.⁴⁷

Em estudos de colonização da bactéria verificou-se que esta não se limita ao meio ambiente e pode aparecer como parte da microbiota residente de doentes hospitalizados. As infeções podem surgir sem a necessidade de colonização, contudo tem sido documentada a concomitância entre a infeção e colonização pré existente. Tendo isto em conta, uma das medidas que podemos abordar é a intervenção não só quando a infeção já está instalada, mas também no período antecedente à colonização, evitando a evolução para quadros clínicos mais graves.⁵¹

O desenvolvimento de novos medicamentos passa por determinar o potencial de proteínas alvo. Uma proteína não só deve ser essencial para a sobrevivência bacteriana, como também não pode ser substituída para podermos considerar um potencial alvo do antibiótico. Segundo KOEHNKE, A ET AL, a subunidade FabA da sintase dos ácidos gordos constituem uma boa aposta. A ausência ou modificação de FabA em *P. aeruginosa* foi associada à incapacidade de sintetizar ácidos gordos pelas bactérias, o que apresenta um impacto negativo na constituição das membranas biológicas bem como a extinção de uma fonte de energia. A investigação de novas moléculas alvo, apesar de parecer um processo fastidioso, é um passo importante para o desenvolvimento de novos antibióticos.⁴⁸

f) *Enterobacter spp*

Enterobacter spp é um género há muito conhecido e pertence a um grupo de bactérias Gram negativas, cuja família é *Enterobacteriaceae*. Este género tem sofrido numerosas alterações taxonómicas e, apesar de a discriminação entre as espécies ser complexa e os sistemas comercializados serem capazes de discriminar apenas *E. cloacae* e *E. asburiae*, os sistemas não convencionais, como por exemplo o *Biotype 100™*, permitiram distinguir cerca de 22 espécies.⁵²

Enterobacter é considerado um organismo oportunista que infeta sobretudo doentes imunodeprimidos.⁵²⁻⁵⁴ Foi associado a infeções do trato respiratório inferior e do trato urinário, infeções de tecidos moles, endocardite bem como infeções de ossos e articulações, contudo introduziram-se na comunidade, colonizando o intestino de indivíduos saudáveis.⁵³

O conhecimento sobre os fatores que afetam a patogenicidade e virulência de *Enterobacter spp* são escassos o que dificulta o desenvolvimento de metodologias para eliminação desta bactéria. Os possíveis mecanismos de virulência são complexos e multifatoriais e o seu papel no desenvolvimento da doença ainda não está claro. Segundo MEZZATESTA, M. L et al, em estudos realizados *in vitro*, observou-se a produção de enterotoxinas, α -hemolisina e citotoxinas por intermédio das estirpes, após a adesão às células do epitélio. Verificaram ainda, que estas ao serem ativadas pelo tiol são capazes de formarem poros que permitem a transição da bactéria pelo epitélio. Em várias bactérias de Gram negativo, assim como as do género *Enterobacter*, o sistema de secreção do tipo III tem sido relatado como um importante fator.⁵² Este sistema de secreção consiste em várias proteínas reunidas que segregam toxinas no seio das células do hospedeiro. Em estudos realizados por KRZYMIŃSKA, S. ET AL, foram identificadas em 27% das espécies isoladas de *E. cloacae*, onde se verificou serem capazes de destruírem fagócitos e células epiteliais.⁵⁵

No que toca à susceptibilidade bacteriana de *Enterobacter spp*, sabe-se que este é naturalmente suscetível a fluoroquinolonas, cloranfenicol, aminoglicosídeos, tetraciclina, piperacilina-tazobactam e carbapenemos. Por outro lado, apresenta resistência intrínseca à ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulânico, cefalosporinas de primeira geração e cefoxitina através da produção desreprimida de β -lactamase AmpC.⁵²

A preocupação demonstrada com esta bactéria prende-se na sua propensão para desenvolver resistência durante a terapia a cefalosporinas de 3ª geração. Segundo MACKENZIE et al, a razão para isto é a capacidade do *Enterobacter spp* produzir uma β -lactamase do grupo Bush I com boa capacidade hidrolítica contra a penicilina, piperacilina e ceftriaxona e não ser inibida pelo ácido clavulânico.^{53,56} Esta enzima, em condições normais, é

produzida em pequenas quantidades e apresenta uma baixa taxa de hidrólise. Assim, a resistência aos antibióticos acima mencionados é conferida apenas quando a β -lactamase é produzida em grandes quantidades.⁵³ Uma alternativa a esta terapia é a cefepima, que apesar de tratar-se de uma cefalosporina, apresenta-se mais estável às β -lactamases AmpC.⁵⁶

A tigeciclina é o primeiro antibiótico de uma nova família de antibacterianos de amplo espectro, as glicilciclinas. Em 2005, foi aprovada pela FDA (food and Drug Administration) como último recurso contra *Enterobacteriaceae* em complicações de infeções intra-abdominais, infeções da pele e para tratamento de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade. Em *E. cloacae* a super-expressão de *ramA* que confere resistência à tigeciclina foi relatada em um isolado clínico. *RamA* pertence à família de reguladores de transcrição ArC / XylS e medeia mecanismos que afetam a regulação da bomba de efluxo AcrAB-TolC RND. Diversos estudos apontam que uma superprodução de *ramA* via desregulação *ramR* causou o aumento da expressão da bomba AcrAB, resultando na amplificação do transporte ativo da tigeciclina do meio intracelular para o extracelular.⁵⁷

A família *Enterobacteriaceae* é conhecida por desenvolver diversos mecanismos de resistência. A preocupação máxima, nos dias de hoje, prende-se nas bactérias *E. coli* e a *Klebsiella pneumoniae* em detrimento de *Enterobacter spp.*

4. Panorama das resistências e consumo de antibióticos em Portugal

Em grande parte, o problema das resistências deve-se ao uso excessivo dos antibióticos. Portugal em 2014 ocupava o 9º lugar dos países europeus com maior consumo de antibióticos a nível da comunidade.²²

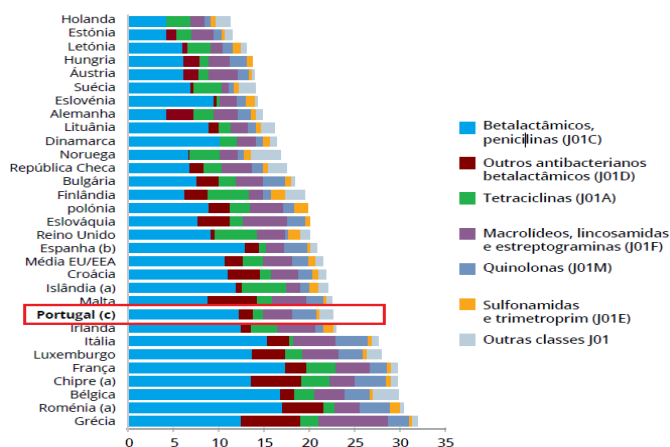


Ilustração 6: Consumo de antibacterianos na comunidade, Europa, 2012. Adaptado de PAIVA Et Al, DGS

Em 2012 foi realizado um estudo, através de um inquérito a nível hospitalar, e verificou-se que 45,4 % dos doentes apresentavam uma prescrição de antibiótico no dia do inquérito. A via de administração preferida foi a parentérica com 81,4% seguida da oral. Quanto ao motivo da prescrição, o estudo remete para a intenção terapêutica, liderando com 30,7%, seguida da profilaxia cirúrgica, que na maioria dos casos apresentava uma duração superior a 24h. Numa análise mais detalhada, a amoxicilina - ácido clavulânico foi o antibiótico mais prescrito, sendo que para a profilaxia cirúrgica destacou-se a prescrição das cefalosporinas de 1ª geração, ambos antibióticos de largo espectro que cobrem os principais microrganismos causadores de infeções em Portugal.⁵⁸

Apesar destes resultados elevados, Portugal não é dos países da Europa com maior consumo de antibióticos a nível hospitalar, ao contrário do que se verifica na comunidade.⁵⁹

Tabela 1: Consumo Global de antibacterianos a nível hospitalar. DDD por 1000 hab/dia

	Portugal	Média EU
2012	1.46	1.95
2013	1.64	2.03
2014	1.55	2.00
2015	1.57	2.04
2016	1.58	2.06

Fonte: ECDC: *Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net Surveillance november 2017*

5. Medidas a praticar para controlo e vigilância das resistências

a) Sistema de vigilância de resistências

Os sistemas de vigilância são fundamentais para uma resposta adequada a esta ameaça, constituem uma fonte essencial de informação sobre a gravidade e as propensões da resistência.

EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) é o principal sistema de vigilância da Europa para bactérias que causam infeções graves. Apresenta como objetivo adquirir dados comparáveis, representativos e precisos das resistências aos antimicrobianos de forma a conseguir analisar as tendências temporais e espaciais e fornecer dados que constituam uma base sólida para decisões políticas. Os sistemas nacionais têm neste sistema de vigilância um apoio adicional para a melhoria da precisão do diagnóstico e prescrição.²⁶

b) Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos em Portugal (PPCIRA)

O PPCIRA é um dos nove programas de saúde prioritários em Portugal e tem como objetivos reduzir o número de doentes infetados com estirpes resistentes, reduzir o consumo de antibióticos e garantir a segurança dos doentes e profissionais de saúde. As suas competências abrangem a coordenação de atividades no âmbito do PPCIRA, monitorizar e investigar surtos epidemiológicos (incluindo a realização de inquéritos), promover ações de formação e elaborar um relatório e plano anual.^{22,60}

Para tal, implementou-se uma estratégia de Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI), cujas regras de boa prática devem ser adotadas por todos os profissionais de saúde. Segundo a DGS, o comportamento a seguir deve-se basear nos seguintes dez padrões de qualidade: 1- Avaliação individual do risco de infeção na admissão e colocação/isolamento dos utentes; 2- Higiene das mãos; 3- Etiqueta respiratória; 4- Utilização de equipamento de proteção individual; 5- Descontaminação do equipamento clínico; 6- Controlo ambiental e descontaminação adequada das superfícies; 7- Manuseamento seguro da roupa; 8- Gestão adequada dos resíduos; 9- Práticas seguras na preparação e administração de injetáveis; 10- Prevenção da exposição a agentes microbianos no local de trabalho.²³

c) Evolução na adoção das precauções básicas de controlo de infeção

A higienização das mãos como vimos anteriormente é um dos dez padrões de qualidade, tratando-se da forma mais simples e económica de prevenir as infeções associadas aos cuidados de saúde. Em 2015 a taxa de adesão dos profissionais de saúde à higiene das mãos foi de 73%.⁶¹

Como podemos verificar pelo gráfico, desde a implementação destas medidas, que a aquiescência por parte das unidades de saúde tem vindo a aumentar nos diferentes pontos em que a higienização das mãos é um fator crítico, nomeadamente antes de um procedimento asséptico e após o risco de exposição a fluidos corporais.²³

Taxa de adesão à HM nos cinco Momentos , Portugal

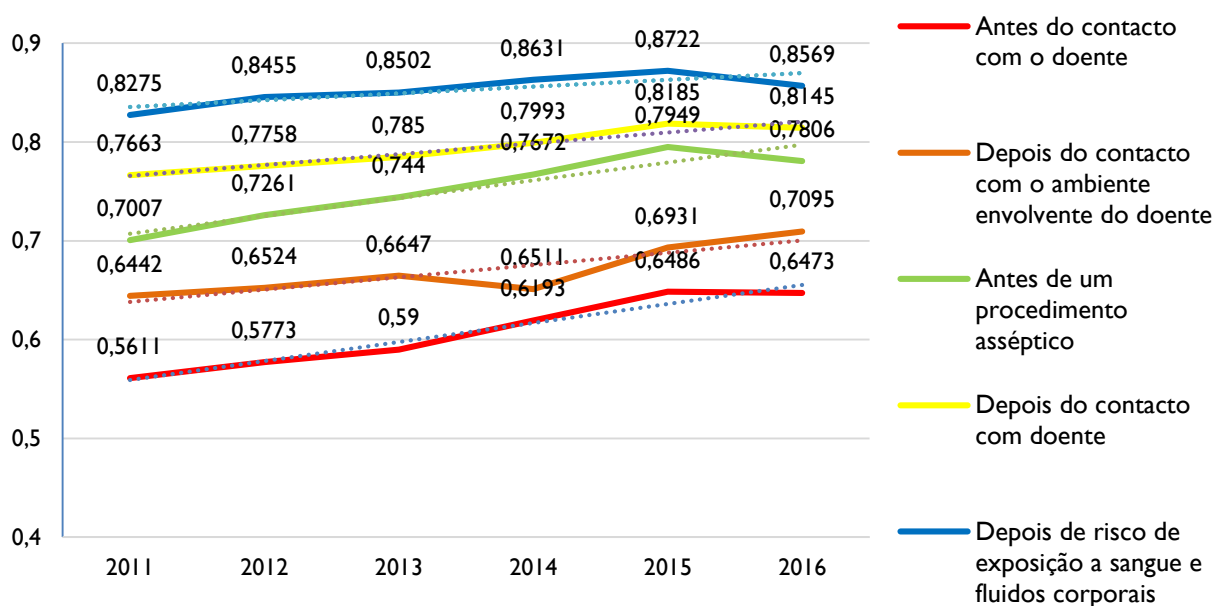


Ilustração 7: Evolução da adesão à higienização das mãos nos cinco momentos em Portugal. Adaptado de DGS 2017²³

6. Perspetivas futuras

Nas últimas décadas a descoberta e desenvolvimento de antibióticos tem estado em declínio. A maior preocupação prende-se no facto de quase todos os antibióticos disponíveis no mercado atual serem derivados de classes descobertas entre o início dos anos 1900 e 1984.⁶² Concomitantemente, o aparecimento de bactérias multirresistentes tem ocorrido a passos largos e culmina em infeções que não respondem aos tratamentos disponíveis.

As autoridades da saúde pública consideram uma ameaça crescente e definem como urgente a necessidade de desenvolver metodologias para controlar a evolução. Tendo em conta a dificuldade no desenvolvimento de novos medicamentos, é importante desacelerar o processo reduzindo o uso inadequado e desnecessário de antibióticos.

A prescrição errónea ou desnecessária de antibióticos nos cuidados de saúde é um fenómeno complexo que está relacionado com a interpretação incorreta dos sintomas e incerteza no diagnóstico, que podem também estar correlacionadas com pressão exercida por parte dos doentes ou familiares.^{19,63} Mas não é tudo, grande parte dos doentes apresenta níveis elevados de não adesão à terapêutica envolvendo quer a toma de dosagens diferentes quer o não cumprimento do período prescrito, em simultâneo com um nível

elevado de automedicação. Neste patamar entra o papel do Farmacêutico na reeducação da população, que pode ter um impacto positivo no uso correto dos antibióticos.

A nível hospitalar, um ponto crítico no uso inadequado de antibióticos é a prescrição empírica. Num estudo realizado por DAVIES S. ET AL, das 7158 infeções tratadas empiricamente, 29% foram consideradas inapropriadas, o que se considera um problema relevante na evolução das bactérias multirresistentes. Esta incidência é semelhante à relatada na literatura, variando entre 9 e 56%.⁶⁴

Podemos considerar um problema acrescido se a prescrição empírica inadequada se reverter num aumento da estadia do paciente no hospital ou no aumento da mortalidade. Daí a necessidade da realização de estudos comparativos entre a terapia antimicrobiana empírica e a personalizada, determinada após a realização de testes de suscetibilidade.

a) Prescrição empírica Vs. Personalizada

Durante a última década, testes de suscetibilidade *a priori* ao tratamento têm sido avaliados por alguns estudos para evitar a resistência a antibióticos. Estes testes podem dividir-se em dois grupos:

- Detecção genotípica, que se refere a testes moleculares utilizando amostras adequadas à pesquisa em questão, como por exemplo na deteção de *Helicobacter pylori*, na qual se recorre sobretudo a amostras de fezes ou de biopsias gástricas. Nesta metodologia podemos inserir o PCR em tempo real, que tem como finalidade a deteção de determinadas mutações conhecidas que conferem resistência e a hibridização fluorescente *in situ*.^{65,66}
- A identificação fenotípica envolve a cultura de estirpes do microrganismo em questão, como é o caso do teste de difusão confirmatório MuellerHinton agar que permite uma triagem para β -lactamases de espectro alargado ou a determinação da concentração mínima inibitória pelo método de diluição em agar. Este modelo corresponde aos testes de suscetibilidade tradicionais usados nos hospitais em Portugal.^{66,67}

Idealmente a prescrição do antibiótico deveria ser com base no diagnóstico, alcançado através da definição do local da infeção, do hospedeiro e a determinação da entidade patológica através de um diagnóstico microbiológico.⁶⁸ Contudo, os resultados microbiológicos demoram cerca de 24 a 72 horas a estarem disponíveis, pelo que a maioria das entidades prescritoras optam pela prescrição empírica com base na apresentação clínica,

que consiste em qualquer administração de agentes antimicrobianos entre as 8 horas antecedentes à colheita de sangue e as 24 horas seguintes.^{64,68,69}

Outro fator a ter em conta neste tipo de prescrição é a associação demonstrada entre a terapia inadequada e o aumento da probabilidade de desfechos como a morbidade e mortalidade pelo não tratamento adequado da infeção. O método utilizado para solucionar este problema é a utilização de agentes antimicrobianos de largo espectro como as cefalosporinas, ou associações como amoxicilina e ácido clavulânico, de forma a abranger o maior número possível de patogénicos.⁶⁸

Seria de esperar que após a obtenção dos resultados microbiológicos se optasse por uma terapia dirigida, abandonando os antibióticos de largo espectro. No entanto devemos salientar algumas questões pertinentes. Em primeiro referir que existe um risco associado à administração da nova terapia, pois esta pode não ser bem aceite pelo paciente e em segundo a permanência da antibioterapia de largo espectro é considerada um fator favorável ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes. O processo recorrente é a continuação da prescrição empírica em favor do bem-estar do paciente, recorrendo apenas a terapias dirigidas quando o tratamento de 1ª linha não foi eficaz.

Toda esta cronologia seguida para a medicação de um paciente apresenta ainda mais um fator que considero crítico, o momento em que se realiza a recolha da amostra para análises. Segundo LEEKHA, S. ET AL, para otimizar um diagnóstico microbiológico, os médicos devem garantir que as amostras sejam obtidas de forma adequada e submetidas ao laboratório de microbiologia, de preferência antes da instituição da terapia antimicrobiana. Se esta for realizada *a posteriori* pode ocorrer suprimento do crescimento bacteriano e impedir a oportunidade de estabelecer um diagnóstico claro, apresentando um especial impacto nos pacientes cuja infeção tende a permanecer.⁶⁸

A prescrição empírica é um tema bastante controverso dentro da comunidade científica e há quem defenda que seja vantajoso e quem sustente que os benefícios não superam os riscos. Há médicos que como LEEKHA, S., T. ET AL, defendem que doentes em choque séptico, doentes neutropênicos febris e/ou com meningite bacteriana, a terapia empírica deve ser iniciada imediatamente após ou em simultâneo com a colheita de amostras. Em contrapartida, em situações mais estáveis deve-se ponderar aguardar pelos resultados microbiológicos.⁶⁸ No entanto, segundo THOM, K. A. et al., embora os médicos estejam dispostos a aceitar aumentos potenciais na resistência antimicrobiana e eventos adversos, a fim de prescrever terapia empírica de amplo espectro, na esperança de obtenção de melhores resultados, sugere que o uso de terapia empírica de amplo espectro pode não

levar a melhores resultados. Outros estudos demonstram ainda que a prescrição adaptada, baseada em testes de suscetibilidade, alcançou taxas de erradicação da bactéria mais elevados do que os regimes empíricos^{66,69}

Podemos afirmar que as metodologias tradicionais são úteis na determinação da resistência fenotípica dos antibióticos, mas apresentam o contratempo de raramente estarem disponíveis no momento da prescrição. De entre os motivos podemos salientar o facto de cultivar bactérias ser um método fastidioso e demorado; a ambiguidade e/ou dificuldade na perceção e definição de um resultado, e por último os teste *in vitro* podem não refletir os níveis reais de antibióticos no local da infeção, pois esta pode apresentar características não reproduzidas na cultura.⁶⁶

Têm surgido alternativas inovadoras que apresentam diversas vantagens, das quais podemos salientar os testes moleculares.

b) Desenvolvimento de novas metodologias: RAPID (Resazurin-Amplified Picoarray Detection)

A deteção rápida e precisa da bactéria e da resistência bacteriana é fundamental no diagnóstico de infeções bacterianas. A microscopia apresentou uma técnica desenvolvida com o intuito inicial de contar de forma rápida e direta o número total de bactérias, sendo uma alternativa à contagem de unidades formadoras de colónias em placas de agar. Contudo, essa técnica era limitada a amostras com concentrações elevadas de bactérias e a contagem não se verificava necessária à maioria dos diagnósticos. Várias alternativas foram estudadas e elaboradas. Atualmente uma metodologia que se apresenta promissora é a deteção das bactérias em dispositivos baseados em array, RAPID, um método simples e rápido, baseado no isolamento de bactérias em Picoarray e na utilização de fluorescência amplificada por resazurina.⁷⁰

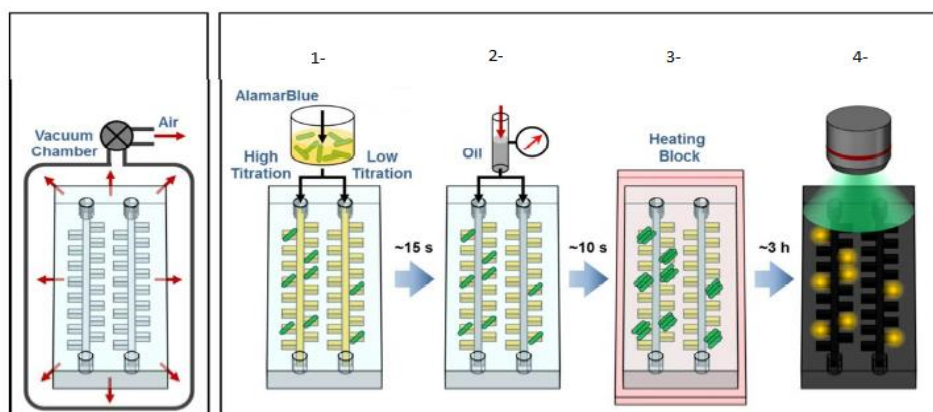


Ilustração 8: Visão geral do funcionamento do RAPID, Adaptado de Hsieh, K. et al⁷⁰

Esta metodologia inicia-se com a necessidade da criação de vácuo dentro do dispositivo, que é possível devido ao fabrico a partir de PDMS (polidimetilsiloxano) permeável ao ar, designado por demiticone.^{70,71} Este vácuo criado vai auxiliar a mistura entre a amostra e o derivado da resazurina (AlamarBlue) a fluir para as picocâmaras em aproximadamente 15 segundos sem a necessidade de pressão externa. (1) Surge o problema de múltiplas titulações de uma dada amostra bacteriana poderem ser carregadas em unidades independentes, assim carece da necessidade de adicionar um óleo que flui através dos canais e desloca a amostra bacteriana sem fluir para as câmaras de amostra incompreensível, permitindo diferenciar as picocâmaras constituídas por células isoladas. (2) Segue-se a incubação a 37°C onde cada célula bacteriana confinada a uma picocâmara replica, formando uma micro colónia capaz de reduzir resazurina a resorufina fluorescente. (3) A fluorescência funde-se por toda a picocâmara, dando o efeito de um crescimento bacteriano amplificado, que permite a deteção mais rápida em comparação com a deteção das micro colónias individuais. (4)⁷⁰

Segundo estudos realizados por Hsieh, K. et al, os resultados ilustram que o RAPiD consiste num método simples, rápido e preciso para contagem de bactérias viáveis. Afirmam serem alcançáveis diversas melhorias, têm em vista a possibilidade de encurtar o tempo de deteção abaixo das 3h e adaptar o dispositivo à contagem automatizada de bactérias após exposição a antibióticos.⁷⁰

7. Conclusão

Perante os dados estatísticos recolhidos pelos sistemas de vigilância podemos afirmar que são múltiplas as resistências adquiridas pelas bactérias e que a não resposta a nenhuma das terapias existentes pode ser um grave problema para a saúde a nível mundial.

Em busca por uma solução para o problema das multirresistências têm-se juntado investigadores, profissionais de saúde e entidades políticas, um trabalho em equipa com vista ao desenvolvimento de métodos capazes de diminuir o número de ocorrências de infeções por bactérias multirresistentes. Têm-se feito alguns progressos ao nível da adoção de medidas de vigilância e no desenvolvimento de novos medicamentos com o apoio da nanotecnologia, que devido às características das nanopartículas, tamanho reduzido, forma e relação superfície/massa favorável, conseguimos conferir ao medicamento numerosas vantagens. A maior facilidade na transposição das membranas, entrega do fármaco no local da infeção, o aumento do tempo de semivida e a libertação controlada do fármaco, são vantagens conferidas pelas nanopartículas que podem ser a solução para ultrapassar as limitações da terapêutica convencional com antibióticos.^{72,73}

Contudo a aplicação prática e inserção de novos medicamentos é um processo demorado que não acompanha o ritmo da evolução das resistências e portanto, sozinha pode não ser a solução que se pretende, uma vez que a capacidade de adaptação das bactérias vai culminar, mais tarde ou mais cedo, no desenvolvimento de uma nova resistência. Assim sendo, o caminho ideal a seguir é a adoção concomitante de medidas complementares. Medidas simples como a higienização das mãos mostraram-se eficazes em diminuir o número de infeções, mas é também importante atuarmos ao nível dos erros de antibioterapia. A realização de testes moleculares de identificação e de suscetibilidade bacteriana, que por serem rápidos e simples, podem ser uma medida adotada no dia-a-dia hospitalar em substituição da atual prescrição empírica que está associada a um maior erro de prescrição. Seria então vantajoso apostar no desenvolvimento e melhoramento destes testes, pois espera-nos um futuro em que uma visão direcionada não será suficiente e teremos de atuar em todas as vertentes.

8. Referências Bibliográficas

1. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos Categoria - INSA. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/vigilancia-epidemiologica-das-resistencias-aos-antimicrobianos/>. (Acedido: 9.^a Julho 2018)
2. Sobre resistência antimicrobiana | Resistência Antibiótica / Antimicrobiana | CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. (Acedido: 9.^a Julho 2018)
3. RODRÍGUEZ-ROJAS, A., RODRÍGUEZ-BELTRÁN, J., COUCE, A. e BLÁZQUEZ, J. Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, (2013) 293–297
4. MICHIELS, J. E., VAN DEN BERGH, B., VERSTRAETEN, N. e MICHIELS, J. Molecular mechanisms and clinical implications of bacterial persistence. *Drug Resist. Updat.* **29**, (2016) 76–89
5. AMINOV, R. I. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* **1**, (2010) 1–7
6. GUPTA, A., LANDIS, R. F. e ROTELLO, V. M. Nanoparticle-Based Antimicrobials: Surface Functionality is Critical. *FI000Research* **5**, (2016) 364
7. MARTINEZ, J. L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov. Today Technol.* **11**, (2014) 33–39
8. HEMEG, H. A. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Int. J. Nanomedicine* **12**, (2017) 8211–8225
9. SPELLBERG, B., BARTLETT, J. G. e GILBERT, D. N. The Future of Antibiotics and Resistance. *N. Engl. J. Med.* **368**, (2013) 299–302
10. LAURENCE L. BRUNTON, JOHN S. LAZO, KEITH L. P. *As bases farmacológicas da terapêutica*. (Porto Alegre., 2010).
11. KOHANSKI, M. A., DWYER, D. J., HAYETE, B., LAWRENCE, C. A. e COLLINS, J. J. A Common Mechanism of Cellular Death Induced by Bactericidal Antibiotics. *Cell* **130**, (2007) 797–810

12. TORTORA, G. J., FUNKE, B. R. e CASE, C. L. *Microbiologia*. (2012).
13. LEWIS, K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **12**, (2013) 371–387
14. BLAIR, J. M. A., WEBBER, M. A., BAYLAY, A. J., OGBOLU, D. O. e PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, (2015) 42–51
15. LAURENCE L. BRUNTON, RANDA HILAL-DANDAN, B. C. K. Goodman&Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=172483986#1149954194>. (Acedido: 12.^a Julho 2018)
16. COX, G. e WRIGHT, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, (2013) 287–292
17. COX, G., KOTEVA, K. e WRIGHT, G. D. An unusual class of anthracyclines potentiate Gram-positive antibiotics in intrinsically resistant Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, (2014) 1844–1855
18. TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am. J. Infect. Control* **34**, (2006)
19. LOUREIRO, R. J., ROQUE, F., TEIXEIRA RODRIGUES, A., HERDEIRO, M. T. e RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev. Port. Saude Publica* **34**, (2016) 77–84
20. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. *World Heal. Organ.* **61**, (2014) 383–394
21. GANDRA, S., BARTER, D. M. e LAXMINARAYAN, R. Economic burden of antibiotic resistance: How much do we really know? *Clin. Microbiol. Infect.* **20**, (2014) 973–979
22. PAIVA, J. A., PINA, E. e SILVA, M. G. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos. Lisboa Novembro de 2014. *Direção Geral da Saúde* (2014) 53
23. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Programa De Prevenção E Controlo De Infecções E De Resistência Aos. **8**, (2017) 24
24. RAZA, T., ULLAH, S. R., MEHMOOD, K. e ANDLEEB, S. Vancomycin resistant Enterococci :

A brief review. 768–772

25. CECI, M., DELPECH, G., SPARO, M., MEZZINA, V., BRUNI, S. S. e BALDACCINI, B. Clinical and microbiological features of bacteremia caused by enterococcus faecalis. *J. Infect. Dev. Ctries.* **9**, (2015) 1195–1203
26. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial REsistance Surveillance Network (EARS-Net).* (2017). doi:10.2900/296939
27. MERCURO, N. J., DAVIS, S. L., ZERVOS, M. J. e HERC, E. S. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin. Pharmacother.* **00**, (2018) 1–14
28. BABRA, C., TIWARI, J., COSTANTINO, P., SUNAGAR, R., ISLOOR, S., HEGDE, N. e MUKKUR, T. Human methicillin-sensitive Staphylococcus aureus biofilms: Potential associations with antibiotic resistance persistence and surface polysaccharide antigens. *J. Basic Microbiol.* **54**, (2014) 721–728
29. THOMPSON, T. e BROWN, P. D. Comparison of antibiotic resistance, virulence gene profiles, and pathogenicity of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* using a *Caenorhabditis elegans* infection model. *Pathog. Glob. Health* **108**, (2014) 283–291
30. PEACOCK, S. J. e PATERSON, G. K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Biochem.* **84**, (2015) 577–601
31. ROBERT O. BONOW, DOUGLAS L. MANN, DOUGLAS P. ZIPES, P. L. E E. B. *Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares.* (Elsevier Brasil, 2015).
32. BHATTACHARYA, M., WOZNIAK, D. J., STOODLEY, P. e HALL-STOODLY, L. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **13**, (2015) 1499–1516
33. PANTOSTI, A., SANCHINI, A. e MONACO, M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Futur. Med.* **2**, (2007) 323–334
34. LIANG CHEN¹, BARUN MATHEMAL², KALYAN D. CHAVDA¹, FRANK R. DELEO³, ROBERT A. BONOMO^{4, 5}, AND B. N. K. HHS Public Access. **22**, (2015) 686–696

35. EL FERTAS-AISSANI, R., MESSAI, Y., ALOUACHE, S. e BAKOUR, R. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathol. Biol.* **61**, (2013) 209–216
36. CLEGG, S. e MURPHY, C. N. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. Spectr.* **4**, (2016)
37. CANDAN, E. D., AKŞZ, N. e AKSÖZ, N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim. Pol.* **62**, (2015) 3–10
38. VELEBA, M., HIGGINS, P. G., GONZALEZ, G., SEIFERT, H. e SCHNEIDERS, T. Characterization of RarA, a novel AraC family multidrug resistance regulator in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, (2012) 4450–4458
39. REPORT, S. Annual Epidemiological Report for 2014 Antimicrobial resistance (EARS-Net). (2018)
40. HARINO, T., KAYAMA, S., KUWAHARA, R., KASHIYAMA, S., SHIGEMOTO, N., ONODERA, M., YOKOZAKI, M., OHGE, H. e SUGAI, M. Meropenem resistance in imipenem-susceptible meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates not detected by rapid automated testing systems. *J. Clin. Microbiol.* **51**, (2013) 2735–2738
41. SANCHEZ, G. V, MASTER, R. N., CLARK, R. B., FYYAZ, M., DUVVURI, P., EKTA, G. e BORDON, J. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998–2010. *Emerg Infect Dis* **19**, (2013) 133–136
42. RUMBO, C., GATO, E., LÓPEZ, M., RUIZ DE ALEGRÍA, C., FERNÁNDEZ-CUENCA, F., MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L., VILA, J., PACHÓN, J., CISNEROS, J. M., RODRÍGUEZ-BAÑO, J., PASCUAL, A., BOU, G. e TOMÁS, M. Contribution of efflux pumps, porins, and β -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, (2013) 5247–5257
43. ANTUNES, L. C. S., VISCA, P. e TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. *Pathog. Dis.* **71**, (2014) 292–301
44. DETTORI, M., PIANA, A., DERIU, M. G., LO CURTO, P., COSSU, A., MUSUMECI, R., COCUZZA, C., ASTONE, V., CONTU, M. A. e SOTGIU, G. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *New Microbiol.* **37**, (2014) 185–91
45. ANDREOLA, P., DEMATHEA, A., GALAFASSIA, D. e ESTELAMARI BARBIERI ELSEMANNA,

- ROGÉRIO BRASILIENSE ELSEMANNA, A. F. G. Estudo comparativo entre a produção de fosfolipases extracelulares e proteinases do gênero *Candida* isoladas a partir de infecções de cavidade oral. **45**, (2016) 219–226
46. VIEHMAN, J. A., NGUYEN, M. H. e DOI, Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs* **74**, (2014) 1315–1333
 47. BREIDENSTEIN, E. B. M., DE LA FUENTE-NÚÑEZ, C. e HANCOCK, R. E. W. *Pseudomonas aeruginosa*: All roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* **19**, (2011) 419–426
 48. KOEHNKE, A. e FRIEDRICH, R. E. Antibiotic discovery in the age of structural biology - A comprehensive overview with special reference to development of drugs for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *In Vivo (Brooklyn)*. **29**, (2015) 161–168
 49. TAYLOR, P. K., YEUNG, A. T. Y. e HANCOCK, R. E. W. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J. Biotechnol.* **191**, (2014) 121–130
 50. LAWRENCE R. MULCAHY, VINCENT M. ISABELLA, AND K. L. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microb. Ecol.* **68**, (2015) 1–12
 51. BUHL, M., PETER, S. e WILLMANN, M. Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **13**, (2015) 1159–1170
 52. MEZZATESTA, M. L., GONA, F. e STEFANI, S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Futur. Microbiol* **7**, (2012) 887–902
 53. WAGENLEHNER, F. M. E., MACKENZIE, F. M., FORBES, K. J. e GOULD, I. M. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of *Enterobacter* spp. from three distinct populations in Grampian, UK. *Int. J. Antimicrob. Agents* **20**, (2002) 419–425
 54. MÜLLER, S., OESTERLEIN, A., FROSCHE, M., ABELE-HORN, M. e VALENZA, G. Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamases and *qnr* Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in German Isolates of *Enterobacter* Species. *Microb. Drug Resist.* **17**, (2011) 99–103
 55. KRZYMIŃSKA, S., KOCZURA, R., MOKRACKA, J., PUTON, T. e KAZNOWSKI, A. Isolates of the *Enterobacter cloacae* complex induce apoptosis of human intestinal epithelial cells.

Microb. Pathog. **49**, (2010) 83–89

56. PATERSON, D. L. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *Am. J. Med.* **119**, (2006) 20–28
57. POURNARAS, S., KOUMAKI, V., SPANAKIS, N., GENNIMATA, V. e TSAKRIS, A. Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents* **48**, (2016) 11–18
58. PINA, E., PAIVA, J. A., NOGUEIRA, P. e SILVA, M. G. Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses - Inquérito 2012. *Direção Geral da Saúde* (2013) 19 doi:<http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/inquerito-de-prevalencia-de-infecao-adquirida-no-hospital-e-uso-de-antimicrobianos-nos-hospitais-portugueses-inquerito-2012-jpg.aspx>
59. EURO-CDC. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union Antibiotic consumption in Europe. *Euro-Cdc* **19**, (2012) 1–8
60. PAIVA, J. A., FERNANDES, P. A. e SILVA, M. . G. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos _ Apresentação do Dia 5 de maio de 2015- Evento Comemorativo. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infeco-es-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/materiais-formativos.aspx>. (Acedido: 19.^a Julho 2018)
61. VIGIL, P. D. E., EPIDEMIOLOGIA, N. e INFE, G. Programa prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos - Relatório auditoria às precauções básicas de controlo de infeção. *DGS* (2015) 2014–2015
62. THE PEW CHARITABLE TRUSTS. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery. *Report* **May**, (2016) 1–47
63. INFARMED. Antibióticos em Portugal. (2016)
64. DAVIES S., EFIRD J., GUIDRY C., HRANJEC T. ,METZGER R. , SWENSON B., AND S. R. NIH Public Access. **6**, (2009) 247–253
65. WU, J. Y., WANG, S. S. W., LEE, Y. C., YAMAOKA, Y., GRAHAM, D. Y., JAN, C. M., WANG, W. M. e WU, D. C. Detection of genotypic clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* by string tests. *World J. Gastroenterol.* **20**, (2014) 3343–3349

66. CHEN, H., DANG, Y., ZHOU, X., LIU, B., LIU, S. e ZHANG, G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for helicobacter pylori eradication a meta-analysis. *Med. (United States)* **95**, (2016) e2750
67. SAGEERABANOO, S., MALINI, A., MANGAIYARKARASI, T. e HEMALATHA, G. Phenotypic detection of extended spectrum β -lactamase and Amp-C β -lactamase producing clinical isolates in a Tertiary Care Hospital: A preliminary study. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* **6**, (2015) 383–7
68. LEEKHA, S., TERRELL, C. L. e EDSON, R. S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* **86**, (2011) 156–167
69. THOM, K. A., SCHWEIZER, M. L., OSIH, R. B., MCGREGOR, J. C., FURUNO, J. P., PERENCEVICH, E. N. e HARRIS, A. D. Impact of empiric antimicrobial therapy on outcomes in patients with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia: A cohort study. *BMC Infect. Dis.* **8**, (2008) 1–9
70. HSIEH, K., ZEC, H. C., CHEN, L., ANIRUDDHA, M., MACH, K. E., LIAO, J. C. e WANG, T. Simple, Fast, and Precise Counting of Viable Bacteria by Resazurin-Amplified Picoarray Detection Simple, Fast, and Precise Counting of Viable Bacteria by Resazurin-Amplified Picoarray Detection. *Anal. Chem.* (2018) doi:10.1021/acs.analchem.8b02096
71. Dimeticone - Drugs.com. Disponível em: <https://www.drugs.com/international/dimeticone.html>. (Acedido: 26.^a Julho 2018)
72. SHIMANOVICH, U. e GEDANKEN, A. Nanotechnology solutions to restore antibiotic activity. *J. Mater. Chem. B* **4**, (2016) 824–833
73. HUH, A. J. e KWON, Y. J. «Nanoantibiotics»: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J. Control. Release* **156**, (2011) 128–145