



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Mariana Melo da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae*, uma bactéria multirresistente emergente em hospitais portugueses” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.<sup>a</sup> Maria do Rosário Marques da Silva, da Dr.<sup>a</sup> Raquel Sofia Lobo Teles Tavares e da Dr.<sup>a</sup> Gabriela Conceição Duarte Jorge Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2019

# Mariana Melo da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae*, uma bactéria multirresistente emergente em hospitais portugueses” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.<sup>a</sup> Maria do Rosário Marques da Silva, da Dr.<sup>a</sup> Raquel Sofia Lobo Teles Tavares e da Dr.<sup>a</sup> Gabriela Conceição Duarte Jorge Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA



Eu, Mariana Melo da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013131366, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Klebsiella pneumoniae*, uma bactéria multirresistente emergente em hospitais portugueses” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 26 de junho de 2019.

Mariana Melo da Silva

(Mariana Melo da Silva)

## **Agradecimentos**

---

*Ao longo do meu percurso académico várias pessoas estiveram presentes e, sem elas, não estaria neste momento a concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Assim sendo, não podia deixar de agradecer:*

**Aos meus pais**, Lúcia e Vítor, por toda a dedicação, motivação e por me darem a oportunidade de ter um futuro melhor.

**Ao meu irmão**, César, por ser um ombro amigo sempre presente.

**Aos meus avós**, Margarida e Manuel, por acreditarem sempre em mim, por todo o amor, carinho e palavras sábias.

**Ao meu namorado**, Tiago, por toda a compreensão, carinho e por me apoiar nos momentos mais difíceis.

**A todos os professores** que, das mais diversas formas, contribuíram tanto para a minha formação académica, como pessoal e profissional.

**Às amigas que Coimbra me deu**, pelo companheirismo, amizade e por todos os momentos de alegria.

**Às minhas orientadoras de estágio**, Dr.<sup>a</sup> Rosário Marques e Dr.<sup>a</sup> Raquel Lobo, por me acolherem da melhor forma, por me transmitirem os seus vastos conhecimentos e por representarem um exemplo a seguir enquanto profissional de saúde.

**Ao resto das equipas de estágio**, pela forma como me receberam e como me ajudaram perante as várias dificuldades e dúvidas que foram surgindo ao longo do estágio.

**À minha orientadora de monografia**, Professora Doutora Gabriela Silva, por toda a ajuda e disponibilidade.

A todos, um **obrigado**.

Infelizmente, uma das pessoas mais importantes da minha vida não poderá estar presente neste momento tão importante e que seria igualmente, um momento importante na sua vida.

Assim, gostaria de dedicar todo este trabalho ao meu avô,

***Manuel da Silva Neves***

# Índice

---

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	10
<b>Lista de Figuras</b> .....	11
<b>Introdução</b> .....	12
1. Apresentação da instituição acolhedora: CMRRC – RP .....	12
2. Organização do CMRRC – RP .....	13
3. Serviços Farmacêuticos.....	13
3.1. Princípios e valores.....	13
3.2. Organização.....	14
3.3. Recursos humanos.....	15
3.4. Localização e horário laboral .....	15
3.5. Sistema informático .....	15
<b>Análise SWOT</b> .....	15
1. Pontos Fortes.....	15
1.1. Plano de estágio.....	15
1.2. Organização dos Serviços Farmacêuticos .....	16
1.3. Contacto com a legislação aplicável às diferentes áreas .....	16
1.4. Participação na elaboração de documentos.....	16
1.5. Existência de Armazéns Avançados .....	17
1.6. Distribuição da medicação .....	17
1.7. Gestão de <i>stocks</i> .....	18
1.8. Controlo de quantidades e prazos de validade .....	19
1.9. Sistema informático .....	19
1.10. Identificação dos medicamentos <i>LASA</i> e de alerta máximo .....	20
1.11. Participação do farmacêutico em comissões técnicas e científicas.....	20
1.12. Crescimento a nível profissional.....	20
2. Pontos Fracos .....	20
2.1. Duração do estágio.....	20
2.2. Horário laboral dos serviços farmacêuticos .....	21
2.3. CMRRC – RP – uma instituição de cuidados diferenciados .....	21

2.4. Interação farmacêutico-doente e acesso ao processo clínico do doente.....	21
3. Oportunidades.....	21
3.1. Aumento dos recursos humanos – acompanhamento farmacoterapêutico.....	21
3.2. Consultas farmacêuticas .....	22
3.3. Novos conhecimentos .....	22
4. Ameaças .....	22
4.1. Visitas médicas.....	22
4.2. Crise económica .....	23
4.3. Algumas falhas detetadas e reportadas .....	23
4.4. Infeções hospitalares .....	24
<b>Considerações Finais.....</b>	<b>24</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>25</b>
<b>Figuras.....</b>	<b>27</b>

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>33</b>
<b>Lista de Figuras e Tabelas .....</b>	<b>34</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>35</b>
<b>Análise SWOT .....</b>	<b>36</b>
1. Pontos Fortes.....	36
1.1. Organização da Farmácia Recardães .....	36
1.2. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	37
1.3. Política e valores da Farmácia .....	38
1.4. Plano de estágio.....	39
1.5. <i>Cross selling</i> .....	39
1.6. Background.....	40
1.7. Formações complementares .....	40
1.8. Preparação de medicamentos manipulados .....	41
2. Pontos Fracos .....	41
2.1. Nervosismo aliado ao receio de errar .....	41
2.2. Associação entre nomes comerciais e princípios ativos .....	42
2.3. Duração de estágio.....	42

3.	Oportunidades.....	42
3.1.	Farmácia pró-ativa.....	42
3.2.	Sifarma 2000® e novo módulo de atendimento .....	43
4.	Ameaças .....	43
4.1.	Concorrência com as grandes superfícies comerciais.....	43
4.2.	Rutura de <i>stocks</i> de medicamentos a nível nacional.....	44
4.3.	Menor poder de compra do utente.....	44
	<b>Considerações Finais .....</b>	<b>44</b>
	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>45</b>
<b><i>Klebsiella pneumoniae, uma bactéria multirresistente emergente em hospitais</i></b>		
<b><i>portugueses</i></b>		
	<b>Resumo.....</b>	<b>53</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>54</b>
	<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>55</b>
	<b>Lista de Gráficos.....</b>	<b>56</b>
	<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>57</b>
	<b>Lista de Tabelas.....</b>	<b>58</b>
	<b>Capítulo I – Introdução .....</b>	<b>59</b>
1.1.	Antibióticos – Contextualização .....	59
1.2.	O problema da resistência a nível mundial .....	60
1.3.	Bactérias multirresistentes.....	61
1.4.	Família <i>Enterobacteriaceae</i> .....	63
1.5.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	63
1.6.	Objetivo da monografia.....	65
	<b>Capítulo 2 – Resistência aos antibióticos .....</b>	<b>65</b>
2.1.	Definição e classificação dos antibióticos.....	65
2.2.	Mecanismos de resistência aos antibióticos .....	67
	<b>Capítulo 3 – <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....</b>	<b>69</b>
3.1.	Infeções nosocomiais.....	69
3.1.1.	Infeção do trato urinário.....	70
3.2.	Transmissão da <i>Klebsiella pneumoniae</i> a nível hospitalar .....	71



3.3. Resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	71
3.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase.....	73
<b>Capítulo 4 – Resistência da <i>Klebsiella pneumoniae</i> em Portugal</b> .....	<b>76</b>
4.1. Consumo de antibióticos em Portugal .....	76
4.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> em Portugal.....	76
4.3. Casos de resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> reportados em Portugal.....	77
4.3.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC-3.....	77
4.3.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de Guiana de espectro alargado (GES) .....	79
4.3.3. Genes móveis de resistência à colistina ( <i>mcr</i> ) em <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	80
4.3.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> portadora de genes <i>qnrA</i> e <i>qnrB</i> .....	80
4.3.5. Outros relatos.....	81
4.3.6. Relatos de KPC em outras espécies bacterianas.....	81
<b>Capítulo 5 – Conclusão</b> .....	<b>82</b>
5.1. Medidas de prevenção de infeções nosocomiais.....	82
5.2. Considerações Finais .....	85
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>86</b>

# Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## Lista de Abreviaturas

---

AA – Armazém Avançado

AO – Assistente Operacional

CE – Carro de emergência

CMRRC – RP – Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais

DCI – Denominação Comum Internacional

DPH – Derivados do Plasma Humano

DU – Dose Unitária

EP – Estupefacientes e Psicotrópicos

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

LASA – *Look-Alike, Sound-Alike*

LVM – Lesionados Vertebro Medulares

MCDT – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

P. – Procedimento

PPCIRA – Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência a Antimicrobianos

PV – Prazo de Validade

RGA – Reabilitação Geral de Adultos

SC – Serviço Clínico

SF – Serviços Farmacêuticos

SI – Sistema Informático

SUCH – Serviço de Utilização Comum dos Hospitais

SWOT – *Strenghts, Wheaknesses, Opportunities and Threats*

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UCC – Unidade de Cuidados de Convalescença

## Lista de Figuras

---

Figura 1 – Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais.....	27
Figura 2 – Organização física dos serviços farmacêuticos do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais.....	28
Figura 3 – Armazenamento dos medicamentos em prateleiras.....	28
Figura 4 – Armazenamento dos medicamentos em gavetas adaptados à distribuição em dose unitária.....	28
Figura 5 – Malas que permitem a distribuição individual de medicamentos, em dose unitária, aos diferentes serviços clínicos.....	29
Figura 6 – Síntese da análise <i>Strenghts, Wheaknesses, Oppportunities and Threats</i> .....	30
Figura 7 – Distribuição em dose unitária.....	31
Figura 8 – Medidas de segurança adotadas pelos serviços farmacêuticos do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais relativamente aos medicamentos <i>Look-Alike, Sound-Alike</i> e aos medicamentos de alerta máximo.....	31

## Introdução

---

Sendo a Farmácia Hospitalar, uma das vertentes e uma das responsabilidades dos farmacêuticos, enquanto futura farmacêutica, achei importante realizar o estágio em Farmácia Hospitalar. Entende-se por Farmácia Hospitalar, um serviço de saúde que engloba “*todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente*” dos mesmos [1]. Cabe aos Serviços Farmacêuticos (SF) hospitalares, assegurar que todos os doentes recebem a terapêutica medicamentosa necessária, que os medicamentos dispensados têm a qualidade exigida, devendo, ainda, assegurar uma terapêutica segura e eficaz para o doente [2].

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico deverá cooperar com os restantes profissionais, de forma a promover o uso seguro, eficaz e racional dos medicamentos, bem como, assegurar que os medicamentos dispensados estão de acordo com a prescrição médica e que o doente recebe todas as informações necessárias relacionadas com a terapêutica instituída. Independentemente da situação, todos os serviços que o farmacêutico presta, devem ser realizados com a maior qualidade possível e sempre em sintonia com as boas práticas de farmácia hospitalar. Assim, o farmacêutico deve agir de forma a salvaguardar e a promover a saúde e o bem-estar do doente em particular e da população em geral [3].

O estágio que realizei em Farmácia Hospitalar, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), teve lugar nos SF do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais (CMRRC – RP).

### **I. Apresentação da instituição acolhedora: CMRRC - RP**

Outrora conhecido por Hospital de Rovisco Pais, foi em tempos uma instituição orientada para a prestação de cuidados médicos especializados a todos os portugueses com a doença de Hansen, mais conhecida por lepra. Tendo em conta a diminuição considerável da incidência desta doença em Portugal, a localização geográfica deste hospital e o facto de muitos dos doentes internados ainda necessitarem, na altura, de cuidados de medicina física e de reabilitação, surge o CMRRC – RP, criado pelo Decreto-Lei n.º 203/96, de 23 de Outubro [4].

O CMRRC – RP localiza-se na Tocha, mais particularmente na Quinta da Fonte Quente e assegura a prestação de cuidados de saúde diferenciados de reabilitação, readaptação e reintegração socioprofissional [4] dos doentes residentes nos distritos de Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu [5].

## **2. Organização do CMRRC – RP**

O CMRRC – RP destaca-se pela particularidade das suas instalações, sendo constituído por várias unidades distribuídas ao longo da Quinta. Esta instituição dispõe de vários serviços clínicos (SC), nomeadamente serviço de internamento, nas quais estão incluídas as unidades de Lesionados Vertebro Medulares (LVM) – com 30 camas, de Reabilitação Geral de Adultos (RGA) – com 50 camas e de Ex-Hansenianos [6]; serviço de cuidados continuados em que temos a Unidade de Cuidados de Convalescença (UCC) A e B, com um total de 60 camas [7] e o serviço de Consulta Externa e Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) [8] (Figura 1). Enquanto que no LVM estão internados apenas doentes com lesões ao nível da medula, independentemente da sua causa, no RGA temos doentes com as mais diversas patologias, como seja acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, traumatismo crânio-encefálico, esclerose múltipla, entre outras patologias e, ainda, queimados e amputados [6]. Na unidade de Ex-Hansenianos, habitam os doentes diagnosticados com a doença de Hansen e, nos cuidados continuados, doentes pós-acidente vascular cerebral e pós-cirurgia do aparelho locomotor [7]. No âmbito dos MCDT, inclui-se o desporto adaptado terapêutico, a fisioterapia, a terapia da fala e ocupacional, entre outras [8].

Resta referir que o CMRRC – RP possui unidades habitacionais, em que os doentes habitam durante uns tempos com a respetiva família, antes de terem alta hospitalar, de forma a se adaptarem às dificuldades que terão em casa e para as próprias famílias aprenderem a lidar com as limitações físicas dos seus familiares.

## **3. Serviços Farmacêuticos**

### **3.1. Princípios e valores**

O foco é o doente e pretende-se que este tenha acesso à terapêutica que necessita, segundo os “7 certos” – “doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa”. Pretende-se, também, que haja uma gestão integrada dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos, assim como um aumento da segurança e qualidade de todos os processos relacionados com estes [1]. Trabalho em equipa, bom ambiente de trabalho, dedicação, inovação, melhoria contínua, qualidade, eficiência e transparência são alguns dos valores instituídos e a alcançar nos SF do CMRRC – RP.

### 3.2. Organização

Tendo em conta as diferentes atividades farmacêuticas hospitalares exercidas nos SF, assim temos diferentes espaços físicos adaptados para cada atividade. A Figura 2, representa esquematicamente os diferentes compartimentos dos SF no CMRRC – RP. Na primeira sala, a de maiores dimensões, é o local de armazenamento de medicamentos (todos incluídos no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento ou adendados), em prateleiras, dentro das embalagens secundárias (Figura 3) e, em gavetas (Figura 4), já adaptados à distribuição em Dose Unitária (DU), realizada nesta divisão. Neste compartimento ainda encontramos os medicamentos que carecem de condições especiais de refrigeração (2°C - 8°C) e os medicamentos de regime especial, como é o caso dos Estupefacientes e Psicotrópicos (EP), que se encontram dentro de um cofre fechado, restringindo assim o seu acesso. A reembalagem das formas farmacêuticas orais sólidas é realizada numa subdivisão para o efeito, quando pretendemos uma dosagem diferente da comercializada ou quando os artigos vêm a granel; Na sala 41, procede-se à receção das encomendas, à preparação de medicamentos manipulados (como as pomadas saliciladas e soluções eletrolíticas) e à rotulagem individual quando os artigos não estão adaptados à distribuição em DU, adicionando as informações relativas à denominação comum internacional (DCI), dosagem, lote e prazo de validade (PV); Na sala 43, são segregados todos os medicamentos inutilizados (por exemplo, comprimidos esmagados durante a reembalagem, ampolas partidas, etc.) e medicamentos cujo PV expirou, que aguardam recolha por empresa especializada – Serviço de Utilização Comum dos Hospitais (SUCH). Também se encontram aqui segregados os medicamentos com ordens de recolha por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e os medicamentos que chegaram com PV curto aos SF e que existe compromisso de troca ou crédito por parte do respetivo fornecedor. Nesta divisão ainda são armazenadas as malas que permitem a distribuição individual em DU aos diferentes SC do CMRRC – RP (Figura 5). Há que salientar que os EP, nas condições acima referidas, são segregados num compartimento específico dentro do próprio cofre; Na sala 45, que corresponde ao gabinete da Direção técnica, é feita a validação das prescrições médicas pela diretora técnica. Além disso, atividades mais administrativas e de gestão relacionadas com os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são aqui realizadas. Existe um grande conjunto de dossiês com todos os registos associados ao circuito do medicamento, que permite controlar e detetar possíveis falhas e erros ocorridos ao longo deste circuito; Na sala 49, é possível encontrar os excessos de medicamentos, material de penso, material de limpeza, desinfeção de feridas e, ainda, materiais de maiores dimensões, como soros fisiológicos e soluções eletrolíticas; Por fim, na sala 51, são armazenados os produtos com características inflamáveis como o etanol e a acetona.

### **3.3. Recursos humanos**

Os SF são constituídos por 3 farmacêuticos, 2 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) e 2 assistentes operacionais (AO). A direção do SF é da responsabilidade de um farmacêutico especialista em Farmácia Hospitalar, a Dr.<sup>a</sup> Maria do Rosário Marques da Silva.

### **3.4. Localização e horário laboral**

Os SF localizam-se na unidade LVM, mais especificamente piso 0, ala direta. Funcionam de Segunda a Sexta-feira, das 9h às 17h.

### **3.5. Sistema informático**

O sistema informático usado nos SF do CMRRC-RP é o programa Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF) com prescrição eletrónica.

## **Análise SWOT**

---

De forma sucinta, o acrónimo *SWOT*, provém da expressão inglesa “*Strenghts, Wheaknesses, Opportunities and Threats*”, que pode ser traduzida para português como “Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças”. É uma ferramenta que permite analisar os fatores internos que eu posso controlar e que contribuíram de forma positiva (pontos fortes) ou negativa (pontos fracos) para o meu desempenho ao longo do estágio. Por outro lado, permite analisar os fatores externos, que eu não posso controlar e que influenciaram igualmente de forma positiva (oportunidades) ou negativa (ameaças) o decorrer do estágio [9]. Na Figura 6, encontra-se disponível a síntese da análise *SWOT*.

### **I. Pontos Fortes**

#### **I.1. Plano de estágio**

O estágio foi programado de forma a que eu pudesse presenciar e contactar com as diferentes áreas de atuação do farmacêutico, existentes no CMRRC – RP. Tive a oportunidade de acompanhar a seleção, aquisição, receção, armazenamento e a distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos; a reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas; a rotulagem de medicamentos não adaptados à distribuição em DU; a validação de prescrições médicas; a preparação de manipulados; a gestão e reposição de *stocks*; o circuito de EP e hemoderivados; o ato de inutilização, revertência, transferência e devolução; a recolha de medicamentos por parte do fornecedor e por parte da SUCH; consultas médicas; a conferência dos armazéns avançados (AA) e dos carros de emergência (CE); a criação de novos artigos no sistema informático (SI); o inventário dos medicamentos do frigorífico e do cofre; uma reunião com o Programa Nacional de Prevenção e Controlo de



Infeções e de Resistência a Antimicrobianos (PPCIRA) cujo o tema era a limpeza bianual das instalações; entre outras atividades. Realizei algumas destas atividades, no entanto, sempre com a supervisão e validação de um farmacêutico.

## **1.2. Organização dos Serviços Farmacêuticos**

A organização é um ponto fundamental de qualquer instituição e os SF do CMRRC – RP estão organizados de forma a facilitar a dinâmica das diferentes tarefas, o que permite economizar o tempo e dar respostas às necessidades no menor tempo útil. A disposição dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde assegura a sua fácil localização e acesso quando necessário, estando organizados por formas farmacêuticas, condições de conservação, ordem alfabética de DCI e, tendo sempre em conta, as normas relativas aos medicamentos *Look-Alike, Sound-Alike (LASA)* e de alerta máximo – na presença destes medicamentos, a ordem alfabética poderá não ser respeitada de forma a haver uma separação destes. Sendo um centro de prestação de cuidados de saúde de menores dimensões, a distribuição da medicação é feita manualmente e, uma das medidas implementadas foi a distinção de gavetas, umas de maiores dimensões, para os medicamentos com maior rotatividade e, umas de menores dimensões, onde se encontram os medicamentos menos utilizados – o que facilita bastante o trabalho de quem está a preparar a medicação diária individual. Todo o circuito do medicamento e todas as tarefas realizadas nos SF são registadas e, de forma a não se perder qualquer informação, a permitir a rastreabilidade e a deteção de erros, tudo é arquivado em dossiês, devidamente organizados. Um outro aspeto importante é existência de um “*open space*”, local de trabalho comum aos farmacêuticos e os TSDT, com acesso direto ao espaço onde os AO normalmente se encontram. Posto isto, estão criadas as condições propícias para uma maior colaboração entre os diferentes profissionais que integram a equipa dos SF, possibilitando a colocação de dúvidas, esclarecimentos, troca de conhecimentos e atualização de ocorrências.

## **1.3. Contacto com a legislação aplicável às diferentes áreas**

Uma das recomendações da Diretora Técnica foi a leitura da legislação aplicável às diferentes atividades associadas aos SF em meio hospitalar, o que foi uma mais-valia pois permitiu uma melhor contextualização das diferentes atividades e uma maior perceção de tudo aquilo que tem que ser realizado, controlado e registado.

## **1.4. Participação na elaboração de documentos**

Uma parte significativa do estágio foi dedicada à elaboração de procedimentos (P.) internos, nomeadamente “*P. de Inutilizações*”, “*P. de Devoluções*”, “*P. do Circuito da Toxina Botulínica*”, “*P. do Circuito de Medicamentos Administrados em Técnicas Médicas no Âmbito da Consulta Externa*”,

“P. de Receção de Encomendas”, “P. do Circuito de Vacinas”, “P. de Armazenamento”, “P. do Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos”, “P. de Reembalagem”, “P. de Distribuição em Dose Unitária”, “P. de Notificação de Erros de Medicação”, “P. de Conferência do Carro de Emergência”, “P. de Preparação de Medicamentos Manipulados” e “P. de Conferência do Armazém Avançado”. Se existiam muitas dúvidas sobre como se procedia nas diferentes atividades realizadas nos SF, a elaboração destes documentos permitiu esclarecer essas dúvidas e sistematizar toda a informação associada. Além destes procedimentos, também colaborei na realização de um “Guia de administração de medicamentos via parenteral”, com todas as informações necessárias à administração destes medicamentos, de forma a auxiliar os enfermeiros, se necessário; e de uma “Base de dados sobre a estabilidade de medicamentos e produtos farmacêuticos após abertura”, que consiste num documento de consulta rápida com informações relativas à conservação e ao prazo de validade após abertura de todos os medicamentos multidoso usados na instituição. Como a preparação de manipulados é pouco frequente e, a vaselina salicilada a mais frequentemente preparada, também colaborei na realização da “Ficha de preparação da Pomada de ácido salicílico”. A criação de folhas de cálculo pré-definidas no Excel, como o “Auto de Inutilização” mensal e anual, com o intuito de economizar o tempo despendido em cálculos e diminuir a possibilidade de erros associados aos mesmos, foi mais um dos trabalhos em que pude dar o meu contributo.

### **1.5. Existência de Armazéns Avançados**

Uma vez que o CMRRC – RP é constituído por diferentes edifícios, cada um correspondente a um SC, foi implementado a existência de AA(s). Entende-se por AA, o armazém de medicamentos existente em cada SC, cujo stock é pré-definido consoante as necessidades e as características do mesmo, pelo Enfermeiro-Chefe e Diretor de Serviço e, ainda, pelo Diretor Técnico dos SF. A grande vantagem da existência de AA(s) está no acesso rápido e fácil à medicação eventualmente necessária aos doentes, fora do horário laboral dos SF, onde as prescrições não podem ser validadas e em situações em que os próprios doentes não podem esperar pelo circuito normal de distribuição de medicação.

### **1.6. Distribuição da medicação**

Antes de qualquer observação, queria salientar que esta atividade é uma das mais importantes na medida que possibilita a minimização de erros relacionados com a medicação, como seja a administração de medicamentos não prescritos, doses erradas, vias de administração erradas, entre outras situações. Assim, a distribuição tem por objetivo assegurar que a prescrição é cumprida à risca, contribuindo para uma maior segurança dos doentes, sendo realizada pelos TSDT e, quando necessário, o farmacêutico auxilia. Tendo como foco o doente e o seu bem-

estar, a distribuição da medicação realizada pelos SF permite que os enfermeiros não percam tanto tempo com questões relacionadas com esta, permitindo que estes se dediquem mais aos doentes.

A Distribuição clássica, através da reposição por níveis, aplica-se aos AA(s) dos diferentes SC(s). Como já mencionado, para cada AA encontram-se pré-definidos os medicamentos e as quantidades respetivas necessárias, consoantes as exigências de cada SC. Sempre que há consumo de um desses medicamentos, há reposição do *stock* – note-se que a informação do consumo só chega aos SF quando os enfermeiros registam no SI esse consumo. Sem esse registo, é como se não houvesse consumo e, conseqüentemente, os SF não repõem o que está em falta. De salientar que é importante alertar os enfermeiros para esta situação.

A Distribuição em DU assegura a medicação para um período de 24h, como ilustrado na Figura 7, com exceção de feriados e fim de semanas, em que a medicação é preparada para 48h e 72h, respetivamente. A distribuição é feita recorrendo a malas, constituídas por vários compartimentos individualizados (gavetas), cada um correspondente à medicação de um doente. Estes compartimentos ainda podem ser divididos consoante os diferentes horários das tomas. Queria ainda referir que realizei a distribuição em DU, durante alguns dias, com a supervisão de um farmacêutico.

No caso particular dos EP e dos medicamentos derivados do plasma humano (DPH), a sua distribuição processa-se de forma diferente e separada dos restantes medicamentos, sendo realizada apenas por farmacêuticos, na medida em que são medicamentos sujeitos a legislação especial, tendo em conta as suas características. Como os EP podem induzir dependência física e psíquica e, o facto de serem frequentemente associados ao consumo de drogas e atos criminosos, constituem um alvo de atenção por parte das autoridades. Por este motivo, são substâncias às quais se exigem um controlo apertado, devendo o seu uso ser restringido ao uso clínico, de acordo com as indicações médicas [10]. Quanto aos medicamentos DPH, estes são passíveis de transmitir doenças infecciosas, pelo que é de extrema importância o registo de todo o circuito destes medicamentos de modo a averiguar a possível causalidade entre a sua administração e a deteção de doenças infecciosas, quando surjam [11].

### **1.7. Gestão de stocks**

A gestão de *stocks* é feita de forma a assegurar a existência de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos em quantidade suficiente e em tempo útil, para colmatar as necessidades dos doentes. Encontra-se pré-definido um ponto de encomenda para cada produto, tendo em conta os consumos do mesmo. Quando o *stock* se encontra abaixo

do ponto de encomenda, o SI dá um alerta, que será posteriormente analisado e feito o pedido de encomenda ao Serviço de Aprovisionamento. Em situações de artigos temporariamente indisponíveis e perante necessidade dos mesmos, os SF solicitam estes artigos aos SF de outra instituição.

### **1.8. Controlo de quantidades e prazos de validade**

Mensalmente, é gerada uma lista de todos os artigos existentes na farmácia, nos AA(s) e nos carros de emergência (CE), cujo PV irá expirar nos três meses seguintes. Os artigos dos AA(s) e dos CE(s) cujo PV irá expirar são transferidos para a farmácia com o intuito de serem gastos na DU, após a troca dos mesmos por outros com PV superior. Os artigos da Farmácia cujo PV irá expirar são devolvidos ao fornecedor quando existe compromisso de troca/crédito ou inutilizados quando não consumidos antes do PV expirar. Esta dinâmica permite reduzir os desperdícios e os custos a eles associados. Relativamente aos AA(s) e aos CE(s), ainda é feita mensalmente a conferência das quantidades e dos lotes de cada artigo.

Ao nível da farmácia, antes de rececionar as encomendas e de dar entrada no SI, procede-se à contagem física das quantidades de cada artigo encomendado, de forma a averiguar se as existências físicas correspondem às existências dadas pelo SI. Esta contabilização permite, desde logo, detetar se há falhas nas existências e evitar que seja dada a entrada, quando o *stock* não está correto. Aquando a receção de encomendas, é sempre verificado se o que chegou aos SF foi o pedido e se corresponde à informação presente na fatura/ nota de encomenda/ guia de transporte/ guia de remessa. Além disso, verifica-se a integridade física das embalagens. No caso particular dos medicamentos de frio, averigua-se se as condições de refrigeração foram cumpridas durante o transporte.

### **1.9. Sistema informático**

No meu ponto de vista, a maior vantagem deste SI é o facto de facilitar as atividades farmacêuticas diárias e permitir acompanhar todo o circuito do medicamento. Este SI permite a prescrição *online*, o que contribui para a minimização dos vários erros associados à prescrição manual – por exemplo, más interpretações devido à ilegibilidade da letra, prescrições incompletas, uso de abreviaturas, entre outros. Após prescrição médica, a prescrição fica logo acessível para posterior validação farmacêutica. O mesmo acontece quando surgem alterações à prescrição. Com recurso ao SI e devido à distribuição em DU, a rastreabilidade dos medicamentos está facilmente acessível o que poderá ser importante em situações de medicamentos com ordem de recolha por parte do INFARMED por questões de segurança ou qualidade. A maior falha do SI acaba por ser a não deteção de interações

medicamentosas, pelo que farmacêutico que valida as prescrições têm que ter mais cuidado aquando a validação.

### **1.10. Identificação dos medicamentos LASA e de alerta máximo**

Uma vez que um em cada quatro eventos adversos relacionados com a medicação está associado à troca de medicamentos com designações semelhantes [12] e, sabendo que existem medicamentos cujo erro na utilização pode por em risco a vida dos doentes [13], a Direção-Geral de Saúde divulgou as normas n.º 020/2014, de 30 de Dezembro, relativamente a medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes, conhecidos por medicamentos *Look-Alike*, *Sound-Alike* (LASA) e a norma n.º 014/2015 de 6 de Agosto, relacionada com os medicamentos de alerta máximo. Com o intuito de diminuir os erros associados à medicação, os SF adotaram práticas seguras (Figura 8) nos locais de armazenamento e aquando a rotulagem e reembalagem. Há que salientar que todos os medicamentos LASA, são devidamente identificados na rotulagem e, deste modo, chegam às enfermarias com esta mesma identificação, permitindo que os enfermeiros sejam alertados quando estão na presença destes medicamentos.

### **1.11. Participação do farmacêutico em comissões técnicas e científicas**

A participação do farmacêutico nas diferentes comissões, nomeadamente, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Ética, Comissão de Feridas e Comissão de Controlo da Infecção Hospitalar, demonstra a sua importância enquanto profissional de saúde.

### **1.12. Crescimento a nível profissional**

O estágio permitiu-me aplicar parte dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICEF, assim como adquirir novos conhecimentos, especialmente no âmbito da farmácia hospitalar e desenvolver novas competências. Tudo isto contribuiu para o meu crescimento a nível profissional e sinto que todos os dias foram uma aprendizagem e uma mais-valia. Percebi também a imensidão de conhecimentos que a profissão farmacêutica exige e, não querendo desvalorizar todos os conhecimentos que nos são transmitidos ao longo do curso, assim como os meios que nos são dados para adquirir e atualizar conhecimentos, a prática, a rotina e a experiência são também um fator importante na aprendizagem.

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Duração do estágio**

O estágio teve a duração de 2 meses e este tempo não é de todo suficiente para ter uma perceção pormenorizada e global de todas as atividades que são da responsabilidade do farmacêutico a nível hospitalar. Estes dois meses acabaram por ser um período de adaptação

a uma nova realidade, que julgava ser menos complexa. Penso que a minha aprendizagem teria sido maior se o período de estágio fosse mais prolongado pois, como referi anteriormente, a experiência, a rotina e a repetição, são fundamentais para a consolidação das várias informações que me foram transmitidas no decorrer do estágio.

## **2.2. Horário laboral dos serviços farmacêuticos**

Seria importante a presença ou a disponibilidade de um farmacêutico 24h por dia, todos os dias da semana, para qualquer eventualidade que surja relativamente à medicação.

## **2.3. CMRRC – RP – uma instituição de cuidados diferenciados**

Tendo em consideração que o CMRRC – RP é um centro de cuidados diferenciados, orientado para a reabilitação dos seus doentes, onde a variedade de patologias é reduzida, acaba por haver uma maior limitação dos serviços que o farmacêutico poderia oferecer aos doentes.

Embora já se tenham realizado ensaios clínicos nesta instituição, já não são realizados. Não há preparação de citotóxicos nem a área de análises clínicas, farmacocinética, radiofarmácia e dispensa de medicamentos em regime de ambulatório. Quanto à nutrição parentérica, o farmacêutico não intervém. Assim, a inexistência destas áreas, limitou de certa forma alguns conhecimentos que eu poderia ter adquirido se tivesse tido a oportunidade de contactar com estas mesmas áreas.

## **2.4. Interação farmacêutico-doente e acesso ao processo clínico do doente**

A interação do farmacêutico com os doentes acaba por ser quase inexistente. O único contacto que se estabelece com o doente ocorre aquando as visitas médicas, onde o farmacêutico poderá ter acesso a alguns detalhes das patologias e intercorrências dos mesmos. Apesar das visitas ocorrerem semanalmente, os farmacêuticos nem sempre estão presentes porque tem outras atividades da sua competência para realizar. Como o farmacêutico não tem acesso ao processo clínico do doente, a validação das prescrições acaba por ser um pouco empírica, sem qualquer fundamento clínico. Poderá, contudo, ter acesso a alguma informação relativamente a medicamentos cuja justificação clínica seja obrigatória. Seria importante um contacto mais próximo com o doente de forma a possibilitar um acompanhamento farmacoterapêutico.

## **3. Oportunidades**

### **3.1. Aumento dos recursos humanos – acompanhamento farmacoterapêutico**

O acompanhamento farmacoterapêutico não é realizado no CMRRC – RP, por um lado, devido ao acesso restrito às informações clínicas dos doentes e, por outro, devido à falta de

farmacêuticos. Os farmacêuticos que existem estão sempre ocupados com outras tarefas da sua competência.

### **3.2. Consultas farmacêuticas**

Penso que seria uma mais-valia a implementação de consultas farmacêuticas, na medida em que estas iriam possibilitar um contacto mais próximo entre o farmacêutico e os doentes, tornando mais fácil a promoção do uso seguro e racional do medicamento. Assim, seria possível fazer a monitorização e revisão da terapêutica, a deteção de reações adversas, assim como, avaliar e minimizar o risco de interações farmacológicas.

### **3.3. Novos conhecimentos**

Uma das dificuldades que tive e que a formação adquirida no MICF não pode colmatar foi a falta de conhecimentos sobre os diferentes materiais de penso, dispensados pelos SF. Contudo, não considero de todo uma falha no plano de estudos uma vez que o curso nos dá as bases para saber procurar e onde procurar informações. Temos que ter a consciência que o curso não é um fim, que temos de ir atualizando os nossos conhecimentos à medida que nos é exigido e à medida que a ciência avança e que parte nós, procurar saber mais. Portanto, vejo a formação contínua como uma oportunidade de ser um melhor profissional.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Visitas médicas**

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir às chamadas visitas médicas, que são realizadas semanalmente, nos diferentes SC. Nestas consultas, todos os doentes internados são avaliados quanto à progressão da sua recuperação, ao aparecimento de intercorrências e, se necessário, procede-se ao ajuste da medicação. Um dos aspetos negativos destas consultas é o facto de o doente estar demasiado exposto, com isto quero dizer que os doentes são encaminhados a uma sala onde se encontram vários profissionais (médicos, fisioterapeutas, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos, terapeutas da fala, psiquiatras, assistentes sociais) onde o médico expõe a situação clínica do doente. De forma a minimizar esta exposição e, na minha opinião, na sala apenas deveriam estar presentes os profissionais que lidam diretamente com o doente em questão. Um segundo aspeto negativo, consiste na falta de valorização do farmacêutico enquanto profissional de saúde nestas consultas – isto porque o médico dá a palavra aos restantes profissionais e normalmente só se dirige ao farmacêutico para perguntar se existe determinada dose na farmácia. Neste sentido, seria importante haver uma maior disponibilidade e uma maior colaboração entre os restantes profissionais e o farmacêutico. Contudo, isto não invalida o facto de o farmacêutico ter que demonstrar o seu valor e agir

ativamente nesse sentido. A presença do farmacêutico deve ser vista como uma mais-valia, pois é o profissional mais indicado para esclarecer qualquer dúvida associada às terapêuticas instituídas. Por outro lado, as informações que pode retirar destas visitas podem ser bastante úteis aquando a validação das prescrições médicas e mesmo na gestão de *stocks*, com as informações relativas às altas hospitalares.

#### **4.2. Crise económica**

Tive a oportunidade de assistir às reuniões onde se debateu a seleção dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, a ser adquiridos para o ano corrente e à seleção do fornecedor ao qual se iria adjudicar. A crise económica que se faz sentir a nível nacional, afeta também os serviços públicos e um dos critérios constante de seleção foi o preço.

#### **4.3. Algumas falhas detetadas e reportadas**

Na mesma sala onde é feita a reembalagem, são também armazenados os medicamentos reembalados. Como estes não são sempre os mesmos, mudando consoante as necessidades, notei que a identificação das gavetas não estava uniforme, o que poderia induzir a erro – alguns estavam corretamente identificados, de acordo com as normas relativas aos medicamentos LASA e de alerta máximo; outros sem a aplicação destas normas; outros tinham a identificação feita à mão ou incompleta, entre outras situações. De forma a padronizar a identificação na sala de reembalagem, propus a correta identificação das gavetas, tarefa que levei a cabo.

Reparei e alertei para o facto de alguns dos medicamentos armazenados em gavetas, prontos para a distribuição em DU, estarem expostos à luz solar devido à falta da opacidade daquelas gavetas. Também procedi de forma a corrigir esta situação.

Relativamente aos procedimentos realizados, a sua origem esteve na constatação de que o manual de procedimentos internos não estava concebido da melhor forma e que não abordava todos os assuntos implícitos ao circuito do medicamento na instituição.

De acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, “os aparelhos de medida deverão ser controlados e calibrados periodicamente, a fim de assegurar a exatidão das medidas” e “os controlos periódicos efetuados deverão ser registados”, o que não se verifica na preparação de medicamentos manipulados nos SF do CMRRC – RP [14].



#### **4.4. Infecções hospitalares**

As infecções são uma situação bastante frequente em ambiente hospitalar e um perigo para a saúde. Neste sentido, queria terminar com este ponto, fazendo uma ponte para o tema da minha monografia “*Klebsiella pneumoniae*, uma bactéria multirresistente emergente em hospitais portugueses”.

Durante as consultas médicas, vários doentes apresentaram sintomas de infecções urinárias, alguns já com o resultado da urocultura, tendo sido mencionado várias vezes a infeção por *Klebsiella pneumoniae*, inclusive a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

### **Considerações Finais**

---

*Concluo este estágio com uma visão mais alargada do papel e das responsabilidades do farmacêutico, assim como a importância dos SF e como se processa todo o circuito do medicamento ao nível hospitalar. Apesar de o farmacêutico ser parte integrante das equipas clínicas, desde logo se tornou claro que farmacêutico precisa de se afirmar enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, demonstrando a sua mais-valia. Sinto que ainda temos um longo caminho a percorrer até à valorização do farmacêutico enquanto profissional de saúde. Cabe somente a nós, distinguirmos-nos dos demais profissionais de saúde no que diz respeito ao uso correto, seguro, eficaz e racional do medicamento, demonstrar que o circuito do medicamento tem que incluir obrigatoriamente o farmacêutico e que a sua participação ativa neste circuito é crucial para a redução de erros associados à medicação, permitindo assim, uma terapêutica mais segura para os doentes. Sinto que é necessário que haja uma maior colaboração entre todos os profissionais de saúde, já que todos têm como objetivo comum: o doente e o seu bem-estar. Só assim, será possível os doentes receberem uma melhor prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico não pode ser, por assim dizer, um profissional de saúde à distância. É necessário criar oportunidades para estreitar esta distância e aumentar a proximidade entre o farmacêutico e o doente. Só assim poderemos fazer o devido acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes, algo que tem que ser indispensável.*

*Os dois meses de estágio foram uma aprendizagem constante e não podia estar mais satisfeita por ter optado por realizar estágio em Farmácia Hospitalar. Sinto que estou bem mais preparada para o futuro. Queria salientar que o ponto menos positivo do estágio foi não ter tido a oportunidade de passar por todas as áreas da competência do farmacêutico, por inexistência destas na instituição que me acolheu.*

## Referências Bibliográficas

---

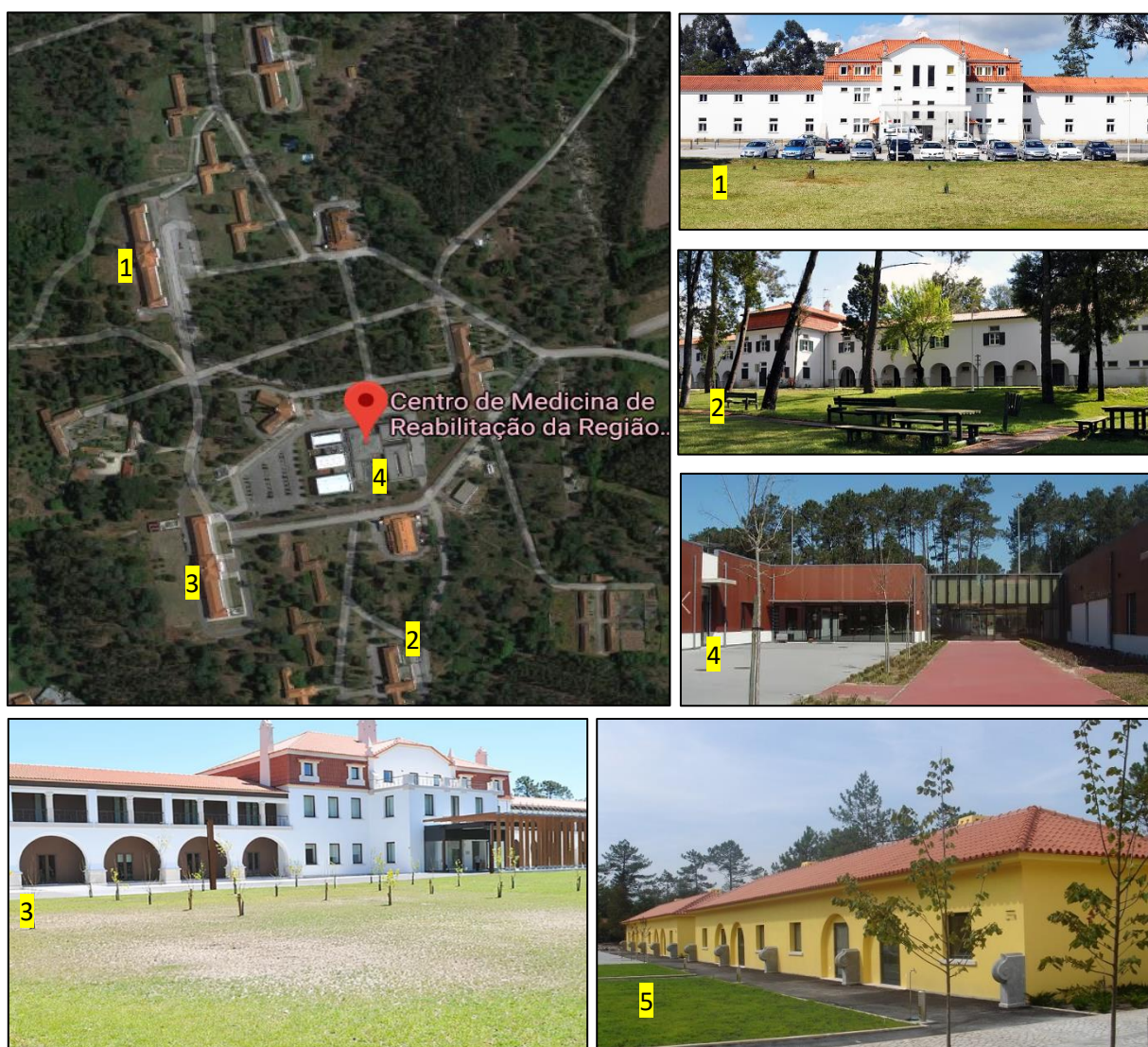
- [1] PORTUGAL. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. Lisboa. Ordem dos Farmacêuticos, 2018.
- [2] PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – **Manual de Farmácia Hospitalar**. INFARMED, 2005.
- [3] Ordem dos Farmacêuticos – **Código deontológico da ordem dos farmacêuticos**. [Consultado a 24/02/2019]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
- [4] Decreto-Lei n.º 203/96, de 23 de outubro. Diário da República, n.º 246 de 23 de outubro de 1996. I Série – A. Lisboa.
- [5] Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais – **História**. Tocha, 2018. [Consultado a 25/02/2019]. Disponível em <https://www.roviscopais.pt/historia>
- [6] Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais – **Internamento**. Tocha, 2018. [Consultado a 25/02/2019]. Disponível em <https://www.roviscopais.pt/internamento>
- [7] Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais – **Cuidados Continuados**. Tocha, 2018. [Consultado a 25/02/2019]. Disponível em <https://www.roviscopais.pt/cuidados-continuados>
- [8] Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais – **Consulta e MCDT**. Tocha, 2018. [Consultado a 25/02/2019]. Disponível em <https://www.roviscopais.pt/internamento>
- [9] Free-management eBooks – **Definition of SWOT analyses**. [Consultado a 26/02/2019]. Disponível em <http://www.free-management-ebooks.com/faqst/swot-01.htm>
- [10] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – **Saiba mais sobre estupefacientes e psicotrópicos**. INFARMED, 2010. [Consultado a 1/03/2019]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)
- [11] Despacho n.º 10286/2017, de 27 de novembro. Diário da República, n.º 228, de 27 novembro de 2017. Série II. Lisboa.

[12] PORTUGAL. Direção-Geral de Saúde – Norma n.º 020/2014, de 30 de dezembro: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes [Atualizada a 14/12/2015]. Lisboa. DGS: 2015.

[13] PORTUGAL. Direção-Geral de Saúde – Norma n.º 014/2015, de 6 de agosto: Medicamentos de alerta máximo. Lisboa. DGS: 2015.

[14] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Portaria n.º 594/ 2004, de 2 junho. [Consultado a 26/02/2019]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)

## Figuras



**Figura I** – Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais (1 – Unidade de Lesionados Vertebro Medulares, 2 – Unidade de Reabilitação Geral de Adultos, 3 – Unidade de Cuidados de Convalescença A e B, 4 – Pavilhão Dr. Santana Maia - Consulta Externa, 5 – Unidades habitacionais).

Sala dos Injetáveis		
Sala de Reembalagem		
Sala Dose unitária		
<table border="1"> <tr> <td>Frio</td> <td>Cofre</td> </tr> </table>	Frio	Cofre
Frio	Cofre	
Sala 41 – Receção de encomendas, rotulagem e preparação de manipulados		
Sala 43 - Resíduos		
Sala 45 - Gabinete da Direção técnica		
Sala 47 - Gabinete		
Sala 49 – Excessos, material de penso, de limpeza e desinfeção de feridas e outros produtos de maiores dimensões		
Sala 51 – Produtos inflamáveis		
Copa		

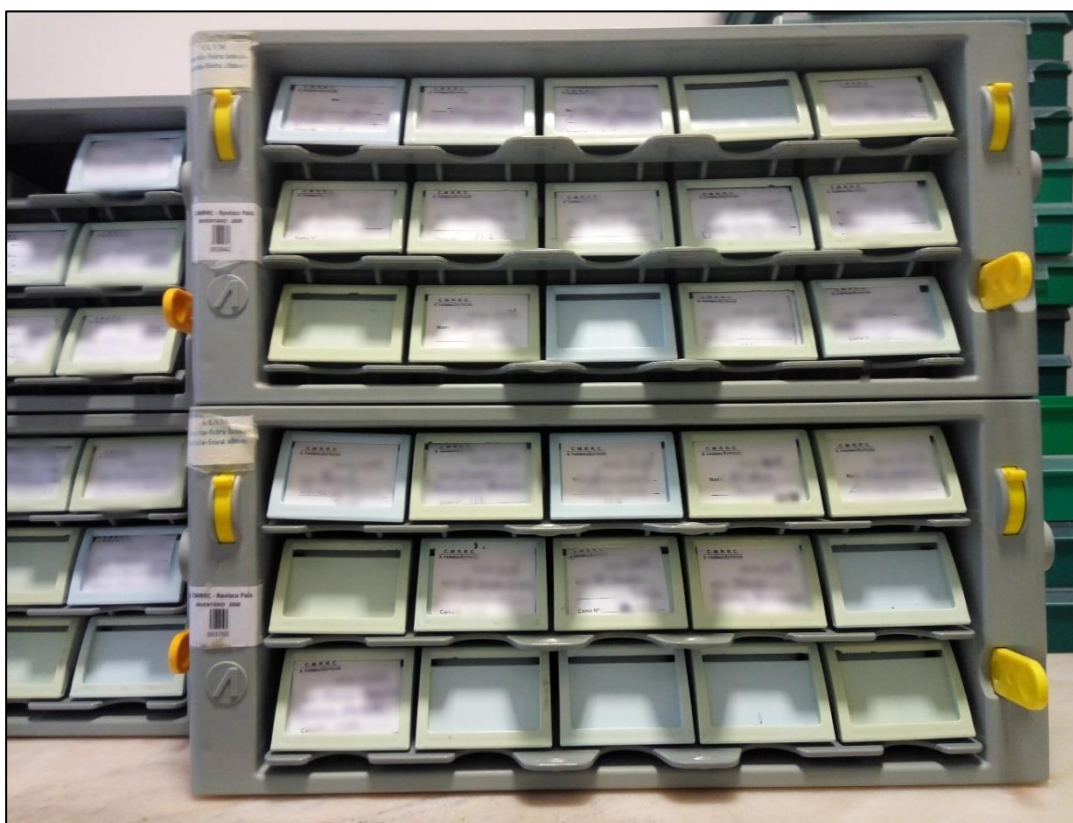
**Figura 2 – Organização física dos Serviços Farmacêuticos do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais.**



**Figura 3 – Armazenamento dos medicamentos em prateleiras.**



**Figura 4 – Armazenamento dos medicamentos em gavetas, adaptados à distribuição em dose unitária.**



**Figura 5** – Malas que permitem a distribuição individual de medicamentos, em dose unitária, aos diferentes serviços clínicos. Cada gaveta contém a medicação diária necessária a um doente específico, estando identificada com o nome do doente, nº da cama e nome do serviço clínico no qual o doente se encontra internado.

# Análise SWOT

✓ Plano de estágio

✓ Organização dos SF

✓ Sistema informático

✓ Participação na elaboração de documentos

✓ Existência de armazéns avançados

✓ Distribuição da medicação

✓ Gestão de stocks

✓ Controlo de quantidades e prazos de validade

✓ Contacto com a legislação aplicável às diferentes áreas

✓ Identificação dos medicamentos LASA e de Alerta Máximo



× Duração do estágio

× Horário laboral dos SF

× CMRRC – RP, uma instituição de cuidados diferenciados

× Interação farmacêutico-doente e acesso ao processo clínico do doente



✓ Consultas farmacêuticas

✓ Novos conhecimentos

✓ Aumento dos recursos humanos – acompanhamento farmacoterapêutico



× Visitas médicas

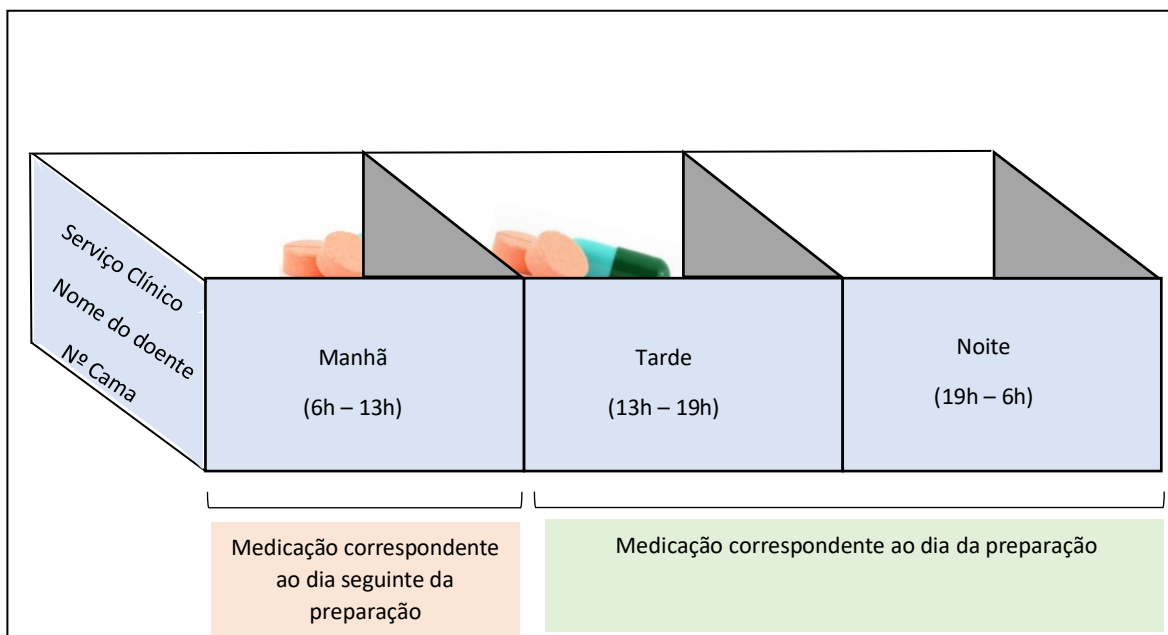
× Crise económica

× Algumas falhas detetadas e reportadas

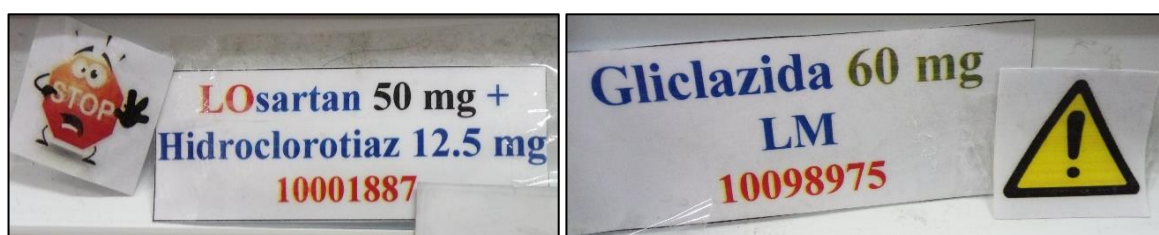
× Infeções hospitalares



**Figura 6** – Síntese da análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT).



**Figura 7** – Distribuição em dose unitária. Todas as gavetas são identificadas com o serviço clínico, nome do doente e nº de cama. Cada gaveta corresponde à medicação para 24h, sendo que o primeiro compartimento diz respeito à medicação que o doente tem que tomar no dia seguinte à preparação e, os restantes compartimentos, à medicação que o doente tem que tomar no dia da preparação.



**Figura 8** – Medidas de segurança adotadas pelos serviços farmacêuticos do Centro de Medicina Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais relativamente aos medicamentos *Look-Alike*, *Sound-Alike* (adição de um símbolo “stop”) e aos medicamentos de alerta máximo (adição de “sinal de perigo”). Ainda é possível visualizar a adoção de cores diferentes e do método *Tall Man lettering*, que consiste na inserção de letras maiúsculas no nome do medicamento de forma a diferenciá-lo dos restantes.



# Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## **Lista de Abreviaturas**

---

DCI – Designação comum internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

SWOT – *Strenghts, Wheaknesses, Opportunities and Threats*

## Lista de Figuras e Tabelas

---

Figura 1 – Síntese da análise <i>Strenghts, Wheaknesses, Opportunities and Threats</i> .....	47
Figura 2 – Sala de atendimento ao público da Farmácia Recardães.....	48
Figura 3 – Sala de atendimento individualizado da Farmácia Recardães.....	48
Figura 4 – <i>BackOffice</i> da Farmácia Recardães.....	48
Figura 5 – <i>Kanban</i> de compra.....	49
Figura 6 A – Ficha de preparação de medicamentos manipulados.....	49
Figura 6 B – Cálculo do preço de medicamentos manipulados.....	50
Figura 6 C – Registo do movimento de matérias-primas.....	50
Tabela I – Resumo das características da Farmácia Recardães.....	51

## Introdução

---

A existência de farmacêuticos em Portugal, outrora conhecidos por boticários, remonta aos meados do século XV. Nesta época, as funções realizadas por estes profissionais resumiam-se à preparação oficial de substâncias medicamentosas e medicamentos, pelo que os locais onde exerciam estas atividades eram designados por Farmácia de Oficina. Desde então, tem-se verificado uma mudança na filosofia da profissão, onde a atividade passa a ter, cada vez mais, como foco o doente. Assim, como estes profissionais passam a prestar mais serviços à comunidade na qual estão inseridos, o termo Farmácia de Oficina tem vindo a ser substituído por Farmácia Comunitária [1]. As Farmácias Comunitárias constituem unidades de saúde que visam garantir a continuidade dos cuidados prestados aos doentes [2] e o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deverá cooperar com os restantes profissionais de forma a promover o uso seguro, eficaz e racional dos medicamentos, bem como, assegurar que os medicamentos cedidos estão de acordo com a prescrição médica e que o doente recebe todas as informações necessárias relacionadas com a terapêutica instituída [3].

Em termos legislativos são várias as alterações que têm vindo a ocorrer ao longo dos últimos anos em Portugal [2], contribuindo para a crise que se faz sentir no setor farmacêutico. Entre outras alterações, a possibilidade de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias (Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto) [4], o término da exclusividade da propriedade da farmácia a farmacêuticos, assim como, as novas normas para a abertura de farmácias ao público (Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto) [5], a possibilidade de descontos no preço dos medicamentos em todo o circuito do medicamento (Decreto-Lei n.º 112/2011 de 29 de Novembro) [6], têm posto em causa a rentabilidade das farmácias assim como a profissão farmacêutica. De forma a minimizar a crise que se faz sentir na área farmacêutica e, tendo em vista garantir uma terapêutica farmacológica mais segura para o doente, a criação do conceito de MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) (Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de Setembro) [7], poderá de facto contribuir de forma positiva para a sustentabilidade das farmácias portuguesas.

Sendo a Farmácia Comunitária, uma das vertentes profissional e uma das responsabilidades dos farmacêuticos, a realização do estágio em Farmácia Comunitária, de carácter obrigatório, insere-se no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Esta área de atuação do farmacêutico é sem dúvida a *“face mais visível da profissão”* [8].

O estágio que realizei teve lugar na Farmácia Recardães, que abriu ao público em 2 de maio de 2018, sob a direção técnica da Dr.<sup>a</sup> Raquel Lobo. Pertence a um grupo de 7 farmácias e é

constituída exclusivamente por uma equipa de farmacêuticos, que presta os mais diversos serviços de saúde (Tabela I). A farmácia situa-se perto do centro de saúde de Recardães e, na mesma zona onde se encontra existem diversos estabelecimentos comerciais, entre eles, uma clínica dentária. Além disso, a farmácia também se localiza numa zona de fácil acesso à cidade e de itinerários principais, o que, aliado à existência de um parque de estacionamento e às condições necessárias para os utentes portadores de deficiência, garante o fácil acesso aos utentes. Tudo isto garante uma boa afluência diária de utentes, o que contribuiu positivamente para o meu estágio pois ao longo deste fui-me deparando com diferentes situações clínicas e necessidades, às quais tentei satisfazer da melhor forma possível. De seguida irei enunciar as diferentes atividades que realizei ao longo deste estágio, sob a forma de análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT)*, à semelhança do realizado para o estágio em Farmácia Hospitalar. Na Figura I, encontra-se disponível a síntese da análise SWOT e, sempre que oportuno e de forma paralela, irei apresentar alguns casos clínicos.

## **Análise SWOT**

---

### **I. Pontos Fortes**

#### **I.1. Organização da Farmácia Recardães**

Sendo uma farmácia recentemente aberta ao público, as suas instalações são modernas e bastante apelativas para os utentes, sendo constituída por dois pisos. No rés-do-chão podemos encontrar a sala de atendimento ao público (Figura 2), com três balcões de atendimento individualizados. Atrás de 2 dos balcões encontram-se os MNSRM e os suplementos alimentares dispostos em lineares (por indicação terapêutica) e em gavetas (apenas por ordem alfabética). Nestas também ainda é possível encontrar material de penso, de desinfeção, tampões auriculares, termómetros, entre outros. Existe ainda um módulo de gavetas designado por “cockpit”, que se encontra numa zona de fácil acesso aos elementos da equipa, onde estão armazenados medicamentos de elevada rotação. Os restantes produtos de saúde e bem-estar, nomeadamente os artigos capilares, ortopédicos, de puericultura, higiene e saúde oral e dermocosmética encontram-se dispostos em lineares e acessíveis aos utentes. Na zona de atendimento existem ainda dois gabinetes de atendimento individualizado: um deles onde se procede à medição dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, à administração de vacinas e injetáveis, à preparação de preparações extemporâneas, mais concretamente soluções e suspensões orais para fins pediátricos, constituindo ainda, o local para onde são encaminhados os utentes que pretendem um atendimento com maior privacidade ou quando a situação assim o exige (Figura 3); O outro gabinete destina-se ao serviço de nutrição e audiologia. Ainda no primeiro piso, numa zona interdita ao público, existe uma sala *BackOffice*

(Figura 4), onde se realizam as restantes atividades farmacêuticas (receção de encomendas, gestão de stocks, devoluções, conferência de receituário, entre outras atividades), sendo também a mesma divisão na qual os MSRM, os restantes MNSRM e os produtos de veterinária se encontram armazenados, por forma farmacêutica e por ordem alfabética. Todos os produtos que necessitem de condições especiais de refrigeração encontram-se também aqui armazenados, em dispositivo próprio para o efeito, e existe ainda um módulo de armários onde está o excesso de *stock* de todos os produtos. Esta zona de *BackOffice* dispõe também de uma sala de direção técnica e das instalações sanitárias. No piso -1, temos uma divisão própria para a preparação de medicamentos manipulados e uma segunda divisão, onde estão arrumados materiais de carácter publicitário, de decoração, consumíveis, entre outros. A Farmácia Recardães aposta na organização e tudo se encontra devidamente identificado e organizado de forma a facilitar a dinâmica das diversas tarefas, a minimizar o tempo despendido à procura de determinado produto ou documento e a ocorrência de erros – assim, com este estágio, consegui aprimorar a minha capacidade de organização.

## **1.2. Metodologia Kaizen**

Com o intuito da melhoria contínua, a Farmácia Recardães, tendo como base os fundamentos da metodologia *Kaizen*, adotou uma estratégia que visa detetar, corrigir e minimizar as falhas e desperdícios, pressupondo sempre um trabalho de toda a equipa [10]. Neste sentido a Farmácia implementou algumas medidas com o objetivo de melhorar a rentabilidade e a qualidade dos serviços prestados tais como: identificação de todos os *dossiers* e espaços físicos (armários, prateleiras, gavetas); estipulação de *stocks* mínimos para os materiais essenciais no dia-a-dia da farmácia – cada balcão tem tinteiros, rolos de papel, sacos, entre outros materiais, para os quais se encontra definido um número mínimo de modo que o atendimento não seja interrompido por falta do material em causa (o mesmo se aplica aos restantes locais de armazenamento de consumíveis, onde junto de cada produto existe um cartão – *Kanban* de compra - com o *stock* mínimo que deve existir na farmácia e, quando se atinge esse mínimo, o cartão é colocado em cima da mesa de trabalho para que a pessoa responsável pelas encomendas possa repor o *stock*) (Figura 5); existência de um quadro de gestão de tarefas com todos os elementos que integram a equipa (onde são atribuídas de forma rotativa e com periodicidade mensal as tarefas, permitindo que todos os elementos da equipa dominem e contactem com as diferentes atividades do setor. Neste quadro existe ainda uma zona de “recados”, uma vez que uma das políticas da farmácia assenta na partilha de informações de forma a que todos os elementos estejam a par de tudo). Realizar o estágio

num local onde se tem como objetivo a melhoria contínua, estimula em nós a vontade de querer ser e de fazer melhor.

### **I.3. Política e valores da Farmácia**

O foco é o utente e o farmacêutico deve agir sempre de forma a salvaguardar e a promover a sua saúde e o seu bem-estar. Independentemente da situação, todos os serviços que o farmacêutico presta, devem ser realizados com a maior qualidade possível e sempre em sintonia com as boas práticas [3]. Neste sentido, a farmácia tenta sempre responder às necessidades dos seus utentes. Em situações em que a farmácia não pode satisfazer no momento as necessidades dos seus utentes por inexistência de um produto na farmácia, seja por rutura de stocks ou outro motivo, explica a situação ao utente e tenta resolver a situação o mais brevemente possível. Quando se trata de produtos que não existem na farmácia porque nunca foram solicitados, faz-se uma consulta de mercado, uma encomenda ao fornecedor selecionado e dá-se uma previsão ao utente de quando o produto chegará à farmácia. Por vezes são solicitados produtos que a equipa desconhece, mas esta procura todas as informações necessárias para dar resposta ao utente, como por exemplo: *Caso 1 – Uma mãe solicitou o aluguer de uma bomba de extração dupla de leite – Medela Symphony – e, neste caso, a farmácia entrou em contacto com o laboratório Medela para se informar acerca dos procedimentos e condições de aluguer. A mãe ficou satisfeita por termos resolvido o seu problema e mais tarde pediu um Top de extração de leite adaptado para o extrator referido. Quando se trata de produtos em rutura de stocks, nomeadamente medicamentos de uso crónico e imprescindíveis, averigua-se para quanto tempo o utente ainda tem a medicação e entramos em contacto com laboratório em questão para questionar até quando preveem que a rutura de stock perdure e informamos o utente. Caso a rutura de stock ainda se mantenha e o utente precise de medicação podemos averiguar se existe alguma alternativa (em termos de laboratório/ marca/ tamanho de embalagem) que possamos sugerir como os seguintes casos: *Caso 2 – Um senhor faz terapêutica anti-dislipidémica com atorvastatina 80 mg do laboratório Zentiva que se encontra atualmente esgotado e sem previsão de novo lote. Este utente faz questão de manter o mesmo laboratório. Neste sentido foi-lhe aconselhado que entrasse em contacto com o seu médico e proposto a toma de 2 comprimidos de atorvastatina 40 mg da Zentiva, de forma a perfazer a dosagem que deveria tomar diariamente; *Caso 3 – Entre os meses de abril e junho, a Aspirina® GR de 100 mg esteve temporariamente indisponível por rutura de stock. Durante este período de tempo foram vários os utentes que recorreram à farmácia à procura deste medicamento e de informações acerca da sua disponibilidade e alternativas. Para os utentes que já não tinham mais medicação em casa, foi-lhes***

*proposto a substituição temporária por outro medicamento original (Cartia® ou ASP®) ou por um genérico.*

#### **1.4. Plano de estágio**

O estágio foi planejado de forma a que pudesse contactar com todas as atividades de atuação do farmacêutico comunitário. Numa primeira fase, correspondente ao primeiro mês, dediquei-me à receção de encomendas e à arrumação dos respetivos produtos de forma a recordar o que aprendi na faculdade acerca dos mesmos e a familiarizar-me com as diferentes apresentações dos produtos e suas localizações na farmácia, e assim, posteriormente, encontrar mais facilmente os produtos aquando a sua dispensa no atendimento ao público. Ainda nesta fase, procedi à devolução de produtos, à regularização de devoluções, a reclamações aos fornecedores, ao atendimento de chamadas telefónicas e à verificação e correção de prazos de validade. Sempre que possível presenciava os atendimentos ao público de todos os farmacêuticos, pois cada um tem a sua forma de abordar o utente e de resolver os problemas que este apresenta. Mais tarde, numa segunda fase, comecei a realizar o atendimento ao público, contudo este atendimento era conduzido pelos farmacêuticos, enquanto eu me focava na parte técnica e informática do atendimento. Quando comecei a estar mais à vontade com esta parte, comecei a realizar os atendimentos sozinha, mas sempre com a supervisão do farmacêutico. Contudo, muitas dúvidas foram surgindo e à medida que foram surgindo fui esclarecendo com a restante equipa, que sempre se mostrou disponível para me ajudar. Desta forma, considero que a distribuição das tarefas pelo período de estágio permitiu uma aprendizagem progressiva e contínua.

#### **1.5. Cross selling**

O termo *Cross selling*, mais conhecido como vendas cruzadas, consiste na venda de um ou mais produtos que vão complementar um outro produto que o utente já está a utilizar ou que pretende utilizar. Quando usados em associação, resultam num efeito terapêutico sinérgico [11]. Com intuito de obter uma maior vantagem terapêutica para os utentes, sempre que possível tentei realizar vendas cruzadas. Contudo, nem sempre foi possível devido à contenção de custos por parte dos utentes. *Caso 4 – Um utente do sexo masculino deslocou-se à farmácia a queixar-se de muita comichão entre os dedos dos pés que se exacerbava durante o período de trabalho devido ao uso de calçado para o efeito, que não deixava o pé respirar, transpirando muito. Além disso referiu que a pele entre os dedos dos pés se encontrava seca, a descamar e gretada. Perante estes dados, associei a situação ao pé de atleta, clinicamente conhecido por tinea pedis, uma infeção de origem fúngica causada por dermatófitos. Estes fungos têm uma afinidade para as zonas interdigitais dos pés, podendo também se desenvolver na zona lateral e palmar do pé. A frequência*



destas infeções tende a aumentar nos meses mais quentes pois, as temperaturas mais elevadas, aliadas a uma maior sudação, criam as condições ideais para a proliferação dos fungos [12]. Aconselhei ao utente Canespor® Creme, um creme com propriedades antifúngicas devido à presença de bifonazol. Referi ao utente que, durante 3 semanas, deveria aplicar todos os dias uma camada fina de Canespor® Creme na zona afetada, se possível à noite e após lavar e secar devidamente os pés [13]. Como o utente usa um calçado próprio para o trabalho e apresenta elevada sudação, e com o intuito de absorver a humidade e manter o pé o mais seco possível, aconselhei adicionalmente a utilização de um pó antifúngico e com propriedades absorventes, contendo clotrimazol - Canesten® Pó Cutâneo – que está indicado para a prevenção de reinfeções, devendo polvilhar o pó no calçado e nas meias, duas a três vezes por dia [14]. Reforcei ainda a importância de não usar durante dias consecutivos o mesmo calçado, secar muito bem os pés após a lavagem dos mesmos, não utilizar a mesma toalha para os limpar e lavar muito bem as mãos após o contacto com a zona infetada para prevenir que a infeção se alastre para outras zonas do corpo.

## **1.6. Background**

A realização deste estágio foi fundamental para integração e consolidação dos vários conhecimentos que nos são transmitidos ao longo do MICEF, passando da teoria à prática. De um modo geral todas as disciplinas que fazem parte do plano de estudos foram uma mais-valia, desde as noções de anatomia à fisiopatologia, o mecanismo de ação à indicação farmacêutica. Destaco as unidades curriculares de Farmacologia, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Fitoterapia e Organização e Gestão Farmacêutica como as disciplinas mais essenciais no dia-a-dia da farmácia.

## **1.7. Formações complementares**

À medida que a ciência e tecnologia avança, enquanto profissionais de saúde, temos o dever de ir atualizando os nossos conhecimentos, sendo este um dos principais desafios da profissão farmacêutica. Neste sentido, com o intuito de aprofundar os meus conhecimentos e de melhorar o meu desempenho enquanto futura farmacêutica, participei em algumas formações externas, nomeadamente formações sobre as marcas “La Roche-Posay”, “Vichy” e “Bioderma”, “Proteção solar & novidades – Avène”, “Farmácia e o aconselhamento à mulher no atendimento: infeções vaginais”, “Atualização em farmacovigilância” e “olho seco”. A participação nestas formações revelou-se um ponto positivo no decorrer do meu estágio pois passei a conhecer melhor determinados produtos assim como as situações em que devem ser usados. Também me ajudou a identificar determinadas patologias. *Caso 5 – De forma recorrente, são vários os utentes que se deslocaram à farmácia porque sentiam os olhos cansados, irritados, por vezes com vermelhidão, referindo a sensação de ter areias nos olhos ou outro corpo estranho,*

associada a um ardor e desconforto ocular. Após exclusão de patologias de origem infecciosa, concluiu-se que estes sintomas são típicos da doença do olho seco, que afeta ambos os olhos e que tende a aumentar. Pode estar associada ao avançar da idade, o uso diário de ecrãs, a cirurgias oculares prévias, ao uso de lentes de contacto, ao uso de alguns medicamentos, a fatores ambientais, entre outros. Nestes casos averiguava há quanto tempo os sintomas estavam presentes, se a pessoa usava lentes de contacto ou se já tinha sido sujeita a uma cirurgia ocular [15]. Tratando-se de uma situação pontual, aconselhava o uso de lágrimas artificiais como Bepanthen® Gotas Oftálmicas, disponível tanto em monodoses como em frasco. O efeito hidratante e lubrificante que estas gotas oftálmicas proporcionam, resulta da associação do hialuronato de sódio com o dexpantenol, que estabiliza o filme lacrimal, permitindo uma boa hidratação. Neste caso indicava a aplicação de uma gota, 3 a 5 vezes ao dia, no saco conjuntival de cada olho e que, posteriormente, cerrassem os olhos de forma gradual para permitir uma distribuição mais homogênea da gota na superfície ocular [16]. Reforcei ainda a importância do pestanejar, pois cada vez que pestanejamos, os olhos hidratam-se naturalmente [15].

### **1.8. Preparação de medicamentos manipulados**

Em média, duas a três vezes por mês é solicitada, à Farmácia Recardães, a preparação de um manipulado. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de preparar quatro suspensões aquosas de trimetoprim a 1% e uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação. A preparação de um medicamento manipulado implica sempre o preenchimento da Ficha de preparação do medicamento manipulado (Figura 6 A), o cálculo do preço do manipulado (Figura 6 B) e o registo do movimento de matérias-primas (Figura 6 C).

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Nervosismo aliado ao receio de errar**

O ponto que mais dificultou a minha performance ao longo do estágio, principalmente ao nível do atendimento ao público foi, sem dúvida, o receio de errar, a insegurança e a falta de confiança em mim e nos meus conhecimentos. O atendimento ao público é, sem sombra de dúvida, a parte mais difícil do estágio. Implica não só a integração de todos conhecimentos teóricos e práticos aprendidos durante o MICF como exige também uma parte mais humanística da nossa parte, que pressupõem uma interação com o público e este nem sempre é tão acessível quanto gostaríamos. Além disso, os utentes são sempre muito exigentes e pretendem um atendimento o mais rápido possível. Nem sempre os atendimentos correram da melhor maneira devido às dúvidas que iam surgiam, assim como devido às novas situações que iam aparecendo, pelo que os utentes demonstraram por vezes alguma impaciência e

descontentamento com a demora. Contudo, a equipa sempre se demonstrou pronta a me ajudar. Com o decorrer do estágio, o nervosismo inicial foi gradualmente desaparecendo.

## **2.2. Associação entre nomes comerciais e princípios ativos**

A associação entre os nomes comerciais e os respetivos princípios ativos foi uma das grandes dificuldades que senti ao longo do estágio e um aspeto muito importante aquando o atendimento ao público. Torna-se fundamental que esta associação seja imediata. Por um lado, porque facilita a identificação da patologia subjacente e, por outro, porque muitas vezes os utentes solicitam medicamentos originais, referindo-se a eles pelo seu nome comercial enquanto que na receita temos apenas a designação comum internacional (DCI) e, a não associação entre estes, origina consequentemente um atendimento mais demorado para o utente. A receção de encomendas e a arrumação dos vários medicamentos e restantes produtos de saúde e bem-estar foram as duas tarefas que contribuíram para colmatar algumas das falhas de associações. Contudo, só com a rotina e a continuidade é que vamos consolidando melhor estas associações.

## **2.3. Duração de estágio**

O estágio teve a duração de 4 meses e apesar de inicialmente parecer muito tempo, que o conluo com a sensação que precisava de outro tanto tempo para o terminar com mais segurança e conhecimentos. Pois, no seu decurso são-nos transmitidas tantas informações, algumas de forma tão pontual, que acabam por ficar esquecidas. Penso que uma boa consolidação dos vários conhecimentos e das várias tarefas que o farmacêutico tem que realizar e pelas quais é responsável, passa pela experiência, pela rotina e pela repetição. Contudo, termino o estágio com uma noção bem mais real do que é o dia-a-dia na farmácia comunitária e mais preparada para a vida profissional.

## **3. Oportunidades**

### **3.1. Farmácia pró-ativa**

Nos dias de hoje é muito importante que as farmácias tenham uma atitude pró-ativa perante as dificuldades e o mercado competitivo que existe. É também muito importante que se esforcem por se distinguir umas das outras, assim como, demonstrar as mais-valias destes espaços de saúde face às grandes superfícies comerciais onde se vendem atualmente MNSRM. Nas farmácias, a presença constante de, pelo menos, um farmacêutico e o aconselhamento que é feito por este profissional, é e deverá ser vista como a grande mais-valia face às parafarmácias e outros espaços de saúde, onde a presença de um farmacêutico não é de carácter obrigatório e, portanto, nem sempre uma constante. A Farmácia Recardães é um

exemplo de pró-atividade na medida que promove várias atividades para os utentes como rastreios capilares, sessões de mini-faciais, ecografias 3D/4D a mães gestantes, entre outras atividades. Durante o estágio também tive a oportunidade de participar numa ação de sensibilização para a proteção solar às crianças da pré-escola e da escola primária de Recardães. A apresentação usada para este fim, assim como um folheto informativo direcionado aos pais foram ambos realizados por mim. Participei ainda na apresentação oral desta ação de sensibilização. Além disto, a farmácia oferece aos seus utentes a oportunidade de terem o serviço de nutrição, audiologia e, brevemente, podologia. Tudo isto com o intuito de se destacar das restantes farmácias do concelho, fidelizar novos clientes assim como manter os clientes usuais, promover as marcas e facilitar a venda de produtos.

### **3.2. Sifarma 2000® e novo módulo de atendimento**

Na Farmácia Recardães já se encontra em funcionamento o novo módulo de atendimento que irá substituir o Sifarma 2000®. Por esse motivo, além de ter aprendido a trabalhar com o Sifarma 2000®, aprendi também a trabalhar com este novo módulo de atendimento, o que considero uma vantagem futura na medida em que mais cedo ou mais tarde o novo módulo de atendimento será atualizado em todas as farmácias. Este novo módulo acaba por ser mais intuitivo e apelativo o que facilita bastante a dinâmica do atendimento.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Concorrência com as grandes superfícies comerciais**

A possibilidade de aquisição de MNSRM fora das farmácias, a um preço mais acessível, é uma realidade atual e faz com que os utentes deixem de recorrer tanto à farmácia. A presença de um farmacêutico nestes locais não é sempre constante pelo que o aconselhamento poderá não ser o mais completo ou mesmo o mais adequado tendo em conta a medicação habitual do doente, podendo mesmo passar como despercebidas algumas interações medicamentosas. Por vezes, quando questionamos os utentes sobre a razão que os faz solicitar determinado medicamento, com o intuito de recolher o máximo de informação possível, para nos orientar a realizar o aconselhamento mais adequado à sua situação, os utentes referem que se fosse noutro local que bastava solicitar a medicação que pretendiam e que esta era cedida sem qualquer inconveniente. Pelo que de certo modo os utentes desvalorizam o aconselhamento dado pelo farmacêutico, preferindo por vezes ter um acesso mais fácil à medicação. Além disso, na minha opinião, a simples possibilidade de venda de MNSRM fora das farmácias sugere, por si só, que o aconselhamento farmacêutico é dispensável.

## **4.2. Rutura de stocks de medicamentos a nível nacional**

Frequentemente, são vários os medicamentos que se encontram temporariamente indisponíveis, situação que é alheia à farmácia. Contudo, os utentes por vezes não conseguem entender esta situação, exibindo o seu desagrado. Grande parte dos utentes são fiéis à sua medicação e fazem questão de tomar apenas medicamentos de marca ou genéricos de determinado laboratório, mostrando-se reticentes em alterar provisoriamente a sua medicação. Assim, inerente a uma rutura de stocks, está um risco acrescido da interrupção da terapêutica por parte do doente, quando este não aceita nenhuma alternativa (em termos de marca/ laboratório/ tamanho da embalagem). Consequentemente, a saúde dos utentes pode ser posta em causa com a falta temporária de medicamentos.

## **4.3. Menor poder de compra do utente**

No decorrer do estágio pude constatar que, por vezes, o utente acaba por não adquirir toda a medicação que necessita, por razões económicas, seleccionando uns medicamentos em detrimento de outros, o que pode comprometer o sucesso do seu esquema terapêutico e o seu estado de saúde. Neste caso, penso que o farmacêutico deverá não ser indiferente e averiguar se os medicamentos que o utente toma são, de facto, os mais baratos disponíveis no mercado.

## **Considerações Finais**

---

*A realização deste estágio foi, sem sombra de dúvidas, uma experiência muito enriquecedora, gratificante e, ao mesmo tempo, um grande desafio, pois a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICE para a prática nem sempre é fácil. Contudo dei sempre o meu melhor.*

*A forma como fui recebida, o ambiente que se vive na farmácia e a política da mesma favoreceu em tudo a minha aprendizagem e o estágio superou as minhas expectativas. Porém, termino o estágio com a plena noção que ainda tenho muito a aprender e muitas capacidades a aprimorar. Penso que só com o tempo, com a experiência e com uma atitude pró-ativa poderei ser melhor e espero, sinceramente, tornar-me numa profissional tão competente como os exemplos que tive.*

*Apesar de ser notável que a profissão farmacêutica é, de certo modo, desvalorizada, ao longo do estágio senti a importância e a diferença que a nossa profissão pode ter na saúde dos utentes e estou ansiosa por vir a fazer parte desta profissão.*

## Referências Bibliográficas

---

- [1] Ordem dos Farmacêuticos – **A Farmácia Comunitária**. Lisboa, OF. [Consultado a 25/04/2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] Ordem dos farmacêuticos – **Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária**. 3ª Edição. Lisboa: OF, 2009 [Consultado a 25/04/2019]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
- [3] Ordem dos Farmacêuticos – **Código deontológico da ordem dos farmacêuticos**. [Consultado a 24/02/2019]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
- [4] **Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto**. Diário da República, n.º 156/2005, de 16 de Agosto. Série I-A. Lisboa.
- [5] **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto**. Diário da República, n.º 168/2007, de 31 de Agosto. Série I. Lisboa.
- [6] **Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro**. Diário da República, n.º 229/2011, de 29 de Novembro. Série I. Lisboa.
- [7] **Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro**. Diário da República, n.º 171/2013, de 5 de Setembro. Série I. Lisboa.
- [8] Ordem dos farmacêuticos – **Farmácia comunitária**. Lisboa: OF. [consultado a 27/04/2019] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
- [9] Free-management eBooks – **Definition of SWOT analyses**. [Consultado a 26/02/2019]. Disponível em <http://www.free-management-ebooks.com/faqst/swot-01.htm>
- [10] Kaizen Institute – **O que é Kaizen?** [Consultado a 09/05/2019]. Disponível em <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
- [11] Portal Gestão – **O que é o cross selling?** [Consultado a 09/05/2019]. Disponível em <https://www.portal-gestao.com/artigos/7583-o-que-%C3%A9-o-cross-selling.html>

- [12] Bayer – **O que é o pé de atleta?** Portugal, 2019 [Consultado a 31/05/2019]. Disponível em <http://www.antifungicos.bayer.pt/saude-da-pele-e-dos-pes/sintomas/pe-de-atleta/o-que-e/>
- [13] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Folheto informativo – **Canesten® creme**. INFARMED, 2019. [Consultado a 1/06/2019]. Disponível em [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5843&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5843&tipo_doc=fi)
- [14] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Folheto informativo – **Canesten® pó cutâneo**. INFARMED, 2014. [Consultado a 1/06/2019]. Disponível em [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29618&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29618&tipo_doc=fi)
- [15] Instituto Pharmacare – **Protocolo de indicação farmacêutica nº 56: olho seco**. [Consultado a 1/06/2019]. Disponível em <http://pharmcare.pt/cursos/mod/resource/view.php?id=2127>
- [16] Bayer – **Bepanthen® Gotas oftálmicas**. [Consultado a 01/06/2019]. Disponível em <http://www.bepanthen.pt/pt/gama-bepanthen/cuidados-oculares/bepanthen-gotas-oftalmicas/>



**Figura I** – Síntese da análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT).





**Figura 2** – Sala de atendimento ao público da Farmácia Recardães com três balcões individualizados. Os MNSRM encontram-se atrás de 2 balcões de atendimento, limitando o seu acesso por parte dos utentes enquanto que os restantes produtos de saúde e bem-estar se encontram ao alcance do público.



**Figura 3** – Sala de atendimento individualizado da Farmácia Recardães onde se procede à medição dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, à administração de vacinas e injetáveis e à preparação de preparações extemporâneas.



**Figura 4** – BackOffice da Farmácia Recardães - local onde se encontram armazenados todos os MSRM, os produtos de veterinária e alguns MNSRM e produtos de saúde e bem-estar. Além disso, constitui o local onde se realizam outras atividades farmacêuticas que não o atendimento ao público, a preparação de medicamentos manipulados e os serviços prestados nas salas de atendimento individualizado.

KANBAN DE COMPRA	
Produto	
Rolos Termicos de Multibanco 57x40x11	
Quantidade	
Stock Mínimo: 8 un	Stock Máximo: 30 un
Fornecedor	
VM Unipessoal Lda.	
Responsável	
Nuno	
Local de Armazenamento	
Gaveta consumíveis Backoffice	
Observações	
	
farmácia recardães	

**Figura 5** – Kanban de compra – cartão que se encontra junto de cada consumível e estabelece um stock mínimo de forma a que nunca fique em falta determinado material. Quando o número de unidades se encontra igual ao número estabelecido como stock mínimo, este cartão é colocado em local próprio para que o responsável pelas compras possa efetuar a compra do produto em questão.

farmácia recardães      Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados      Página 1 de 3

**Medicamento: Suspensão de Trimetoprim a 1% (m/V)**

Tcor em substância(s) activa(s): 100 ml contém 1 g de Trimetoprim

Forma farmacéutica: Suspensão      Data de preparação: 31/05/2019

Número do lote: 020/19      Quantidade a preparar: 60 mL

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Trimetoprim	6884/11	farmácia recardães		1,0g	0,6g	0,602g		
Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)	2592635	farmácia recardães		1,0 ml	0,6 mL	0,6 mL		
Xarope simples	07027	farmácia recardães		q.b.p. 100 ml	60 mL	60 mL		

**Preparação**      Rubrica do Operador

- Verificar o estado de limpeza do material a utilizar
- Pesar o trimetoprim e transferir para almolhariz de vidro
- Adicionar, aos poucos, cerca de 10ml de xarope simples e misturar
- Transferir a suspensão para proveta rolhada
- Lavar o almolhariz com o xarope e juntar à proveta
- Adicionar 1ml da solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) previamente preparada a suspensão preparada em 3, e entretanto, transferida para a proveta rolhada, agitando vigorosamente
- Completar o volume com o xarope
- Agitar manualmente até obtenção de uma suspensão com aspecto homogêneo
- Lavar o material utilizado
- Secar o material

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Frasco      Operador: [assinatura]

Capacidade do recipiente: 300 mL

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Vidro âmbar, tipo III (FP VII)	T62	

farmácia recardães      Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados      Página 2 de 3

**Prazo de utilização e Condições de conservação**

Condições de conservação: Conservar no frigorífico com o frasco bem fechado      Operador: [assinatura]

Prazo de utilização: 30 dias      Operador: [assinatura]

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do operador
		Conforme	Não Conforme	
1. Características organolépticas				
Cor. Verificar conformidade com a especificação	Suspensão incolor	✓		[assinatura]
1.2. Olor. Verificar conformidade com a especificação	Suspensão com cheiro característico a banana	✓		
2. pH. Limpar uma tira de papel indicador universal na suspensão até que não se verifique qualquer alteração da cor do papel. Comparar a coloração obtida com o padrão.	Entre 7 e 8	✓		

Aprovado       Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

**Anotações**

NOTA: A partir da densidade do Xarope Comum é calculada a massa correspondente ao volume utilizado

Densidade: 1,318 g/mL  
 Volume: 59,4 mL  
 Massa: 78,29 g

$e = \frac{m}{V} \Rightarrow m = e \times V \Rightarrow$   
 $e = 1,318 \text{ g/mL} \times 59,4 \text{ mL} \Rightarrow$   
 $e = 78,29 \text{ g}$

$e = \text{essência banana} = 1,0224 \text{ g/mL}$   
 $m = e \times V \Rightarrow$   
 $e = 1,0224 \text{ g/mL} \times 0,6 \text{ mL} \Rightarrow$   
 $e = 0,61 \text{ g}$

IMP.10.2

**Figura 6 A** – Ficha de preparação de medicamentos manipulados. Neste caso, uma suspensão oral de trimetoprim a 1%.

QUANTIDADE	60 mL	LOTE	010/19	Data	31-05-19	
Nome do Doente: [Redacted] Suspensão de Trimetoprim a 1% (m/V)						
Posologia: [Redacted] Conforme prescrição médica						
Via de Administração: Oral						
Matérias Primas						
	Trimetoprim	Xarope simples	Essência de Banana	Matéria Prima 4	Matéria Prima 5	
Preço Custo Embalagem (s/IVA)	11,29	4,84	4,84	0,00	0,00	
Quantidade Embalagem	100,00	1000,00	100,00	1,00	1,00	
Preço Custo Unitário (s/IVA)	0,112900	0,004840	0,048400	0,000000	0,000000	
Quantidade	0,000000	78,290000	0,810000	0,000000	0,000000	
Custo da Quantidade Necessária	0,007740	0,379924	0,299294	0,000000	0,000000	
Factor Multiplicativo						
Kg	1,3	0,098008	0,492620	0,038288	0,000000	
Hg	1,8	0,108398	0,606288	0,047244	0,000000	
Dg	1,9	0,128711	0,719955	0,056110	0,000000	
g	2,2	0,149103	0,833622	0,064986	0,000000	
mg	2,5	0,169495	0,947291	0,073861	0,000000	
cg	2,8	0,189887	1,060959	0,082737	0,000000	
					TOTAL Mat. Primas	0,96
Honorários de Manipulação - Factor1 - 5,03						
	Quant/ Base	Honorários 1	Quant/ Extra	Factor2	Honorários 2	Total Honorários
Pomadas, Geles, Pomadas de incorporação de subst activas em sist pré-preparados industriais/ Cremes	até 100g	15,09	0,000	0,010	0,000	15,09 €
		22,635	0,000	0,010	0,000	22,64 €
		45,27	0,000	0,015	0,000	36,00 €
Soluções Liq de incorporação de subst activas em sist pré-preparados industriais/ Xaropes	até 100g/100ml	15,09	0,000	0,005	0,000	15,09 €
		45,27	0,000	0,005	0,000	45,27 €
		22,635	0,000	0,007	0,000	22,64 €
		45,27	0,000	0,009	0,000	45,27 €
Suspensões						
Emulsões						
Papéis Medicamentosos	até 10 un/s	30,18	0,000	0,100	0,000	30,18 €
Cápsulas	até 50 un/S	22,635	0,000	0,010	0,000	22,64 €
Pés Compostos	até 100g	15,09	0,000	0,003	0,000	15,09 €
		22,635	0,000	0,013	0,000	22,64 €
Granulados	até 10 comp	30,18	0,000	0,100	0,000	30,18 €
Comprimidos						
Supositórios/ Ovíulos	até 10 un/s	30,18	0,000	0,010	0,000	30,18 €
Soluções Estéreis	até 100g/100ml	22,635	0,000	0,005	0,000	22,64 €
Soluções Injetáveis	até 10 ampolas	42,755	0,000	0,140	0,000	42,78 €

Imp. 5.1 - Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Pág. 1/3

Materiais de Embalagem		PVP do Manipulado	
Preço Custo (s/IVA)	0,44	Matérias Primas	0,96
Quantidade	1	Honorários de Manipulação	22,64
Factor	1,2	Materiais de Embalagem	0,53
Total	0,528	Factor	1,30
		Total Manipulado IVA 6%	33,25
		Total Manipulado IVA 23%	38,58

Dispositivos auxiliares de Administração		Total Manipulado		IVA 23%	
Dispositivo	0,00	Total Manipulado	33,25	IVA 6%	38,58
Quantidade	0,00				
Preço	0,00				
Total dos Dispositivos	0,00				

Farmácia Recardães  
Direcção Técnica - Dra. Raquel Sofia Lobo Teles Tavares

Nome do Doente: [Redacted]  
Medicamento Manipulado: Suspensão de Trimetoprim a 1% (m/V)  
Lote: 010/19  
Data: 31-5-19  
Prazo de Utilização: 1 mês  
Conservação: Guardar no frigorífico, no recipiente bem fechado  
Nome do Médico: [Redacted]  
Uso / Via de Administração: Oral  
Preparação: AGITAR ANTES DE TOMAR  
Preço: 33,25 €  
Rua do Sobreiro nº258 | 3750-722 Recardães  
NIF - 507411331 | Telf - 234691213

**Figura 6 B** - Cálculo do preço do medicamento manipulado, através de uma folha em formato Excel. Neste caso, relativamente a uma suspensão oral de trimetoprim a 1%.

farmácia recardães		farmácia recardães		farmácia recardães																																																																																																																																																							
Registo de Movimento de Matérias-Primas		Registo de Movimento de Matérias-Primas		Registo de Movimento de Matérias-Primas																																																																																																																																																							
Materia-prima nº 11 Localização no armazém: Manipulados		Materia-prima nº 10 Localização no armazém: Manipulados		Materia-prima nº 6 Localização no armazém: Manipulados																																																																																																																																																							
REGISTO DE MOVIMENTO DE MATÉRIAS-PRIMAS		REGISTO DE MOVIMENTO DE MATÉRIAS-PRIMAS		REGISTO DE MOVIMENTO DE MATÉRIAS-PRIMAS																																																																																																																																																							
MATERIA-PRIMA: Xarope simples		MATERIA-PRIMA: Trimetoprim		MATERIA-PRIMA: Essência de Banana																																																																																																																																																							
OUTRAS DESIGNAÇÕES: Xarope simples		OUTRAS DESIGNAÇÕES:		OUTRAS DESIGNAÇÕES:																																																																																																																																																							
FORNECEDOR: Pival		FORNECEDOR: Pival		FORNECEDOR: Pival																																																																																																																																																							
FACTURA Nº: 830 406 4933		FACTURA Nº: 830 397 032		FACTURA Nº: 830 322 3672																																																																																																																																																							
LOTE Nº: 03937		LOTE Nº: 02891412		LOTE Nº: 259243																																																																																																																																																							
QUANTIDADE RECEBIDA: 1kg		QUANTIDADE RECEBIDA: 100g		QUANTIDADE RECEBIDA: 1000g																																																																																																																																																							
PREÇO DE CUSTO: 1,83 €		PREÇO DE CUSTO: 1,23 €		PREÇO DE CUSTO: 4,84 €																																																																																																																																																							
CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS: Boletim de Análises nº: (em anexo)		CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS: Boletim de Análises nº: (em anexo)		CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS: Boletim de Análises nº: (em anexo)																																																																																																																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento Manipulado (Lote nº)</th> <th>Data</th> <th>Quantidade Utilizada</th> <th>Quebras</th> <th>Quantidade em armazém</th> <th>Operador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>005/19</td> <td>8/02/2019</td> <td>279,4 mL</td> <td></td> <td>679,3 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>005/19</td> <td>8/03/2019</td> <td>371,4 mL</td> <td></td> <td>607,9 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>005/19</td> <td>27/04/2019</td> <td>294,0 mL</td> <td></td> <td>503,9 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>005/19</td> <td>3/05/19</td> <td>50,4 mL</td> <td></td> <td>52,4 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>010/19</td> <td>31/05/19</td> <td>22,8 mL</td> <td></td> <td>461,1 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> </tbody> </table>		Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador	005/19	8/02/2019	279,4 mL		679,3 mL	[Assinatura]	005/19	8/03/2019	371,4 mL		607,9 mL	[Assinatura]	005/19	27/04/2019	294,0 mL		503,9 mL	[Assinatura]	005/19	3/05/19	50,4 mL		52,4 mL	[Assinatura]	010/19	31/05/19	22,8 mL		461,1 mL	[Assinatura]	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento Manipulado (Lote nº)</th> <th>Data</th> <th>Quantidade Utilizada</th> <th>Quebras</th> <th>Quantidade em armazém</th> <th>Operador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>005/19</td> <td>5/02/2019</td> <td>2,60g</td> <td></td> <td>49,40g</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>005/19</td> <td>3/05/19</td> <td>0,62g</td> <td></td> <td>36,68g</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>010/19</td> <td>31/05/19</td> <td>0,16g</td> <td></td> <td>0,82g</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> </tbody> </table>		Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador	005/19	5/02/2019	2,60g		49,40g	[Assinatura]	005/19	3/05/19	0,62g		36,68g	[Assinatura]	010/19	31/05/19	0,16g		0,82g	[Assinatura]	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento Manipulado (Lote nº)</th> <th>Data</th> <th>Quantidade Utilizada</th> <th>Quebras</th> <th>Quantidade em armazém</th> <th>Operador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>002/18</td> <td>26/05/18</td> <td>0,6 mL</td> <td></td> <td>2,72 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>003/18</td> <td>09/06/18</td> <td>0,2 mL</td> <td></td> <td>4,60 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>008/18</td> <td>03/08/18</td> <td>0,6 mL</td> <td></td> <td>4,60 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>001/19</td> <td>24/02/19</td> <td>0,2 mL</td> <td></td> <td>3,40 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>002/18</td> <td>06/03/18</td> <td>0,00 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>009/18</td> <td>01/04/18</td> <td>0,20 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>001/18</td> <td>12/11/18</td> <td>0,4 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>002/18</td> <td>11/02/18</td> <td>0,4 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>001/18</td> <td>15/11/18</td> <td>0,2 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>004/19</td> <td>8/04/19</td> <td>0,8 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>005/19</td> <td>9/05/19</td> <td>0,6 mL</td> <td></td> <td>0,00 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>002/19</td> <td>5/03/2019</td> <td>0,600L</td> <td></td> <td>14,000L</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>003/19</td> <td>3/03/2019</td> <td>0,6 mL</td> <td></td> <td>16,4 mL</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> <tr> <td>010/19</td> <td>29/05/2019</td> <td>0,400L</td> <td></td> <td>0,400L</td> <td>[Assinatura]</td> </tr> </tbody> </table>		Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador	002/18	26/05/18	0,6 mL		2,72 mL	[Assinatura]	003/18	09/06/18	0,2 mL		4,60 mL	[Assinatura]	008/18	03/08/18	0,6 mL		4,60 mL	[Assinatura]	001/19	24/02/19	0,2 mL		3,40 mL	[Assinatura]	002/18	06/03/18	0,00 mL		0,00 mL	[Assinatura]	009/18	01/04/18	0,20 mL		0,00 mL	[Assinatura]	001/18	12/11/18	0,4 mL		0,00 mL	[Assinatura]	002/18	11/02/18	0,4 mL		0,00 mL	[Assinatura]	001/18	15/11/18	0,2 mL		0,00 mL	[Assinatura]	004/19	8/04/19	0,8 mL		0,00 mL	[Assinatura]	005/19	9/05/19	0,6 mL		0,00 mL	[Assinatura]	002/19	5/03/2019	0,600L		14,000L	[Assinatura]	003/19	3/03/2019	0,6 mL		16,4 mL	[Assinatura]	010/19	29/05/2019	0,400L		0,400L	[Assinatura]
Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador																																																																																																																																																						
005/19	8/02/2019	279,4 mL		679,3 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
005/19	8/03/2019	371,4 mL		607,9 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
005/19	27/04/2019	294,0 mL		503,9 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
005/19	3/05/19	50,4 mL		52,4 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
010/19	31/05/19	22,8 mL		461,1 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador																																																																																																																																																						
005/19	5/02/2019	2,60g		49,40g	[Assinatura]																																																																																																																																																						
005/19	3/05/19	0,62g		36,68g	[Assinatura]																																																																																																																																																						
010/19	31/05/19	0,16g		0,82g	[Assinatura]																																																																																																																																																						
Medicamento Manipulado (Lote nº)	Data	Quantidade Utilizada	Quebras	Quantidade em armazém	Operador																																																																																																																																																						
002/18	26/05/18	0,6 mL		2,72 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
003/18	09/06/18	0,2 mL		4,60 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
008/18	03/08/18	0,6 mL		4,60 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
001/19	24/02/19	0,2 mL		3,40 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
002/18	06/03/18	0,00 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
009/18	01/04/18	0,20 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
001/18	12/11/18	0,4 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
002/18	11/02/18	0,4 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
001/18	15/11/18	0,2 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
004/19	8/04/19	0,8 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
005/19	9/05/19	0,6 mL		0,00 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
002/19	5/03/2019	0,600L		14,000L	[Assinatura]																																																																																																																																																						
003/19	3/03/2019	0,6 mL		16,4 mL	[Assinatura]																																																																																																																																																						
010/19	29/05/2019	0,400L		0,400L	[Assinatura]																																																																																																																																																						

**Figura 6 C** - Registo do movimento de matérias-primas. Neste caso, relativamente às substâncias usadas na preparação de uma suspensão oral de trimetoprim a 1%.

**Tabela I – Resumo das características da Farmácia Recardães.**

<b>Farmácia Recardães</b>	
Localização	Rua do Sobreiro, n.º255, Recardães - Águeda
Horário Laboral	Segunda-feira a sexta-feira: 8h30 – 20h00 Sábado: 9h00 – 19h00
Equipa técnica	3 Farmacêuticos
Direção técnica	Dr.ª Raquel Sofia Lobo Teles Tavares
Serviços prestados	Medição da pressão arterial Medição da glicémia Medição do colesterol total Medição dos triglicerídeos Medição do peso, altura e IMC Teste de gravidez Preparação da medicação Acompanhamento farmacoterapêutico Consulta de nutrição Consulta de audiologia Preparação de medicamentos manipulados Administração de vacinas e injetáveis
Farmácias do Grupo	Farmácia Alagoas Farmácia do Bairro Farmácia Cruz Farmácia Soure Farmácia Loureiro Farmácia Lima da Silva

*Klebsiella pneumoniae*,  
uma bactéria  
multirresistente  
emergente em hospitais  
portugueses

## Resumo

---

Até à introdução dos antibióticos, na década de 40, as infeções constituíam a principal causa de morbidade e mortalidade humana. Após a introdução dos antibióticos, verificou-se um aumento da esperança média de vida. Acontece que o uso excessivo e inadequado de antibióticos proporcionou a seleção e emergência de bactérias resistentes e multirresistentes, surgindo assim, uma das maiores preocupações atuais a nível mundial: o aumento da resistência aos antimicrobianos. A resistência aos antimicrobianos põe em causa a saúde pública, o sucesso de muitas intervenções médicas e limita as opções terapêuticas no tratamento de doenças infecciosas, tendo, inevitavelmente, um impacto negativo no tratamento das infeções nosocomiais. Estas infeções acarretam um encargo financeiro crescente e períodos de hospitalização superiores. As enterobactérias resistentes aos carbapenems, onde podemos incluir *Klebsiella pneumoniae*, constituem uma das ameaças mais urgentes. *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria oportunista responsável tanto por infeções na comunidade como no meio hospitalar. A infeção do trato urinário é a infeção nosocomial mais comum e a maioria destas infeções está associada ao uso de cateteres urinários. A resistência em *Klebsiella pneumoniae* encontra-se atualmente disseminada por todo o mundo devido, essencialmente, à transferência horizontal de genes e são vários os relatos em Portugal, nomeadamente em unidades de cuidados de saúde. Contudo, parte das infeções adquiridas em meio hospitalar, principalmente as infeções associadas ao uso de cateteres e ventiladores, podem ser evitadas através da adoção de medidas como a higienização das mãos – a medida mais simples, económica e eficaz. Apesar da adesão dos diferentes profissionais de saúde a esta medida de controlo e prevenção de infeções ser baixa, há um aumento do cumprimento das boas práticas relativas à lavagem e desinfeção de mãos.

**Palavras-chave:** Antibióticos, resistência aos antibióticos, multirresistência, infeção nosocomial, infeção do trato urinário, *Klebsiella pneumoniae*, bactéria emergente, transferência horizontal de genes, Portugal, higienização das mãos.

## Abstract

---

Until the introduction of antibiotics in the 1940s, infections were the main cause of human morbidity and mortality. After the introduction of antibiotics, there was an increase in the average life expectancy. However, the excessive and inappropriate use of antibiotics has led to the selection and emergence of resistant and multiresistant bacteria, thus emerging as one of the most important worldwide concerns: increasing antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance calls into question public health, the success of many medical interventions and limits therapeutic options in the treatment of infectious diseases, and inevitably has a negative impact on the treatment of nosocomial infections. These infections result in an increased financial burden and longer hospital stays. Enterobacteria resistant to carbapenems, where we can include *Klebsiella pneumoniae*, are one of the most urgent threats. *Klebsiella pneumoniae* is an opportunistic bacteria responsible for both infections in the community and in the hospital environment. Urinary tract infection is the most common nosocomial infection and most of these infections are associated with the use of urinary catheters. Resistance in *Klebsiella pneumoniae* is currently widespread throughout the world due mainly to the horizontal transfer of genes and there are several reports in Portugal, namely in health care units. However, some of the infections acquired in the hospital environment, especially the infections associated with the use of catheters and ventilators, can be avoided by adopting measures such as hand hygiene - the simplest, most economical and effective measure. Although the adherence by the different health professionals to this measure of control and prevention of infections is low, there is an increase in compliance with good practices regarding hand washing and disinfection.

**Keywords:** Antibiotics, antibiotic resistance, multiresistance, nosocomial infection, urinary tract infection, *Klebsiella pneumoniae*, emerging bacterium, horizontal gene transfer, Portugal, hand hygiene.

## Lista de Abreviaturas

---

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CDC – Centros de Controlo e Prevenção de Doenças

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

ESBLs –  $\beta$ -lactamases de espectro alargado

ITU – Infecção do trato urinário

ITUACs – Infecções urinárias associadas a cateteres

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

KPRC – *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenems

*mcr* – Genes móveis de resistência à colistina

MDR – Multidrug resistant

PCR – Reações em cadeia de polimerase

PDR – Pandrug resistente

PPCIRA – Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos

XDR – Extremely drug resistant



## Lista de Gráficos

---

Gráfico I – Distribuição ecológica de diferentes espécies bacterianas, incluindo <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	63
Gráfico II – Quantificação da aquisição de genes de multirresistência aos antimicrobianos (a) e plasmídeos (b) em bactérias <i>ESKAPE</i> de gram-negativo e em <i>E. coli</i> .....	72
Gráfico III – Dados europeus sobre as taxas de não suscetibilidade aos antibióticos em <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> em (A) cefalosporinas de terceira geração, (B) aminoglicosídeos, (C) fluoroquinolonas e (D) carbapenems.....	73
Gráfico IV – Consumo de antimicrobianos em ambulatório entre 2013 e 2017, por subgrupo farmacológico.....	76
Gráfico V – Consumo de antimicrobianos em meio hospitalar entre 2013 e 2017, por subgrupo farmacológico.....	76
Gráfico VI – Evolução da percentagem de isolados invasivos com suscetibilidade diminuída aos carbapenems em <i>Klebsiella pneumoniae</i> , entre 2014 e 2017.....	77
Gráfico VII – Suscetibilidade de 41 isolados clínicos aos diferentes antibióticos.....	78
Gráfico VIII – $\beta$ -Lactamases associadas à KPC-3 nos 41 isolados clínicos.....	78
Gráfico IX – Percentagem global do cumprimento das boas práticas relativas à higienização das mãos em Portugal.....	83
Gráfico X – Evolução do cumprimento das boas práticas relativas à higienização das mãos em Portugal, nos diferentes momentos.....	83
Gráfico XI – Percentagem de cumprimento das boas práticas relativas ao uso de luvas em Portugal.....	84

## Lista de Figuras

---

Figura 1 – Cronologia do desenvolvimento de resistências após a comercialização dos vários antibióticos.....	59
Figura 2 – Principais alvos dos antibióticos.....	66
Figura 3 – Principais mecanismos de resistência aos antibióticos.....	68
Figura 4 – Transferência de genes de resistência e plasmídeos em <i>Klebsiella pneumoniae</i> , entre os humanos, os animais e o meio ambiente.....	72
Figura 5 – Estrutura química dos antibióticos $\beta$ -lactâmicos, nomeadamente, penicilinas, cefalosporinas e carbapenems.....	74
Figura 6 – Cronologia do aparecimento de resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	74
Figura 7 – Desenvolvimento e disseminação da resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	75
Figura 8 – Vias de transmissão da <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	75

## Lista de Tabelas

---

Tabela I – Classificação das diferentes ameaças à saúde pública segundo o CDC.....	62
Tabela II – Resultados das diferentes reações bioquímicas consoante os diferentes bacilos entéricos de gram-negativo.....	64
Tabela III – Evolução da percentagem de isolados resistentes de <i>Klebsiella pneumoniae</i> relativamente a algumas classes de antibióticos entre 2014 e 2017.....	77
Tabela IV – 35 isolados clínicos produtores de carbapenemases, recolhidos entre abril de 2006 e fevereiro de 2013 no Hospital da Universidade de Coimbra.....	82

## Capítulo I - Introdução

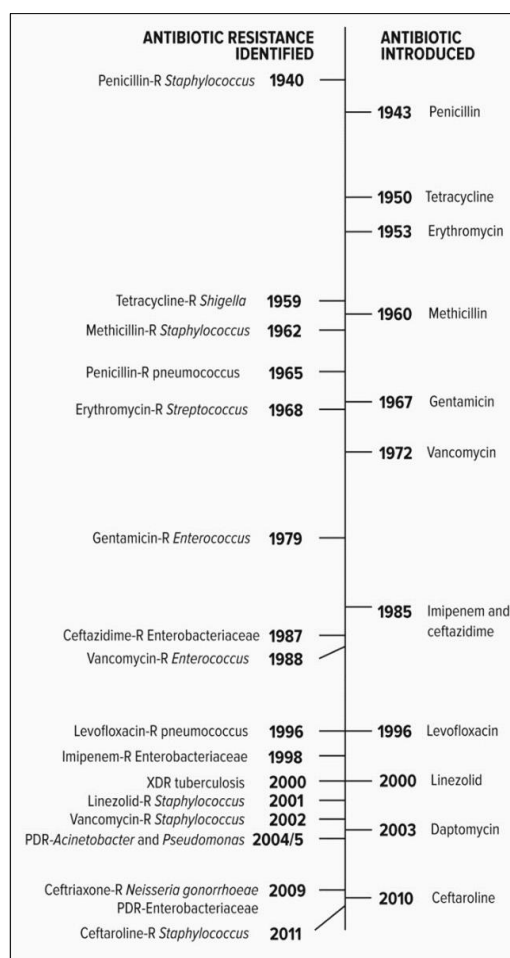
As bactérias constituem os seres vivos mais antigos na natureza, sendo constituídas por uma única célula, sem núcleo. Reproduzem-se por divisão binária e multiplicam-se muito rapidamente na presença de nutrientes, podendo uma única célula bacteriana originar, num período de 11 horas, 5 milhões de bactérias (Costa & Machado, 2017).

O nosso corpo é constituído por 10 vezes mais células microbianas do que células humanas (Zhu *et al.*, 2010) e, “de entre os muitos seres que integram o mundo microbiano, as bactérias ocupam, sem dúvida, um lugar de destaque, quer pelo seu elevado número e diversidade de metabolismo, quer também pela enorme versatilidade da sua interação com o Homem e com outros seres vivos” (Ferreira & Sousa, 2010).

### I.1. Antibióticos – Contextualização

No início do século XX, as infeções eram a principal causa de morte em todo o mundo (Bockstael & Aerschot, 2009). A descoberta dos antibióticos foi um marco importantíssimo

na história da medicina, tendo contribuído para o controlo de doenças infecciosas que, até então, eram as principais causas de morbilidade e mortalidade humanas (Aminov, 2010). Contribuiu também para a realização de procedimentos médicos de maior risco como os transplantes de órgãos, a quimioterapia e cirurgias invasivas (Wright, 2010). Este marco iniciou-se com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 (Ventola, 2015). Só mais tarde, na década de 1940, a penicilina foi prescrita e utilizada com sucesso no controlo de infeções bacterianas em soldados da Segunda Guerra Mundial. No entanto, o sucesso perdurou por pouco tempo devido ao aparecimento da resistência à penicilina. Em resposta a esta ameaça, novos antibióticos foram descobertos e desenvolvidos. Contudo, resistências a estes novos antibióticos foram surgindo (Aslam *et al.*, 2018; Ventola, 2015). A Figura I ilustra, paralelamente, a cronologia da introdução de novos antibióticos e o desenvolvimento de resistências (Ventola, 2015).



**Figura I – Cronologia do desenvolvimento de resistências após a comercialização dos vários antibióticos (Adaptado de Ventola, 2015).**

A descoberta de novas classes de antibióticos teve o seu auge entre as décadas de 1950 e 1970, período durante o qual os antibióticos eram vistos como “*balas mágicas*” que seletivamente atingiam os microrganismos responsáveis pelas doenças, sem afetar o hospedeiro (Zaman *et al.*, 2017). Após os anos 80 verificou-se um declínio na introdução de novos antibióticos por parte da indústria farmacêutica e, em 2015, as infecções bacterianas tornaram-se de novo uma ameaça (Ventola, 2015).

## **1.2. O problema da resistência a nível mundial**

A resistência antimicrobiana apresenta-se como uma ameaça à prevenção e ao tratamento eficaz das mais diversas infeções, sejam elas causadas por bactérias, vírus, parasitas ou fungos, tornando-se assim, um problema e uma preocupação a nível mundial (WHO, 2018).

Ainda antes do uso dos antibióticos, a resistência a estes já tinha sido documentada (Zaman *et al.*, 2017) – algumas observações sugeriam que as bactérias eram capazes de degradar enzimaticamente a penicilina, ainda antes desta ser usada extensivamente no combate às infeções (Aminov, 2010).

A resistência antimicrobiana ocorre naturalmente ao longo do tempo, como resultado de alterações genéticas, surgindo, portanto, quando os microrganismos sofrem modificações pós-exposição a agentes antimicrobianos (WHO, 2018). Contudo, o uso excessivo e incorreto dos antimicrobianos contribui para o aumento acentuado deste problema (Ventola, 2015; WHO, 2018). Em determinados países, onde os antibióticos não estão regulamentados, estes podem ser obtidos sem prescrição médica, promovendo o seu uso excessivo. Além disso, através das compras *online*, os antibióticos tornam-se também facilmente acessíveis nos países onde a dispensa destes medicamentos está regulamentada (Ventola, 2015). O uso de antibióticos em infeções de origem viral - constipações e gripes; como profilaxia e promotores de crescimento em animais, constituem exemplos do uso indevido destes medicamentos (WHO, 2018). Estudos mostram que 30% a 50% das prescrições à base de antibióticos são incorretas, contemplando uma escolha errada do agente, da duração ou indicação do tratamento (Ventola, 2015). Quando isto acontece, os medicamentos tornam-se ineficazes (WHO, 2018). Este resultado faz-se acompanhar por uma maior duração da doença, o que requer exames adicionais e a utilização de medicamentos mais dispendiosos, aumentando assim, os custos ao nível dos cuidados de saúde (WHO, 2018). Por outro lado, a ineficácia destas terapêuticas contribui para um maior risco de disseminação, comprometendo ainda, o sucesso cirúrgico e quimioterapêutico (WHO, 2018).

Outras possíveis explicações incluem a falta de saneamento e higiene, a libertação de antibióticos não metabolizados e/ou os seus metabolitos no meio ambiente através das fezes, o maior número de viagens internacionais realizadas (Aslam *et al.*, 2018) e, ainda, a expansão global do comércio (Tanwar *et al.*, 2014). Nas últimas décadas, a migração da população, bem como bens, contribuiu para a evolução e para a disseminação de genes de resistência aos antibióticos, podendo a multirresistência ser vista como um produto da globalização (Hawkey, 2015).

Existe de facto uma correlação entre o número de infeções resistentes e o consumo de agentes antibacterianos (Zaman *et al.*, 2017).

Paralelamente a esta crise, muitas indústrias farmacêuticas abandonaram o desenvolvimento de novos antibióticos. Os obstáculos que se impõem tanto a nível económico como regulamentar, os preços relativamente baixos dos antibióticos, os curtos períodos de utilização destes e, o facto de, na maioria das vezes, resolverem por si só a patologia, constituem os motivos que tornaram o desenvolvimento de antibióticos, um investimento economicamente pouco atrativo. Adicionalmente, para salvaguardar o aparecimento de resistências, os novos antibióticos são vistos como uma reserva, sendo apenas prescritos em último recurso para as situações mais graves (Ventola, 2015).

Devido à pressão seletiva, quer por parte do meio ambiente, quer devido ao uso contínuo de antibióticos, as bactérias sofrem alterações no seu genoma, tornando-se resistentes e, esta resistência pode-se fazer sentir para qualquer antibiótico (Kolár *et al.*, 2001).

Assim, a resistência antimicrobiana, nomeadamente, a resistência aos antibióticos é, atualmente, uma das maiores ameaças à saúde, agravada pelo surgimento de novos mecanismos de resistência por todo o mundo (WHO, 2018). Afeta não só a saúde humana, mas também a saúde animal e ambiental, como consequência do aparecimento, disseminação e persistência das chamadas bactérias multirresistentes (Aslam *et al.*, 2018).

### **1.3. Bactérias multirresistentes**

De forma a uniformizar a terminologia associada aos padrões de resistência bacteriana, o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), juntamente com os Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), definiram exatamente os conceitos de multirresistente (MDR – *multidrug-resistant*), extensivamente resistente (XDR – *extensively drug-resistant*) e pan-resistente (PDR – *pandrug-resistant*) (Basak, 2016). De acordo com as definições atribuídas, uma bactéria MDR será uma bactéria não suscetível a pelo menos um agente em três ou mais classes de antibióticos enquanto que uma bactéria XDR, será uma

bactéria não suscetível a pelo menos um agente em todas as classes de antibióticos, contudo suscetível a uma ou duas classes. Já uma bactéria PDR, será aquela que não é suscetível a um único agente de todas as classes de antibióticos (Basak, 2016).

Quanto às bactérias MDR, também conhecidas por “superbactérias” (Zaman *et al.*, 2017), são bactérias que devido a diversas mutações se tornaram resistentes a várias classes de antibióticos, limitando assim, as opções terapêuticas para o seu tratamento (Davies & Davies, 2010). Consequentemente, estão associadas a maiores taxas de morbidade e mortalidade, assim como, a maiores períodos de internamento a nível hospitalar e, portanto, a maiores despesas de saúde (Aslam *et al.*, 2018). Estima-se que pelo menos 25 000 pessoas morram anualmente na União Europeia como resultado de infeções por estas bactérias (EMA, 2019). Para agravar, as bactérias MDR são ubíquas na biosfera (Davies & Davies, 2010) e algumas estirpes bacterianas MDR aperfeiçoaram a sua capacidade de transmissão e aumentaram o seu grau de virulência (Aslam *et al.*, 2018). Assim, estas bactérias são capazes de resistir ao ataque por parte dos agentes antibacterianos, conduzindo à ineficácia terapêutica e à persistência e disseminação de infeções (Tanwar *et al.*, 2014). As consequências poderão ser exacerbadas em situações de guerra, desastres naturais, fome, práticas hospitalares reduzidas ou mesmo inexistentes (Davies & Davies, 2010).

Há 6 anos atrás, os CDC publicaram um relatório no qual mencionavam as 18 maiores ameaças que punham em causa a saúde pública e a segurança dos cidadãos nos Estados Unidos, no que diz respeito à resistência aos antibióticos. Consoante o grau de preocupação e ameaça à saúde pública, o CDC agrupou as diferentes ameaças, incluindo fungos, em ameaças urgentes, sérias e preocupantes (Tabela I) (CDC, 2019). A incidência e a projeção da incidência para 10 anos, a capacidade de transmissão, o impacto clínico e

**Tabela I – Classificação das diferentes ameaças à saúde pública segundo o CDC (Adaptado de Ventola, 2015).**

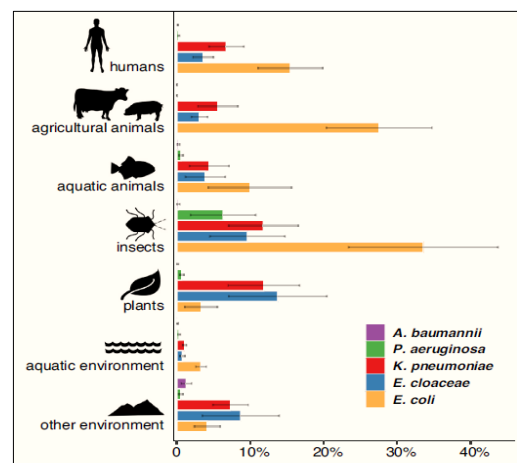
<b>Urgent threats</b>	<i>Clostridium difficile</i>
	Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
	Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Serious threats</b>	Multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i>
	Drug-resistant <i>Campylobacter</i>
	Fluconazole-resistant <i>Candida</i>
	Extended spectrum beta-lactamase-producing <i>Enterobacteriaceae</i>
	Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>
	Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Drug-resistant nontyphoidal <i>Salmonella</i>
	Drug-resistant <i>Salmonella Typhimurium</i>
	Drug-resistant <i>Shigella</i>
	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
	Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Drug-resistant tuberculosis	
<b>Concerning threats</b>	Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
	Erythromycin-resistant Group A <i>Streptococcus</i>
	Clindamycin-resistant Group B <i>Streptococcus</i>

e económico, a existência de antibióticos eficazes e os obstáculos à prevenção foram os critérios usados para a distribuição das diferentes ameaças pelas categorias já referidas (Ventola, 2015). À partida, no final deste ano sairá um novo relatório (CDC, 2019).

As bactérias gram-negativo, nomeadamente os bacilos gram-negativo, são particularmente uma preocupação na medida em que se estão a tornar resistentes a praticamente todas as opções terapêuticas disponíveis. A maioria das infeções e, as de maior gravidade, às quais estão associadas, ocorrem essencialmente em meio hospitalar e são frequentemente causadas por *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* (da qual se destaca *Klebsiella pneumoniae*) (Ventola, 2015).

#### 1.4. Família *Enterobacteriaceae*

A família *Enterobacteriaceae* representa um grupo vasto e heterogêneo de bacilos de gram-negativo, cujo habitat natural é o intestino dos animais e dos seres humanos. Esta família inclui muitos géneros, dos quais alguns causam ocasionalmente doença, como *Escherichia coli*, e outros, como *Salmonella enterica* e *Shigella* spp., que são frequentemente patogénicos para o Homem. Nesta família ainda podemos incluir o género *Klebsiella*, que se encontra entre os dez principais agentes patogénicos bacterianos causadores de infeções a nível hospitalar (Brooks et al., 2013). Apresentando carácter oportunista, o género *Klebsiella* infeta sobretudo indivíduos imunocomprometidos hospitalizados, com doenças graves associadas como a obstrução pulmonar crónica ou a diabetes *mellitus*. Estima-se que na Europa e nos Estados Unidos, este género está associado a 8% de todas as infeções nosocomiais de origem bacteriana (Podschun & Ullmann, 1998). As diferentes espécies de *Klebsiella* são ubíquas na natureza (Murphy & Clegg, 2012), podendo ser encontradas em plantas, animais e seres humanos (Martin & Bachman, 2018) (Gráfico 1).



**Gráfico 1** – Distribuição ecológica de diferentes espécies bacterianas, incluindo *Klebsiella pneumoniae* (Adaptado de Wyres & Holt, 2018).

#### 1.5. *Klebsiella pneumoniae*

No género *Klebsiella*, destaca-se a *Klebsiella pneumoniae*. Esta bactéria foi descrita pela primeira vez em 1882, por Carl Friedlander, como uma bactéria isolada dos pulmões de doentes que morreram de pneumonia (Martin & Bachman, 2018). Nesta altura ficou conhecida como o bacilo de Friedlander (Ashurst & Dawson, 2018) – o agente responsável pela pneumonia de Friedlander (adquirida na comunidade, particularmente em indivíduos imunocomprometidos) (Murphy & Clegg, 2012). Só mais tarde, em 1886, passou a ser designada por *Klebsiella* (Ashurst & Dawson, 2018).



Estamos perante uma bactéria de gram-negativo, encapsulada e sem mobilidade (Ashurst & Dawson, 2018), responsável por uma proporção significativa de infeções adquiridas tanto na comunidade como em ambiente hospitalar (Chung, 2016).

De forma a distinguir esta enterobactéria das restantes, vários testes bioquímicos podem ser realizados. Na Tabela II, podemos observar quais são esses testes e qual o resultado consoante a enterobactéria em questão (Brooks et al., 2013).

**Tabela II – Resultados das diferentes reações bioquímicas consoante os diferentes bacilos de gram-negativo entéricos (Adaptado de Brooks et al., 2013)**

	Indole Production	Methyl Red	Voges Proskauer	Simmons Citrate	Hydrogen Sulfide	Urea Hydrolysis	Phenylalanine Deaminase	Lysine Decarboxylase	Arginine Dihydrolase	Omnithine Decarboxylase	Motility (36°C)	Gelatin Hydrolysis (22°C)	d-Glucose, Acid	d-Glucose, Gas	Lactose Fermentation	Sucrose Fermentation	d-Mannitol Fermentation	Dulcitol Fermentation	Adonitol Fermentation	d-Sorbitol Fermentation	L-Arabinose Fermentation	Raffinose Fermentation	L-Rhamnose Fermentation	d-Xylose Fermentation	Melibiose Fermentation
<i>Citrobacter freundii</i>	5	100	0	95	80	70	0	0	65	20	95	0	100	95	50	30	99	55	0	98	100	30	999	99	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	5	98	95	0	2	0	98	0	98	97	0	100	100	95	100	100	5	98	100	100	96	99	100	99
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	5	100	100	0	65	0	0	97	96	95	0	100	100	93	97	100	15	25	95	100	92	100	100	90
<i>Escherichia coli</i>	98	99	0	1	1	1	0	90	17	65	95	0	100	95	95	50	98	60	5	94	99	50	80	95	75
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	10	98	98	0	95	0	98	0	0	0	0	100	97	98	99	99	30	90	99	99	99	99	99	99
<i>Klebsiella oxytoca</i>	99	20	95	95	0	90	1	99	0	0	0	0	100	97	10	100	99	55	99	99	98	100	100	100	99
<i>Morganella morganii</i>	98	97	0	0	5	98	95	0	0	98	95	0	100	90	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	97	50	65	98	98	98	0	0	99	95	90	100	96	2	15	0	0	0	0	0	1	1	98	0
<i>Salmonella choleraesuis</i>	0	100	0	25	50	0	0	95	55	100	95	0	100	95	0	0	98	5	0	90	0	1	100	98	45
<i>Salmonella typhi</i>	0	100	0	0	97	0	0	98	3	0	97	0	100	0	1	0	100	0	0	99	2	0	98	82	100
<i>Salmonella</i> , most serotypes	1	100	0	95	95	1	0	98	70	97	95	0	100	96	1	1	100	96	0	95	99	2	95	97	95
<i>Serratia marcescens</i>	1	20	98	98	0	15	0	99	0	99	97	90	100	55	2	99	99	0	40	99	0	2	0	7	0
<i>Shigella sonnei</i>	0	100	0	0	0	0	0	0	2	98	0	0	100	0	2	1	99	0	0	2	95	3	75	2	25
<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Shigella boydii</i>	50	100	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	100	2	0	0	99	2	0	30	60	50	5	2	50

*Klebsiella pneumoniae* apresenta como reservatório primário o ser humano (Ashurst & Dawson, 2018). Uma vez adquirida pelo homem, a bactéria coloniza as superfícies mucosas, nomeadamente, as mucosas do trato gastrointestinal e da nasofaringe. Poderá ser encontrada na superfície da pele, contudo de forma transitória (Martin & Bachman, 2018).

Em termos percentuais, 1% a 6% dos indivíduos estão colonizados na nasofaringe enquanto que 5% a 38% dos indivíduos possuem esta espécie nas fezes. Valores mais elevados foram relatados em indivíduos de etnias chinesas, em alcoólicos crónicos e em pacientes hospitalizados (Ashurst & Dawson, 2018). No caso dos indivíduos hospitalizados, os valores são bastante mais elevados e estão diretamente relacionados com o tempo de internamento. Estamos perante valores de colonização de 19% na nasofaringe (Podschn & Ullmann, 1998) e 77% nas fezes, o que parece estar relacionado com o uso de antibióticos a nível hospitalar (Ashurst & Dawson, 2018). Ainda nestes indivíduos, a bactéria foi encontrada nas mãos, numa percentagem de 42% (Podschn & Ullmann, 1998).

## **1.6. Objetivo da monografia**

*Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria multirresistente emergente a nível mundial e, portanto, deve ser encarada como uma ameaça que deve ser combatida o mais rápido possível e com todos os meios possíveis. Portugal não é exceção, havendo relatos de surtos desta bactéria em hospitais portugueses. Posto isto, esta monografia tem por objetivo dar um contexto desta bactéria em Portugal, referenciando alguns casos e quais as medidas que são tomadas para combater a sua disseminação e que medidas ainda poderão ser tomadas.

## **Capítulo 2 – Resistência aos antibióticos**

---

### **2.1. Definição e classificação dos antibióticos**

Apesar dos antibióticos constituírem um dos medicamentos de maior sucesso no âmbito da medicina, a sua eficácia encontra-se atualmente comprometida como resultado do aparecimento de microrganismos resistentes a estes fármacos (Lin *et al.*, 2015).

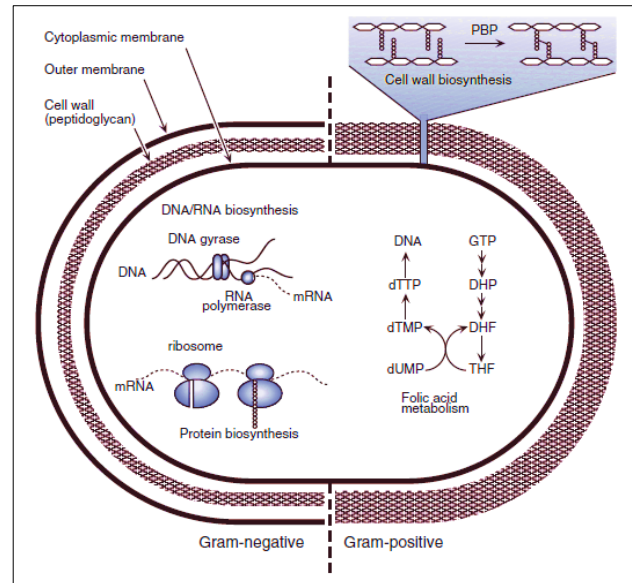
Os antibióticos, também conhecidos por antibacterianos, são moléculas químicas (Yoneyama & Katsumata, 2006), naturais ou sintéticas (Sousa & Peixe, 2010), usadas tanto no tratamento de infeções de origem bacteriana como na sua profilaxia (Zhu *et al.*, 2019). Tendo em conta o efeito dos antibióticos nas células bacterianas, podemos ter antibióticos com efeito bacteriostático, que suprimem o crescimento bacteriano ou, antibióticos com efeito bactericida, que induzem a morte das bactérias (Yoneyama & Katsumata, 2006; Bernatová *et al.*, 2013). Estes fármacos podem interferir tanto nos processos bacterianos como na própria estrutura bacteriana (Yoneyama & Katsumata, 2006).

Por norma, os antibióticos são agrupados consoante o seu mecanismo de ação, podendo também ser classificados de acordo com a sua estrutura química (Becker, 2013). São inúmeros os antibióticos usados na prática clínica, contudo, o seu efeito é limitado a um pequeno número de alvos (Yoneyama & Katsumata, 2006).

Atendendo aos diferentes alvos, podemos ter antibióticos com diferentes mecanismos de ação (Figura 2), nomeadamente: 1) antibióticos antiparietais, que afetam a integridade da parede celular ao atuar nas diferentes fases da síntese do peptidoglicano, com consequente lise celular (efeito bactericida) (Sousa & Peixe, 2010).

Como exemplos temos os glicopeptídeos e os  $\beta$ -lactâmicos (Bockstael & Aerschot, 2009); 2) antibióticos antimembranares, como é o caso das polimixinas, que alteram a permeabilidade da membrana celular (Sousa & Peixe, 2010) das bactérias de gram-negativo ou positivo e da membrana externa das bactérias de gram-negativo.

Ao se ligam aos fosfolípidos presentes nestas membranas, estas perdem a sua integridade devido à perda do conteúdo citoplasmático, culminando na morte da célula bacteriana (Bockstael & Aerschot, 2009); 3) antibióticos inibidores da síntese proteica, que atuam ao nível dos ribossomas bacterianos (Sousa & Peixe, 2010), uma vez que estes catalisam a biossíntese proteica. O ribossoma bacteriano 70S é composto por duas subunidades e os antibióticos podem atuar tanto na subunidade 30S (como os aminoglicosídeos ou as tetraciclina) como



**Figura 2** – Principais alvos dos antibióticos (Adaptado de Yoneyama & Katsumata, 2006).

na subunidade 50S (como o cloranfenicol, os macrólidos, lincosamidas, estreptograminas e oxazolidonas) (Bockstael & Aerschot, 2009); 4) antibióticos inibidores da síntese dos ácidos nucleicos, como as fluoroquinolonas (Dowling *et al.*, 2017), que atuam nas topoisomerasas, enzimas envolvidas na replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) (Yoneyama & Katsumata, 2006); 5) antibióticos inibidores do metabolismo ácido fólico, como o trimetoprim e as sulfonamidas (Dowling *et al.*, 2017), que atuam em fases distintas, ao inibir diferentes enzimas (Bockstael & Aerschot, 2009).

Por norma, os antibióticos visam alvos diferentes ou inexistentes nas células eucariotas humanas, pelo que podemos considerar estes fármacos relativamente seguros (Wright, 2010). Contudo, nem sempre isto acontece e, por isso, nem sempre as células humanas estão livres de efeitos tóxicos. O ideal seria que estes mecanismos afetassem apenas as células bacterianas (Becker, 2013).

Com o intuito de sobreviver, qualquer ser vivo tenta-se adaptar às condições do meio ambiente que o rodeia, ajustando-se, por exemplo, às condições climáticas, à quantidade de alimento, água e oxigénio disponíveis e à presença de agentes nocivos. As bactérias não são exceção e, obrigadas a se adaptarem às condições que as rodeiam, tornaram-se resistentes e, em muitos casos, multirresistentes, como consequência do desenvolvimento de vários mecanismos de resistência à grande maioria dos antimicrobianos, tornando as terapêuticas com estes fármacos ineficazes (Alanis, 2005).

## 2.2. Mecanismos de resistência aos antibióticos

Entende-se por resistência, a capacidade que as bactérias possuem em defender-se da ação bacteriostática ou bactericida de um ou mais antibióticos, que surge como resposta ao uso e à presença destes agentes no meio ambiente. Assim, a resistência pode ser vista como um fenómeno ecológico (Costa & Machado, 2017).

A ocorrência deste fenómeno pressupõe alterações ao nível do material genético bacteriano, seja por introdução de ADN proveniente de outra bactéria ou através de mutações no próprio ADN. As bactérias são os únicos seres vivos capazes de trocar material genético e esta troca pode ocorrer entre diferentes espécies bacterianas (Costa & Machado, 2017).

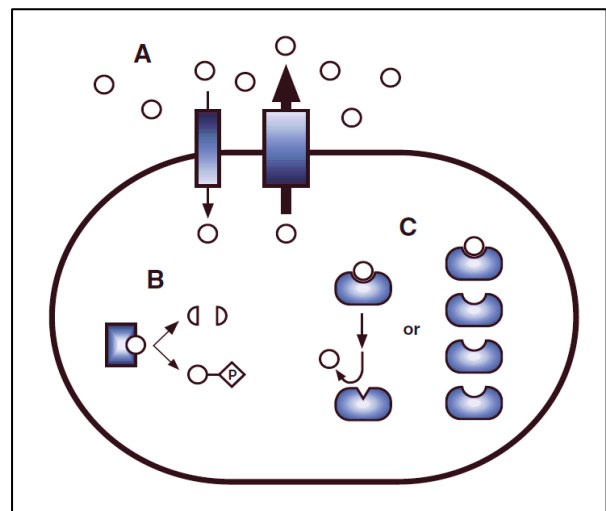
A resistência a múltiplos fármacos pode ser primária, clínica (Tanwar *et al.*, 2014), intrínseca ou adquirida (Bockstael & Aerschot, 2009; Costa & Machado, 2017). Quando um organismo é naturalmente resistente a um dado fármaco sem nunca ter entrado em contacto com o mesmo, estamos perante uma situação de resistência primária. A resistência clínica pressupõe que as bactérias são inibidas apenas com concentrações superiores à dosagem normal e segura, associada a uma elevada probabilidade de insucesso terapêutico ou reinfeção, quando o sistema imunitário do indivíduo se encontra comprometido (Tanwar *et al.*, 2014).

As bactérias podem ser intrinsecamente resistentes, o que significa que a resistência está relacionada com as características fenotípicas e que determinada estirpe bacteriana não é sensível à ação de um antibiótico específico. Este fenótipo é transmitido de geração em geração (Costa & Machado, 2017) e acontece, por exemplo, quando um antibiótico cujo alvo seja a parede celular é utilizado em bactérias que não possuem esta estrutura. Por exemplo, um antibiótico que afeta o mecanismo de construção de parede da bactéria, como a penicilina, não pode afetar as bactérias que não têm parede celular (Habboush & Guzman, 2018).

Quando a resistência surge após a exposição a determinado fármaco, estamos perante um caso de resistência adquirida (Tanwar *et al.*, 2014) e esta é o principal mecanismo de resistência e surge como consequência de alterações no genoma bacteriano, subjacente a uma transferência de genes de resistência via vertical ou, mais frequentemente, via horizontal (Bockstael & Aerschot, 2009). Enquanto que a transferência vertical de genes consiste numa mutação espontânea no genoma bacteriano, a transferência horizontal implica a introdução de material genético numa bactéria, proveniente de uma bactéria resistente. Relativamente à transferência horizontal de genes, esta envolve elementos genéticos móveis, como seja, plasmídeos, tranposons e bacteriófagos. Pode ocorrer através de processos de conjugação, transformação, transdução e transposição (Costa & Machado, 2017).

Tanto a resistência intrínseca como a adquirida são irreversíveis e independentes do meio ambiente (Costa & Machado, 2017).

As bactérias são capazes de se adaptar a condições ambientais desfavoráveis (Bockstael & Aerschot, 2009) e são vários os mecanismos pelos quais evitam a ação dos antibióticos (Costa & Machado, 2017). A prevenção da acumulação intracelular dos antibióticos, a inativação destes e a modificação do alvo, constituem os principais mecanismos de resistência aos antibióticos (Figura 3) (Cag et al., 2016).



**Figura 3** – Principais mecanismos de resistência aos antibióticos. A – Prevenção da acumulação dos antibióticos pela diminuição da sua captação ou aumento do seu efluxo. B – Inativação do antibiótico por hidrólise ou modificação, neste caso, por fosforilação. C – Alteração do alvo de forma a reduzir a afinidade para o antibiótico ou sobreexpressão do alvo (Adaptado de Yoneyama & Katsumata, 2006).

A diminuição da acumulação dos antibióticos no local alvo, pode ser conseguida através da diminuição da sua captação ou aumento do seu transporte para fora da célula bacteriana (processo este, designado por efluxo) (Bockstael & Aerschot, 2009). Estes dois processos podem ocorrer simultaneamente (Cag et al., 2016). Antibióticos de maiores dimensões, não conseguem simplesmente entrar na bactéria, pelo que não têm atividade (Bockstael & Aerschot, 2009). No caso particular das bactérias gram-negativo, a redução da permeabilidade da membrana externa, dependente da existência de porinas (Costa & Machado, 2017) e a diminuição do número destas origina um influxo menor do fármaco (Bockstael & Aerschot, 2009). O aumento do efluxo, através da sobre expressão das bombas de efluxo, possibilita que o antibiótico não atinja o seu alvo. Isto porque, à medida que o fármaco vai entrando na célula bacteriana, as bombas de efluxo transportam-no para fora da célula (Bockstael & Aerschot, 2009). Este mecanismo é considerado primário na resistência a múltiplos fármacos, principalmente em bactérias de gram-negativo (Cag et al., 2016) e, o mecanismo mais relevante nos antibióticos  $\beta$ -Lactâmicos (Costa & Machado, 2017).

A inativação enzimática dos antibióticos é o mecanismo mais preponderante em antibióticos de origem natural, não existindo registo de enzimas capazes de inativar antibióticos de origem sintética (Bockstael & Aerschot, 2009). Este mecanismo ocorre em bactérias cujos genes codificam enzimas capazes de provocar alterações estruturais nos antibióticos, inativando-os seletivamente (Costa & Machado, 2017). Os fármacos podem ser inativados por hidrólise, reações de oxidação ou redução e ainda, por transferência de grupos funcionais (Bockstael & Aerschot, 2009).

Como consequência de alterações no local alvo, a ação e a ligação dos antibióticos a este local fica comprometida (Bockstael & Aerschot, 2009), permitindo que as bactérias escapem aos efeitos nefastos destes fármacos (Cag et al., 2016).

## Capítulo 3 – *Klebsiella pneumoniae*

---

### 3.1. Infecções nosocomiais

Em todo o planeta, o setor hospitalar encontra-se ameaçado pela resistência aos antimicrobianos por parte das bactérias “ESKAPE” – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* – bactérias comensais ou ambientais, responsáveis pela maioria das infecções neste setor. Devido à aquisição de plasmídeos e elementos genéticos móveis, através da transferência horizontal de genes, estas bactérias acumulam genes de multirresistência, conferindo-lhes resistência a todos, ou quase todos, os antibióticos comercializados, dificultando o tratamento das infecções às quais estão associadas (Wyres & Holt, 2018).

Como já mencionado, *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria responsável tanto por infecções na comunidade como em ambiente hospitalar, incluindo uma proporção significativa de infecções do trato urinário (ITU) (Podschun & Ullmann, 1998; Brooks et al., 2013; Chung, 2016; Martin & Bachman, 2018) e do trato respiratório (Chung, 2016; Martin & Bachman, 2018), pneumonias (Brooks et al., 2013; Chung, 2016), septicemias (Podschun & Ullmann, 1998; Murphy & Clegg, 2012), bacteriêmias (Murphy & Clegg, 2012; Brooks et al., 2013; Chung, 2016; Martin & Bachman, 2018), abscessos hepáticos piogénicos (Chung, 2016), infecções de feridas e locais cirúrgicos em indivíduos com doenças debilitantes (Podschun & Ullmann, 1998; Murphy & Clegg, 2012; Chung, 2016).

As doenças às quais esta bactéria se encontra associada variam de região para região (Murphy & Clegg, 2012). Por exemplo, no continente Africano e Asiático, é uma causa de pneumonia grave em alcoólicos; em Taiwan e no sudeste da Ásia constitui a principal causa de abscesso hepático piogénico, particularmente em diabéticos. Ambos os casos, adquiridos na comunidade. Já na Europa e nos Estados Unidos, as infecções por *Klebsiella pneumoniae* são mais regularmente associadas a infecções nosocomiais, ou seja, infecções adquiridas em ambiente hospitalar (Chung, 2016).

As infecções adquiridas a nível hospitalar ou em outras unidades de saúde representam, além de um problema de saúde, um encargo financeiro crescente. Além disso, a incidência destas

infecções continua a aumentar, estando associada, em quase metade dos casos, ao uso de dispositivos médicos, como os cateteres (Murphy & Clegg, 2012).

Entende-se, por infecção nosocomial, qualquer infecção que surja durante o período de hospitalização e que, aquando a admissão do doente, não estava nem presente nem em período de incubação. Ainda dentro deste conceito, podemos incluir as infecções que os profissionais de saúde adquirem no local de trabalho, bem como as infecções detetas após a alta hospitalar dos doentes e que tenha tido o seu início ainda nas instalações hospitalares (DGS, 2002).

### **3.1.1. Infecção do trato urinário**

Atualmente a ITU é a infecção nosocomial mais frequente causada por *Klebsiella pneumoniae* (Chung, 2016). A nível hospitalar, mais de 75% das ITU estão relacionadas com o uso de cateteres urinários e 16% dos indivíduos internados são cateterizados com este tipo de cateteres (Zhu *et al.*, 2019). *Klebsiella pneumoniae* consegue sobreviver por longos períodos de tempo em superfícies inanimadas (Murphy & Clegg, 2012) e, 97% das ITU causadas por esta bactéria encontram-se associadas à inserção e manutenção de cateteres urinários de demora (Chung, 2016).

Em indivíduos diagnosticados com diabetes *mellitus*, as ITU são uma das principais doenças concomitantes e crê-se que a ITU por *Klebsiella spp.* seja 2 a 3 vezes mais comum em diabéticos, comparativamente a indivíduos sem a doença (Ronald, 2002).

Independentemente da qualidade dos cuidados de saúde, quase todos os indivíduos cateterizados por períodos superiores a um mês, desenvolvem infecções urinárias associadas a cateteres (ITUACs) (Murphy & Clegg, 2012). Isto porque a inserção de um cateter urinário, da uretra até à bexiga (Zhu *et al.*, 2019), cria uma porta de entrada para as bactérias (Murphy & Clegg, 2012). A adesão das bactérias, através da produção de fatores de adesão fimbriais, como as fímbrias do tipo 3 e, a formação de um biofilme na superfície do cateter, permitem que as bactérias escapem ao fluxo de urina e ao sistema imune do hospedeiro (Murphy & Clegg, 2012).

A maioria destas infecções são assintomáticas. Quando não o são, a substituição do cateter acaba por ser a única medida disponível visto que, muitas vezes, a antibioterapia não é eficaz nestas situações e nem uma opção, de forma a impedir a seleção de bactérias resistentes. Em indivíduos comprometidos, se as bactérias persistirem, poderão atingir a corrente sanguínea e originar doença sistémica (Murphy & Clegg, 2012).

Secundariamente a uma ITU em meio hospitalar, pode suceder-se, em 17% dos casos, uma bacteriemia em que 10% dos indivíduos não consegue sobreviver (Zhu *et al.*, 2019).

Como ao uso prolongado de cateteres urinários está inerente um elevado risco de ITU, é recomendado que, durante o período de internamento, o uso destes cateteres seja minimizado (Zhu *et al.*, 2019).

Tendo em vista o decréscimo de ITUACs, os cateteres urinários têm sido alvo de melhorias – por exemplo, revestimentos à base de prata, antibióticos, enzimas bactericidas, bacteriófagos, entre outros (Zhu *et al.*, 2019).

### **3.2. Transmissão da *Klebsiella pneumoniae* a nível hospitalar**

A aquisição da infeção por *Klebsiella* spp. pressupõe o contacto com este agente patogénico (CDC, 2018), como em qualquer outra infeção. Em contexto hospitalar e em outras unidades de cuidados de saúde, a transmissão pode ocorrer através do contacto pessoa-pessoa (por exemplo, através das mãos contaminadas dos profissionais de saúde ou outros (Podschun & Ullmann, 1998; CDC, 2018; Martin & Bachman, 2018) – *Klebsiella pneumoniae* foi detetada, a nível hospitalar, em 42% dos isolados bacterianos provenientes das mãos de diferentes indivíduos); superfícies e instrumentos contaminados (Martin & Bachman, 2018) e, mais raramente, através da contaminação do ambiente (CDC, 2018). A exposição dos doentes a esta bactéria ainda poderá ocorrer aliada à utilização de cateteres e ventiladores (CDC, 2018).

Graças à capacidade que *Klebsiella pneumoniae* tem em se disseminar rapidamente em meio hospitalar, tende a causar frequentemente surtos nosocomiais (Podschun & Ullmann, 1998).

### **3.3. Resistência em *Klebsiella pneumoniae***

Cerca de 100 000 toneladas de antibióticos são produzidas anualmente (Nikaido, 2009) e o uso excessivo e inadequado destes fármacos contribui para a pressão seletiva, levando ao aparecimento e à difusão de bactérias resistentes (Costa & Machado, 2017). Para agravar, algumas estirpes, se tornaram resistentes a praticamente todos os antibióticos comercializados (Nikaido, 2009), diminuindo assim, o leque de opções para o tratamento de infeções causadas por bactérias multirresistentes (Bassetti & Righi, 2015).

O genoma de *Klebsiella pneumoniae* é constituído por aproximadamente 2000 genes do core e cerca de 3500 genes acessórios, que variam entre as diferentes estirpes. O genoma acessório é central na resistência aos antibióticos (Martin & Bachman, 2018) e o facto de o conteúdo em guanina e citosina dos genes do core ser de 58% e, nos genes acessórios, poder variar

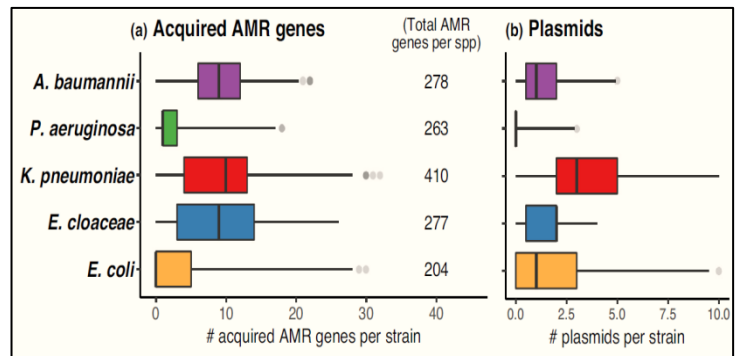


entre 20% até valores superiores a 70%, sugere que os genes acessórios poderão advir de doadores taxonomicamente diferentes (Wyres & Holt, 2018).

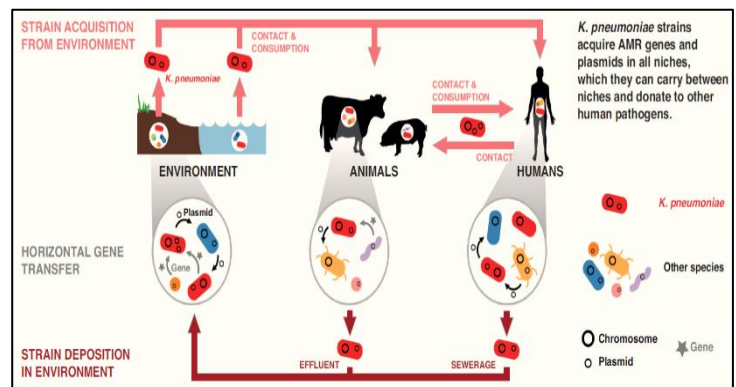
A multirresistência aos antibióticos observada em *Klebsiella pneumoniae* resulta, na maior parte das vezes, da transferência horizontal de genes de resistência e, ocasionalmente, por mutações ao nível do cromossoma. A aquisição de genes de resistência ocorre sobretudo por plasmídeos conjugativos, permitindo a disseminação destes entre os diferentes seres vivos e ambientes, tendo sido identificados mais de 400 genes de resistência em *Klebsiella pneumoniae* (Gráfico II) (Wyres & Holt, 2018).

As estirpes de *Klebsiella pneumoniae* podem ser encontradas tanto no homem como nos animais e no meio ambiente, podendo permutar entre estes. As estirpes ambientais chegam ao homem e aos animais através do contacto e/ ou consumo de água e alimentos contaminados.

Uma vez nos seres vivos, retornam ao ambiente através dos esgotos e efluentes. A troca de estirpes entre os humanos e os animais ocorre através do contacto entre estes ou através do consumo de animais. Além disso, os genes de resistência e os plasmídeos presentes em *Klebsiella pneumoniae* podem ser



**Gráfico II** – Quantificação da aquisição de genes de multirresistência aos antimicrobianos (a) e plasmídeos (b) em bactérias ESKAPE de gram-negativo e em *E. coli* (Adaptado de Wyres & Holt, 2018).



**Figura 4** – Transferência de genes de resistência e plasmídeos em *Klebsiella pneumoniae*, entre os humanos, os animais e o meio ambiente (Adaptado de Wyres & Holt, 2018).

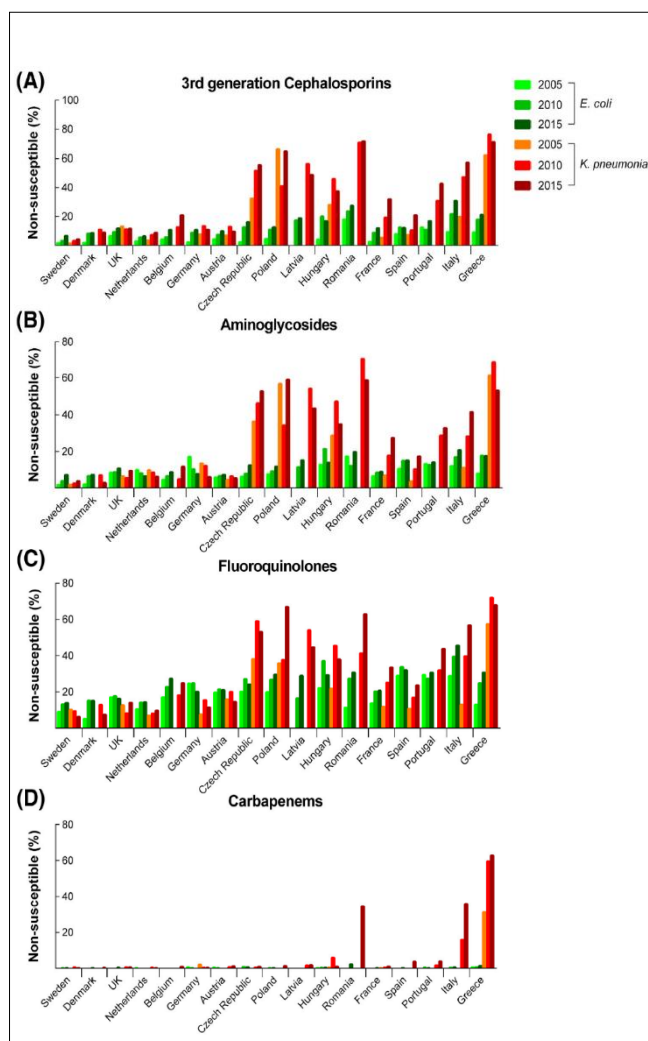
transferidos para outras espécies bacterianas e estas também podem transferir genes e plasmídeos para *Klebsiella pneumoniae* (Figura 4) (Wyres & Holt, 2018).

*Klebsiella pneumoniae* é uma das principais fontes de resistência aos antibióticos, sendo resistente às cefalosporinas de terceira geração, aos aminoglicosídeos, às fluoroquinolonas e

aos carbapenems, as quatro principais classes de antibióticos. Contudo, as taxas de resistência variam entre os diferentes países (Gráfico III), tendo vindo a aumentar ao longo dos últimos anos (Navon-Venezia *et al.*, 2017).

A emergência de bactérias gram-negativo resistentes aos carbapenems, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, constitui uma ameaça à saúde pública que tem vindo a ser reportada em todo o planeta (Lee *et al.*, 2016), uma vez que é responsável por aproximadamente 80% das infeções causadas por enterobactérias resistentes aos carbapenems (Martin & Bachman, 2018).

Enquanto que a resistência aos carbapenems em *Klebsiella pneumoniae* em 2005 era quase inexistente nos países europeus, em 2015, surgiu em vários países, tendo alcançado taxas de não suscetibilidade de 40% a 60%, nomeadamente na Grécia, Itália e Roménia (Navon-Venezia *et al.*, 2017).



**Gráfico III – Dados europeus sobre as taxas de não suscetibilidade aos antibióticos em *Escherichia coli* e em *Klebsiella pneumoniae* em (A) cefalosporinas de terceira geração, (B) aminoglicosídeos, (C) fluoroquinolonas e (D) carbapenems (Adaptado de Navon-Venezia *et al.*, 2017).**

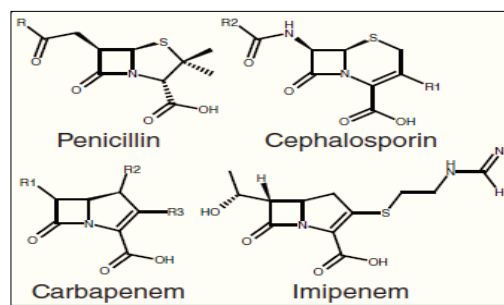
Possivelmente devido à pressão seletiva do tratamento de infeções por bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBLs), a resistência aos carbapenems em *Klebsiella pneumoniae* terá surgido (Martin & Bachman, 2018).

### 3.4. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

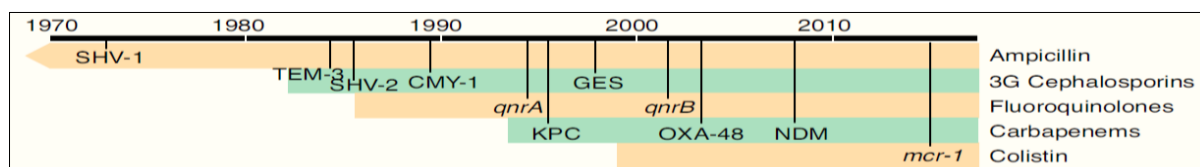
Os carbapenems são antibióticos usados no tratamento de infeções causadas por enterobactérias multirresistentes, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Lee *et al.*, 2016). Pertencem aos antibióticos  $\beta$ -Lactâmicos (Figura 5) e possuem um espectro de atividade

alargado contra bactérias de gram-negativo (Bassetti & Righi, 2015) e gram-positivo (Reeve *et al.*, 2015), sendo bastante potentes e estáveis à hidrólise pela maioria das ESBLs (Bassetti & Righi, 2015).

Contudo, devido à aquisição de carbapenemases, *Klebsiella pneumoniae*, tornou-se resistente à ação dos carbapenems (Lee *et al.*, 2016) pouco tempo depois do início da sua comercialização nos anos 90 (Figura 6) (Wyres & Holt, 2018).



**Figura 5** – Estrutura química dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, nomeadamente, penicilinas, cefalosporinas e carbapenems. O Imipenem foi o primeiro carbapenem comercializado (Adaptado de Reeve *et al.*, 2015)



**Figura 6** – Cronologia do aparecimento de resistência em *Klebsiella pneumoniae* (Adaptado de Wyres & Holt, 2018).

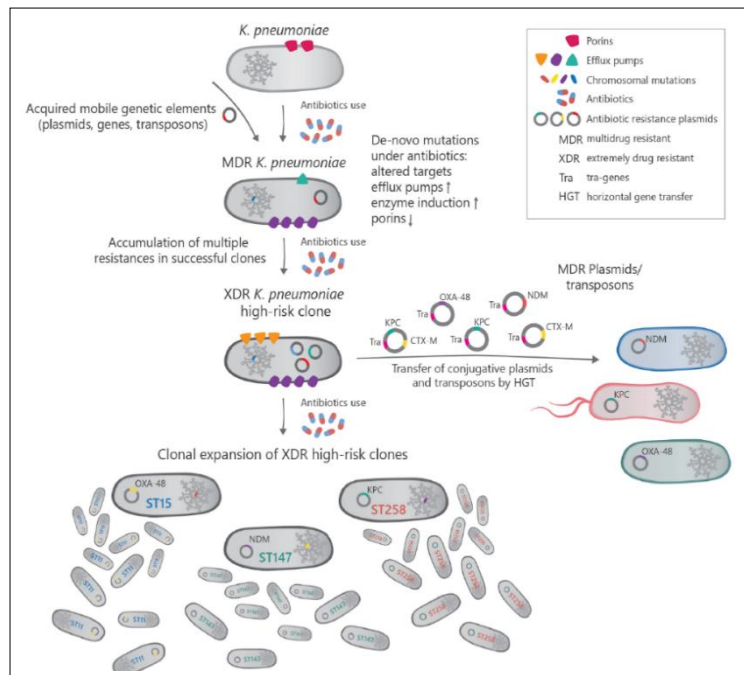
As carbapenemases são enzimas capazes de destruir os carbapenems, assim como a maioria dos restantes  $\beta$ -lactâmicos (Lee *et al.*, 2016). A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma das carbapenemases mais amplamente distribuídas e foi descrita pela primeira vez em 1996, nos Estados Unidos (Hawkey, 2015), tendo originado um surto em meio hospitalar do clone ST258, atualmente disseminado por todo o planeta (Wyres & Holt, 2018).

As carbapenemases são a família mais versátil de  $\beta$ -lactamases (Queenan & Bush, 2007). Segundo a classificação de Ambler, as  $\beta$ -lactamases podem ser repartidas em 4 classes (A, B, C e D) de acordo com a sequência de aminoácidos. Por um lado, temos as metalo- $\beta$ -lactamases (classe B) e, por outro lado, as serina- $\beta$ -lactamases (classe A, C e D) (Silveira *et al.*, 2018). Enquanto que as primeiras requerem geralmente iões zinco divalentes para a hidrólise do substrato, as segundas, necessitam de um resíduo de serina no local ativo (Bush & Jacoby, 2010).

A KPC pertence à classe A de Ambler e várias variantes a esta enzima foram descritas, sendo as variantes KPC-2 e KPC-3, as mais recorrentes e melhor caracterizadas (Lee *et al.*, 2016). O gene desta enzima ( $bla_{KPC}$ ) encontra-se, normalmente, num transposon móvel de 10 kb (Tn4401). A inclusão deste gene em elementos genéticos móveis permite a transferência deste gene para outras bactérias, contribuindo assim para a propagação da resistência aos

carbapenems. Muitas vezes, o transposon encontra-se inserido em plasmídeos (Cheruvanky et al., 2017).

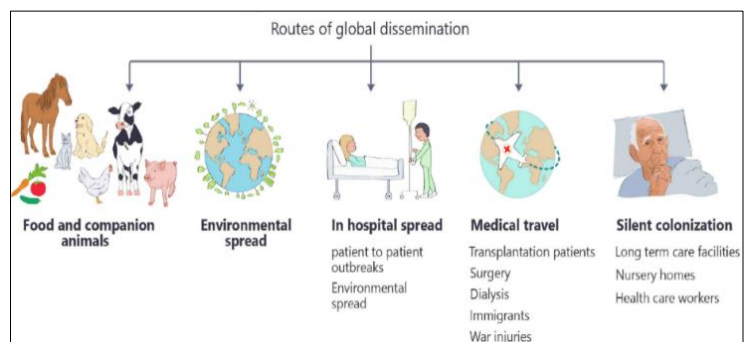
O desenvolvimento de resistência em *Klebsiella pneumoniae* está ilustrada na Figura 7 - o uso de antibióticos e a aquisição de elementos genéticos móveis leva ao aparecimento de mecanismos de resistência nesta espécie, como o aumento das bombas de efluxo e a diminuição do número de porinas. A ação continuada dos antibióticos sobre esta bactéria e, a acumulação de diferentes genes de resistência, torna esta espécie extremamente resistente aos antibióticos. Como *Klebsiella pneumoniae* tem a capacidade de transferir plasmídeos de



**Figura 7 – Desenvolvimento e disseminação da resistência em *Klebsiella pneumoniae* (Adaptado de Navon-Venezia et al., 2017).**

resistência para outras espécies bacterianas, por transferência horizontal de genes, permite a disseminação, a nível mundial, da resistência aos carbapenems (Navon-Venezia et al., 2017).

As estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenems (KPRC) encontram-se disseminadas mundialmente. Diferentes vias de transmissão estão associadas a KPRC (Figura 8), nomeadamente, pessoa-pessoa em hospitais e outras unidades de saúde (relacionado com períodos prolongados de hospitalização, uso recente de antibióticos, uso de



**Figura 8 – Vias de transmissão da *Klebsiella pneumoniae* (Adaptado de Navon-Venezia et al., 2017).**

cateteres e contacto com colonizadores positivos) e viagens internacionais/ turismo (em países endêmicos e devido ao contacto com ambientes hospitalares). A transmissão via ambiental e animal (pela cadeia alimentar e pela grande proximidade entre o ser humano e os animais de companhia/ criação) é um tema ainda a ser explorado (Navon-Venezia et al., 2017).

## Capítulo 4 – Resistência da *Klebsiella pneumoniae* em Portugal

### 4.1. Consumo de antibióticos em Portugal

Em 2013, o despacho n.º 2902 criou o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA), cujo principal objetivo era a redução do consumo de antibióticos e o número de infeções associadas aos cuidados de saúde (DGS, 2018). Segundo o relatório anual de 2018 do PPCIRA, desde 2013 até 2016, o consumo de

antibióticos em ambulatório aumentou em Portugal, tendo diminuído em 2017 (Gráfico IV).

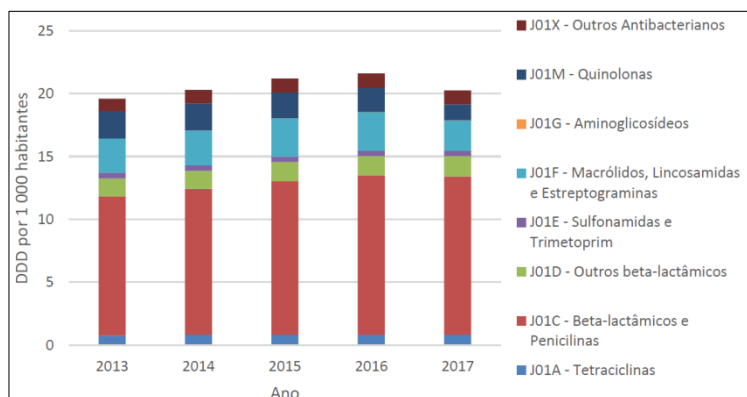
Relativamente ao consumo de antibióticos em meio hospitalar, este diminuiu de 2013 para 2017 (Gráfico V) – de destacar o

consumo de carbapenems e fluoroquinolonas, que sofreram uma redução de 23,08% e

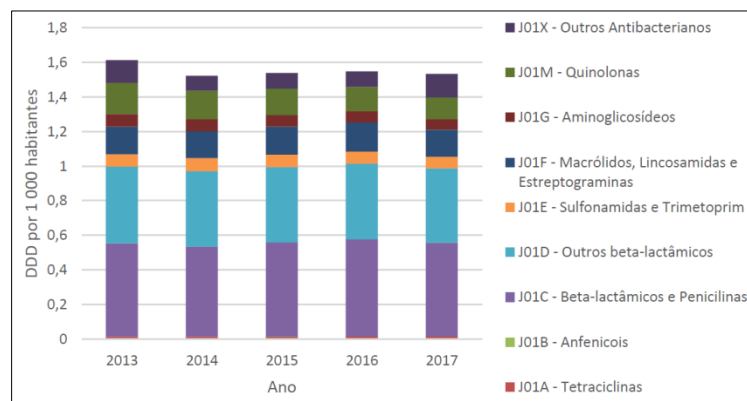
29,58%, respetivamente; já o consumo de cefalosporinas aumentou em 6,14%. De salientar que estes dados não incluem as informações relativas às regiões autónomas, incluindo apenas Portugal Continental e que os

dados relativos ao consumo de antibióticos em meio hospitalar,

inclui apenas os hospitais pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde (DGS, 2018).



**Gráfico IV – Consumo de antimicrobianos em ambulatório entre 2013 e 2017, por subgrupo farmacológico (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).**



**Gráfico V – Consumo de antimicrobianos em meio hospitalar entre 2013 e 2017, por subgrupo farmacológico (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).**

### 4.2. *Klebsiella pneumoniae* em Portugal

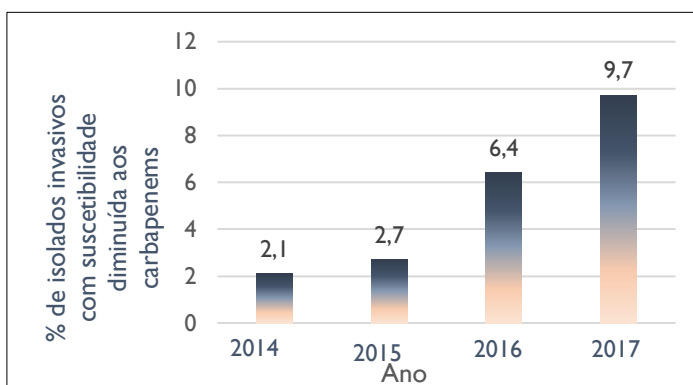
Entre 2014 e 2017, verificou-se que a resistência aos antimicrobianos diminuiu de um modo geral na maioria dos microrganismos estudados, exceto em *Klebsiella pneumoniae*, onde se verificou um aumento bastante significativo da resistência, especialmente aos carbapenems (DGS, 2018).

De acordo com a Tabela III, a percentagem de isolados invasivos resistentes em *Klebsiella pneumoniae* aumentou entre 2014 e 2017. Este aumento foi mais acentuado para os carbapenems, onde se verificou um aumento de 79% (DGS, 2018).

**Tabela III** – Evolução da percentagem de isolados resistentes de *Klebsiella pneumoniae* relativamente a algumas classes de antibióticos entre 2014 e 2017 (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).

Grupo de antibacterianos	2014	2015	2016	2017
	Percentagem de isolados resistentes (%)			
Fluoroquinolonas	36,5	38,6	41,7	45,7
Cefalosporinas de 3ª geração	40,9	40,4	46,7	44,9
Aminoglicosídeos	30,5	32,6	35,0	33,5
Carbapenems	1,8	3,4	5,2	8,6
Resistência combinada às classes anteriores	22,8	25,0	27,2	28,4

Relativamente aos carbapenems, a percentagem de isolados com suscetibilidade diminuída a esta classe de antibióticos aumentou de forma exponencial, tendo-se verificado um aumento de 78% para o mesmo período. Nestes isolados estão incluídos os isolados resistentes e os isolados de suscetibilidade intermédia (Gráfico VI) (DGS, 2018).



**Gráfico VI** – Evolução da percentagem de isolados invasivos com suscetibilidade diminuída aos carbapenems em *Klebsiella pneumoniae*, entre 2014 e 2017 (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).

### 4.3. Casos de resistência em *Klebsiella pneumoniae* reportados em Portugal

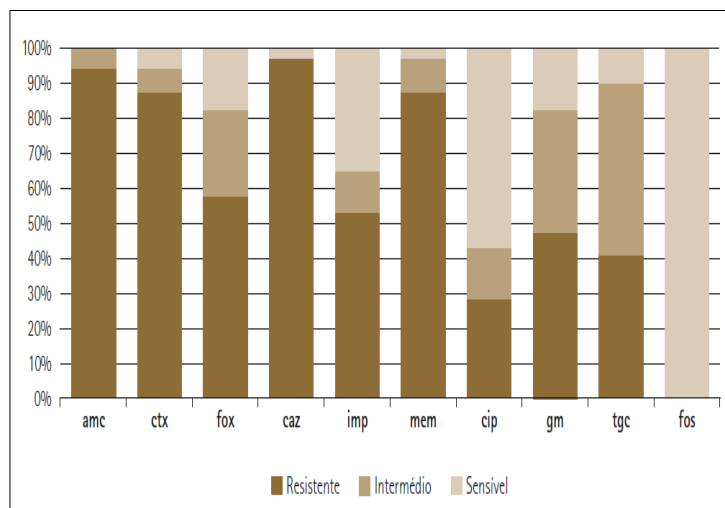
#### 4.3.1. *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-3

Entre novembro de 2009 e junho de 2011 foram reportados 41 isolados clínicos produtores da carbapenemase KPC-3, no Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Destes isolados, 29 correspondiam a *Klebsiella pneumoniae*, 7 a *Klebsiella oxytoca*, 2 a *Escherichia coli*, 2 a *Enterobacter aerogenes* e 1 a *Citrobacter freundii*. Estes isolados foram recolhidos de diferentes amostras biológicas, nomeadamente, pus, urina, sangue, secreções brônquicas, exsudado purulento, líquido peritoneal e ascítico e, a maioria destes isolados foram recolhidos de pacientes hospitalizados nos setores de cirurgia, distribuídos em diferentes pisos desta unidade de saúde (Calisto et al., 2012).

Com estes isolados, procedeu-se ao estudo da suscetibilidade aos diferentes antibióticos usados recorrentemente na prática clínica. Os resultados encontram-se no Gráfico VII. A maior resistência verificou-se para a ceftazidima, em que 97,6% dos isolados eram resistentes a este antibiótico e todos os isolados foram suscetíveis à fosfomicina (Calisto *et al.*, 2012).

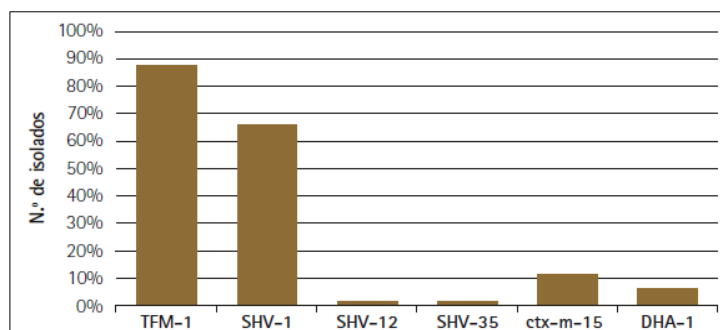
Todos estes isolados apresentaram suscetibilidade diminuída ou resistência aos carbapenems.

Através das reações em cadeia de polimerase (PCR), com recurso a primers específicos para os genes de resistência, a presença de carbapenemases e de outras  $\beta$ -lactamases foram pesquisadas. Identificou-se em todos os isolados a carbapenemase KPC-3, quase sempre associada a uma  $\beta$ -lactamase de espectro reduzido. As ESBLs foram identificadas apenas em 17,1% dos isolados (Gráfico VIII) (Calisto *et al.*, 2012).



**Gráfico VII** – Suscetibilidade de 41 isolados clínicos aos diferentes antibióticos: amoxicilina/ácido clavulânico (amc), cefotaxima (ctx), cefoxitina (fox), ceftazidima (caz), imipenemo (imp), meropenemo (mem), ciprofloxacina (cip), gentamicina (gm), tigeciclina (tgc) e fosfomicina (fos) (Adaptado de Calisto *et al.*, 2012).

Como a resistência aos carbapenems em *Klebsiella pneumoniae* poderia não resultar apenas da presença da carbapenemase KPC-3, ainda se procedeu à pesquisa da presença das porinas Ompk35 e Ompk36, responsáveis pela entrada dos carbapenems nesta bactéria. Alterações estruturais, seja por deleção ou mutação nos genes que codificam estas porinas podem estar associadas à resistência a estes fármacos. Em um dos isolados, ambos os genes estavam ausentes e nas 14 amostras que demonstraram menor sensibilidade aos carbapenems estudados, o gene Ompk35 estava ausente (Calisto *et al.*, 2012).



**Gráfico VIII** –  $\beta$ -Lactamases associadas à KPC-3 nos 41 isolados clínicos (Adaptado de Calisto *et al.*, 2012).

A disseminação da enzima KPC-3 para as outras espécies bacterianas foi possível através da transmissão horizontal do gene  $bla_{KPC-3}$ , pelo plasmídeo IncF, de elevada capacidade para conjugar com diferentes espécies bacterianas (Calisto *et al.*, 2012).

Durante o ano de 2013, no Hospital da Universidade de Coimbra, foram identificados 27 isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistente ao ertapenem. As amostras biológicas foram recolhidas de indivíduos hospitalizados, a maioria do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 23 e os 82 anos. A urina e o sangue foram as amostras mais utilizadas, numa percentagem de 48% e 26%, respetivamente. Estes valores elevados realçam o papel desta espécie bacteriana na prática clínica, como sendo responsável por ITU e infeções da corrente sanguínea, associadas a procedimentos invasivos como o uso de cateteres.

Todos os isolados demonstraram ser resistentes aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos testados: ertapenem, aztreonam e cefalosporinas. Enquanto que apenas um isolado revelou ser resistente ao Imipenem, 15 isolados apresentaram resistência intermédia a este mesmo carbapenem. Várias  $\beta$ -lactamases foram identificadas, incluindo a KPC-3 em 18 dos isolados. Nestes isolados, o plasmídeo IncF estava presente. A capacidade de conjugação deste plasmídeo foi comprovada através da sua transferência para *Escherichia coli* J53 e confirmada por PCR e antibiograma.

Verificou-se que os isolados de *Klebsiella pneumoniae* pertenciam a diferentes tipos de sequência – ST15, ST11 e ST348. Enquanto que a resistência ao ertapenem no primeiro já tinha sido identificada neste hospital, contudo não associado à produção de carbapenemases, mas a alterações ao nível das porinas, os últimos dois tipos, ST11 e ST348, nunca tinham sido reportados até à data nesta instituição. Isto poderá sugerir que *Klebsiella pneumoniae* ST15 poderá ter incorporado no seu genoma o gene *bla*<sub>KPC-3</sub> pela aquisição do plasmídeo IncF. Já *Klebsiella pneumoniae* ST348 poderia ser proveniente de outro hospital ou ter adquirido o gene de resistência do tipo ST15, que circulava nas instalações.

Perante estes achados, a disseminação de KPC estará relacionada com os plasmídeos IncF conjugativos e não tanto com o tipo de sequência, permitindo a sua disseminação entre diferentes espécies bacterianas no mesmo ambiente hospitalar e, mais grave, entre diferentes instituições hospitalares. Neste sentido, seria importante rastrear isolados produtores de carbapenemases aquando a admissão hospitalar (Vubil *et al.*, 2017).

#### **4.3.2. *Klebsiella pneumoniae* produtora de Guiana de espectro alargado (GES)**

Em Lisboa, no Hospital de Santa Maria foram recolhidos 30 isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* entre 1999 e 2000. A maioria dos isolados foram obtidos de amostras urinárias. Contudo, amostras sanguíneas e secreções respiratórias e purulentas, também foram utilizadas. A realização do teste da difusão em disco, com o intuito de determinar a suscetibilidade destes isolados aos diferentes antibióticos, alertou os autores para a possível



presença de uma EBLs. Através da técnica de focalização isoelétrica, foram detetadas duas  $\beta$ -lactamases, a GES-I e a penicilinase SHV. Todos os isolados mostraram resistência a vários antibióticos, incluindo norfloxacina, ácido clavulânico, ácido nalidíxico, cefuroxima, ceftazidima, gentamicina, entre outros (Duarte *et al.*, 2003).

#### 4.3.3. Genes móveis de resistência à colistina (*mcr*) em *Klebsiella pneumoniae*

A prevalência de infeções causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemases em indivíduos hospitalizados na Europa tem vindo a aumentar nos últimos anos. A colistina é o antibiótico de último recurso para o tratamento destas infeções e o aparecimento de genes *mcr* constitui uma situação bastante preocupante (Mendes *et al.*, 2018).

Entre outubro de 2015 e julho de 2017, no Centro Hospitalar do Porto foram recolhidas amostras de 5361 indivíduos internados. Foram detetadas 359 amostras contendo enterobactérias produtoras de carbapenemases provenientes de 283 indivíduos. Cerca de 70 % das amostras eram de origem fecal. *Klebsiella pneumoniae* estava presente em 75% das amostras fecais e, nas amostras não fecais, numa percentagem superior de 86%. Em 24 destes isolados, os genes *mcr-I* estavam presentes (Mendes *et al.*, 2018).

Portugal é o quinto país europeu com maior uso de polimixinas em veterinária e os genes *mcr-I* já foram identificados em *Klebsiella pneumoniae* em amostras de origem animal, nomeadamente suínos. De um estudo com 100 amostras, provenientes de duas quintas distintas, obtiveram-se 108 isolados resistentes à colistina (*Escherichia coli*, n=90; *Klebsiella pneumoniae*, n=17 e *Proteus mirabilis*, n=1), em que 98 dos isolados eram positivos para o gene *mcr-I* (Kieffer *et al.*, 2017).

#### 4.3.4. *Klebsiella pneumoniae* portadora de genes *qnrA* e *qnrB*

Os genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB* e *qnrS*) encontram-se mundialmente disseminados e conferem resistência às fluoroquinolonas uma vez que protegem as topoisomerasas da ação destes fármacos. No Hospital Infante D. Pedro, foram recolhidos 21 isolados de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de diferentes amostras biológicas, na unidade de cuidados intensivos. Todos os isolados revelaram ser resistentes à ciprofloxacina e ao ácido nalidíxico. Relativamente à norfloxacina, apenas 2 isolados demonstraram ser resistentes enquanto que os restantes demonstraram resistência intermédia. Verificou-se que 12 isolados tinham o gene *qnrA* e, destes isolados, 4 tinham o gene *qnrB* associado. Destes 4 isolados, 2 tinham o gene *qnrA* e *qnrB* no mesmo plasmídeo. Este achado constitui o primeiro relato de ambos os genes no mesmo plasmídeo. A tentativa de conjugação destes plasmídeos para *Escherichia coli* J53 não foi bem-sucedida. Isoladamente, o gene *qnrB* foi detetado apenas em 3 isolados, ao passo que

o gene *qnrS* não foi sequer detetado. Resta ainda referir que 6 dos isolados mostraram ser produtores de ESBLs, o que poderá sugerir uma relação entre estas  $\beta$ -lactamases e os genes *qnr*, assim como, a prevalência destes genes poderá estar relacionada com elementos genéticos móveis (Ferreira *et al.*, 2010).

#### 4.3.5. Outros relatos

Em setembro de 2003, no Hospital de Santa Maria, *Klebsiella pneumoniae* produtora da cefotaximase CTX-M-15 foi isolada de uma amostra sanguínea (Conceição *et al.*, 2005). Esta  $\beta$ -lactamase também foi identificada num outro estudo que decorreu em julho de 2015 e janeiro de 2016 (Rodrigues *et al.*, 2017).

#### 4.3.6. Relatos de KPC em outras espécies bacterianas

Com o intuito de avaliar a presença de enterobactérias resistentes aos carbapenems no meio aquático, em dezembro de 2010, foram recolhidas 5 amostras em diferentes pontos de um rio, no norte do país. Após cultura, verificou-se que as colónias que cresceram correspondiam à bactéria *Escherichia coli*. Através do E-test, concluiu-se que a bactéria era resistente a todos os carbapenems e aos restantes  $\beta$ -lactâmicos. Posteriormente, o gene *bla*<sub>KPC-2</sub> foi detetado por PCR, tendo sido associado ao transposon Tn4401a. Ainda foi identificado um plasmídeo, com capacidade de conjugação, com cerca de 150 kb. Esta foi a primeira vez que se detetou uma *Escherichia coli* produtora de KPC em Portugal. De referir que a presença do gene *bla*<sub>KPC-2</sub> nesta bactéria é rara, tendo sido apenas reportado em alguns países - França, Brasil, Israel e Estados Unidos. Passado meio ano, foram recolhidas e processadas novas amostras, sob as mesmas condições. Contudo, não cresceu nenhuma colónia de *Escherichia coli* resistente aos carbapenems (Poirel *et al.*, 2012).

---

Entre abril de 2006 e fevereiro de 2013, foram recolhidos 2105 isolados clínicos de enterobactérias, provenientes de 30 hospitais diferentes, onde a urina foi a amostra biológica mais utilizada. A maioria dos indivíduos eram idosos do sexo masculino. De forma a avaliar a suscetibilidade aos carbapenems, o método difusão em disco foi realizado, tendo-se verificado que 165 dos isolados não eram suscetíveis ao ertapenem. Em 130 destes isolados (*Klebsiella pneumoniae*, n=59; *Enterobacter*, n=28; *Escherichia coli*, n=23; *Morganella morganii*, n=11; *Proteus mirabilis*, n=8; *Serratia marcescens*, n=1), a suscetibilidade reduzida aos carbapenems estava relacionada com a redução da permeabilidade da membrana externa. Nos restantes isolados, estava associada à produção de carbapenemases, tendo-se detetado os genes *bla*<sub>KPC-3</sub> (n=30), *bla*<sub>GES-5</sub> (n=4) e *bla*<sub>VIM-2</sub> (n=1) (Tabela IV). Relativamente aos isolados de *Klebsiella pneumoniae*

produtores de KPC-3, foram identificados 10 tipos de sequência, sendo o ST15, ST147 e ST1138, os mais frequentes.

Assim, este estudo sugere que o predomínio de KPC-3 entre enterobactérias produtoras de carbapenemases deve-se à disseminação do gene *bla*<sub>KPC-3</sub> pelo Tn4401b, localizado no plasmídeo IncF, pelo que os autores consideram que a transferência horizontal de genes é o principal mecanismo de disseminação deste gene de resistência (Manageiro *et al.*, 2015).

**Tabela IV** – 35 isolados clínicos produtores de carbapenemases, recolhidos entre abril de 2006 e fevereiro de 2013 no Hospital da Universidade de Coimbra (Adaptado de Manageiro *et al.*, 2015).

Carbapenemase	Nº isolados clínicos	Espécie bacteriana
KPC-3 (Tn4401b)	2	<i>Enterobacter cloacae</i>
	3	<i>Escherichia coli</i>
	3	<i>Enterobacter aerogenes</i>
	22	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
GES-5 (intl3)	4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
VIM-2 (intl1)	1	<i>Klebsiella oxytoca</i>

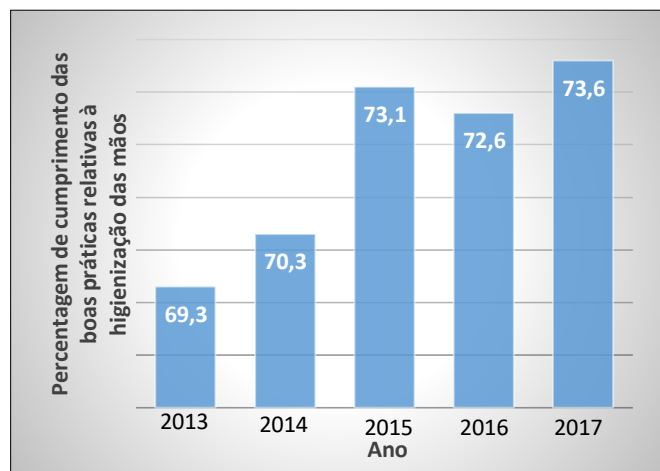
## Capítulo 5 – Conclusão

### 5.1. Medidas de prevenção de infeções nosocomiais

As infeções associadas aos cuidados de saúde afetam aproximadamente 15% dos doentes internados (Khan *et al.*, 2017) e várias medidas podem ser adotadas no sentido de prevenir a aquisição destas infeções. Cabe a todos os profissionais de saúde agir no sentido de prevenir e controlar estas infeções (WHO, 2002).

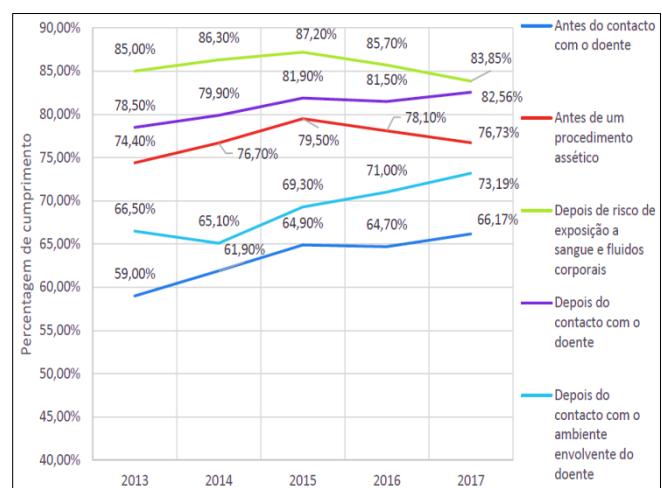
A adoção de Precauções Básicas de Controlo de Infeção, com o intuito de prevenir a transmissão cruzada de infeções em meio hospitalar, constitui um conjunto de boas práticas que, consoante o tipo de procedimento e o risco associado, devem ser desenvolvidas, uniformizadas e instituídas (DGS, 2018). Estas medidas devem ser aplicadas a todos os doentes conhecendo-se ou não o seu estado infeccioso (DGS, 2018) e contribuem para a segurança de todos os indivíduos que entrem em contacto com os diferentes serviços de prestação de cuidados saúde (DGS, 2018), incluindo os próprios profissionais de saúde, os restantes profissionais e as visitas, isto além dos doentes admitidos e hospitalizados. (Khan *et al.*, 2017; DGS, 2018). A higienização das mãos e o uso de luvas constituem dois exemplos destas boas práticas, que permitem reduzir a transmissão de infeções pessoa-a-pessoa (WHO, 2002). A

descontaminação das mãos está associada a reduções significativas do número de infeções associadas aos cuidados de saúde, principalmente infeções relacionadas com o uso de cateteres e ventiladores (Godfrey & Schouten, 2014). Apesar de ser a medida mais simples, económica e eficaz (DGS, 2018), a taxa de adesão por parte dos profissionais é geralmente baixa, situando-se entre os 40% e 60% (Godfrey & Schouten, 2014). Várias razões são apontadas pelos profissionais, nomeadamente a falta de tempo associada ao tempo de lavagem demasiado longo, pelo que a higienização das mãos não é realizada com a frequência exigida. Outras razões incluem o desconhecimento dos procedimentos e dos perigos associados assim como alergias aos produtos usados na desinfeção (WHO, 2002). A higienização das mãos deve ser realizada em 5 momentos distintos: (1) antes do contacto com o doente, (2) antes de um procedimento asséptico, (3) depois do risco de exposição a sangue e fluidos corporais, (4) depois do contacto com o doente e (5) depois do contacto com o ambiente que envolve o doente (Mehta et al., 2016). Em Portugal, a monitorização do cumprimento das boas práticas relativas à lavagem das mãos, assim como o cumprimento destas boas práticas tem vindo a aumentar, com a exceção do ano de 2016, onde se verificou uma diminuição relativamente ao ano anterior (Gráfico IX) (DGS, 2018).



**Gráfico IX – Percentagem global do cumprimento das boas práticas relativas à higienização das mãos em Portugal (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).**

No que diz respeito ao cumprimento da lavagem de mãos nos diferentes momentos, verificou-se um aumento nos momentos (1), (4) e (5) e uma diminuição nos restantes (Gráfico X) (DGS, 2018). O uso de luvas constitui outra medida de proteção, tanto dos doentes como dos profissionais e cada vez que se removem as luvas ou estas são substituídas, deve-se proceder à lavagem das mãos (WHO, 2002). Só em 2016, Portugal aderiu à

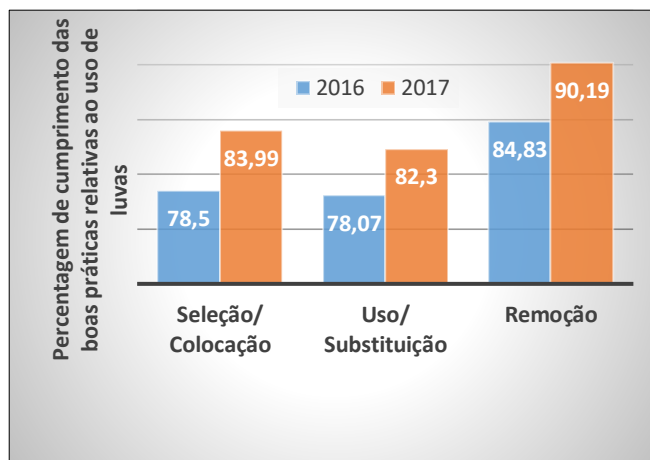


**Gráfico X – Evolução do cumprimento das boas práticas relativas à higienização das mãos em Portugal, nos diferentes momentos (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS, 2018).**

monitorização do uso de luvas que inclui as etapas de seleção/ colocação, uso/substituição e

remoção. Os dados demonstram que o cumprimento das boas práticas relativas ao uso de luvas em cada etapa aumentou de 2016 para 2017 (Gráfico XI) (DGS, 2018).

São vários os fatores que contribuem para a aquisição de uma infeção em meio hospitalar, nomeadamente o estado imunitário do doente e os procedimentos a que este é exposto (por exemplo, se o doente é exposto a procedimentos invasivos ou não, se é ou não exposto a fluídos biológicos). A estratificação dos doentes consoante o risco de aquisição de uma infeção neste meio poderá ser bastante útil para desenvolver protocolos de atuação de controlo de infeção consoante os diferentes casos. Assim, consoante o risco de infeção, poderão ser adotadas diferentes medidas de assepsia (WHO, 2002).



**Gráfico XI** – Percentagem de cumprimento das boas práticas relativas ao uso de luvas em Portugal (Adaptado do Relatório Anual do Programa Prioritário. DGS. 2018).

Relativamente à transmissão ambiental de infeções, cada instituição deverá implementar protocolos de limpeza, desinfecção e esterilização, apropriados às condições de assepsia exigidas e ao risco de contaminação (WHO, 2002). Apesar de existirem orientações para a desinfecção e esterilização de dispositivos médicos, principalmente, os invasivos, as infeções associadas a estes instrumentos continuam a aumentar, pelo que existe uma lacuna entre a implementação destas orientações e o seu cumprimento (Khan *et al.*, 2015).

A incidência de infeções por *Klebsiella pneumoniae* tem vindo a aumentar em indivíduos expostos ou, recentemente expostos, a cuidados de saúde. Este aumento parece estar associado ao aumento da taxa de colonização gastrointestinal por parte desta bactéria, na medida que a colonização constitui um fator de risco para a infeção (Calfee, 2017). Neste sentido seria importante identificar indivíduos colonizados, informação esta que deveria constar no processo clínico de cada indivíduo e que deveria ser acessível a qualquer entidade de prestação de serviços de saúde. Seria igualmente importante realizar rastreios microbiológicos a grupos de risco e proceder à alocação ou isolamento dos doentes consoante o resultado dos rastreios (DGS, 2017).

Na medida que o aumento persistente de resistências aos antibióticos deve-se, fundamentalmente, ao uso indevido e incorreto destes fármacos (DGS, 2018), cada instituição de saúde deveria desenvolver um Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos. Este

programa deveria contemplar, por exemplo, formações e ações de sensibilização relativas à prescrição e utilização de antibióticos, documentos de apoio à prescrição como *checklists*, protocolos e orientações de utilização, revisão da prescrição, auditorias e monitorização do consumo dos vários antibióticos (DGS, 2017).

## **5.2. Considerações Finais**

Nos dias de hoje, a humanidade depende dos efeitos benéficos dos antibióticos, seja para o tratamento de doenças de origem infecciosa como para o sucesso das intervenções médicas como a colocação de próteses e os transplantes de órgãos (Davies & Davies, 2010).

Devido à emergência de agentes patogénicos resistentes por todo o mundo, a eficácia dos antimicrobianos encontra-se comprometida (Dowling *et al.*, 2017) assim como os benefícios alcançados com os antibióticos devido ao uso indiscriminado destes medicamentos e à lacuna no desenvolvimento de novos antibióticos pelas indústrias farmacêuticas (Ventola, 2015). Se por um lado, perante esta lacuna, o controlo da resistência aos antimicrobianos parece, cada vez mais, um objetivo difícil de alcançar (Aslam *et al.*, 2018), por outro, o desenvolvimento de novos antibióticos poderá não ser a solução para este problema visto que os microrganismos vão desenvolvendo novos mecanismos de resistência com o intuito de se adaptarem ao novo meio ambiente que os rodeia (Alanis, 2005).

É fundamental reduzir o uso indiscriminado de antibióticos (Aminov, 2010) e que o seu uso seja restringido apenas às suas indicações terapêuticas (Davies & Davies, 2010). É também importante que os antibióticos de largo espectro sejam usados apenas em circunstâncias específicas, devendo dar-se preferência aos antibióticos de espectro reduzido (Alanis, 2005).

Várias estratégias podem ser implementadas para conter a disseminação da resistência aos antimicrobianos como a sensibilização para o uso racional dos antibióticos, a adoção de medidas de prevenção e controlo de infeção, a imunização (Aslam *et al.*, 2018), adoção de meios de diagnósticos mais rápidos e diferenciais (Alanis, 2005), reduzir os procedimentos invasivos, a formação contínua dos profissionais, entre outras (WHO, 2002).

## Referências Bibliográficas

---

- ALANIS, A.J. – **Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?**. Archives of Medical Research. 36 (2005), 697-705.
- AMINOV, R.I. – **A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future**. Frontiers in Microbiology. 1, 134 (2010), 1-7.
- ASHURTS, J.V., DAWSON, A. – **Pneumonia, Klebsiella**. Treasure Island (FL), 2018.
- ASLAM, B., WANG, W., ARSHAD, M.I., MUZAMMIL, S., NISAR, M.A., ALVI, R.F., ASLAM, M.A., QAMAR, M.U., SALAMAT, M.K.F. & BALOCH, Z. – **Antibiotic Resistance: a rundown of a global crisis**. Infection and Drug Resistance. 11 (2018), 1645-1658.
- BASAK, S., SINGH, P. & RAJURKAR, M. – **Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study**. Journal of Pathogens. 2016, 4065603 (2016), 1-5.
- BASSETTI, M. & RIGHI, E. – **New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections**. Current Opinion in Critical Care. 21, 5 (2015), 402-415.
- BECKER, D.E. – **Antimicrobial drugs**. Anesthesia Progress. 60, 3 (2013), 111-123.
- BERNATOVÁ, S., SAMEK, O., PILÁT, Z., SERÝ, M., JEZEK, J., JAKL, P., SILER, M., KRZYZANEK, P., HOLÁ, V., DVORACKOVÁ, M. & RUZICKA, F. – **Following the Mechanisms of Bacteriostatic versus Bactericidal Action Using Raman Spectroscopy**. Molecules. 18, 11 (2013), 13188-13199.
- BOCKSTAEL, K. & AERSCHOT, A.V. – **Antimicrobial resistance in bacteria**. Central European Journal of Medicine. 4, 2 (2009), 141-155.
- BROOKS, G.F., CARROLL, K.C., BUTEL, J.S., MORSE, S.A. & MIETZNER, T.A. – **Enteric Gram-negative Rods (Enterobacteriaceae)**. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (26.<sup>a</sup> ed.). United States: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2013. ISBN: 978-0-07-181578-9. 229-243.
- BUSH, K. & JACOBY, G.A. – **Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 54, 3 (2010), 969-976.
- CAG, Y., CASKURLU, H., FAN, Y., CAO, B. & VAHABOGLU, H. – **Resistance mechanisms**. 4, 17 (2016), 326.

CALFEE, D.P. – **Recent advances in the understanding and management of *Klebsiella pneumoniae***. *FI000 Research*. 6, 1760 (2017), 1-9.

CALISTO, F., CANEIRAS, C., CERQUEIRA, S., LITO, L., MELO-CRISTINO, J. & DUARTE, A. – **Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar**. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 8 (2012), 127-133.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – **Antibiotic resistance. Biggest threats and data**. United States: última atualização 26/11/2018 [acedido em 26/01/2019]. Disponível em [https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest\\_threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html)

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – ***Klebsiella pneumoniae* in Healthcare Settings**. United States: última atualização 27/08/2012 [Consultado em 28/12/2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/klebsiella/klebsiella.html>

CHERUVANKY, A., STOESSER, N., SHEPPARD, A.E., CROOK, D.W., HOLFMAN, P.S., WEDDLE, E., CARROLL, J., SIFRI, C.D., CHAI, W., BARRY, K., RAMAKRISHNAN, G. & MATHERS, A. – **Enhanced *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase expression from a novel Tn4401 deletion**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 61, 6 (2017).

CHUNG, P.Y. – **The Emerging Problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation**. *FEMS Microbiology Letters*. 363, 20 (2016) 1-21.

CONCEIÇÃO, T., BRÍZIO, A., DUARTE, A., LITO, L.M., CRISTINO, J.M. & SALGADO, M.J. – **First description of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49, 1 (2005), 477-478.

COSTA, M.E. & MACHADO, H.S. – **Evolution of Antimicrobial Resistance in Europe: A Factual Review**. *Journal of Allergy & Therapy*. 8, 1 (2017), ISSN: 2155-6121.

DAVIES, J. & DAVIES, D. - **Origins and Evolution of Antibiotic Resistance**. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 3, 74 (2010), 417-433.

Direção-Geral da Saúde – **Infeções e Resistências aos Antimicrobianos 2018: Relatório Anual do Programa Prioritário**. Lisboa: DGS, 2018. [Consultado a 08/02/2019]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/infeco-es-resistencias-aos-antimicrobianos-2018-relatorio-anual-do-programa-prioritario.aspx>

DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE (DGS) – **Prevenção da transmissão de enterobactérias resistentes aos carbapenemos em hospitais de cuidados agudos** – Recomendação



PPCIRA. Lisboa (2017). [Consultado a 4/04/2019]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infeco-es-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/destaques/recomendacao-prevencao-da-transmissao-de-enterobacteriaceas-resistentes-aos-carbapenemos-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.aspx>

DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE (DGS) – **Prevenção de Infecções Adquiridas no Hospital - Um guia prático**. 2ª Edição. Lisboa (2002). [Consultado a 10/02/2019]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-de-controlo-da-infeccao/documentos/manuais-de-boas-praticas/prevencao-de-infeco-es-adquiridas-no-hospital-um-guia-pratico.aspx>

DOWLING, A., DWYER, J.O. & ADLEY, C.C. – **Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance**. In: A. Méndez-Vilas. Antimicrobial research: Novel of knowledge and educational programs. Spain: Formatex Research Center, 2017. ISBN-13: 978-84-947512-0-2. p. 536-545.

DUARTE, A., BOAVISTA, F., GROSSO, F., CORREIA, M., LITO, L.M., CRISTINO, J.M. & SALGADO, M.J. – **Outbreak of GES-1  $\beta$ -lactamase-producing multidrug-resistant klebsiella pneumoniae in a university hospital in Lisbon, Portugal**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 47, 4 (2003), 1481-1482.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Antimicrobial resistance. London: EMA, 2019. [Consultado a 24/01/2019] Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance>

FERREIRA, S., TOLEMAN, M., RAMALHEIRA, E., SILVA, G.J., WALSH, T. & MENDO, S. – **First description of klebsiella pneumoniae clinical isolates carrying both qnrA and qnrB genes in Portugal**. Internacional Journal of Antimicrobial Agents. 35 (2010), 584-586.

FERREIRA, W.F.C. & SOUSA, J.C.F. – **Conceitos Gerais de Microbiologia**. In: FERREIRA, W.F.C., SOUSA, J.C.F. & LIMA, N.. Microbiologia. Lisboa: LIDEL, 2010. ISBN: 978-972-757-515-2, p. 7.

GODFREY, C. & SCHOUTEN, J.T. – **Infection control best practices in clinical research in resource – limited settings**. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 65, 1 (2014), 515-518.

HABBOUSH, Y. & GUZMAN, N. – **Antibiotic resistance**. Treasure Island (FL), 2018.

HAWKEY, P.M. – **Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization**. Journal of Hospital Infection. 89 (2015), 241-247.

KHAN, H.A., AHMAD, A. & MEHBOOB, R. – **Nosocomial infections and their control strategies.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 5, 7 (2015), 509-514.

KHAN, H.A., BAIG, F.K. & MEHBOOB, R. – **Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 7, 5 (2017), 478-482.

KIEFFER, N., AIRES-DE-SOUSA, M., NORDMANN, P. & POIREL, L. – **High rate of MCR-I-producing *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* among pigs, Portugal.** Emerging Infectious Diseases. 23, 12 (2017), 2023-2029.

KOLÁR, M., URBÁNEK, K. & LÁTAL, T. – **Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance.** Internacional Journal of Antimicrobial Agentes. 17, 5 (2001), 357-363.

LEE, C., LEE, J.H., PARK, K.S., KIM, Y.B., JEONG, B.C. & LEE, S.H. – **Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detections methods.** Frontiers in Microbiology. 7, 895 (2016).

LIN, J., NISHINO, K., ROBERTS, M.C., TOLMASKY, M., AMINOV, R.I. & ZHANG, L. – **Mechanisms of antibiotic resistance.** Frontiers in Microbiology. 6, 34 (2015).

MANAGEIRO, V., FERREIRA, E., ALMEIDA, J., BARBOSA, S., SIMÕES, C., ARSIP, BONOMO, R.A. & CANIÇA, M. – **Predominance of KPC-3 in a survey for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Portugal.** Antimicrobial Agents and Chemoterapy. 59, 6 (2015), 3588-3592.

MARTIN, R.M. & BACHMAN, M.A. – **Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 8, 4 (2018), 1-15.

MEHTA, T., GUPTA, A., TODI, S., MYATRA, S.N., SAMADDAR, D.P., PATIL, V., BHATTACHARYA, P.K. & RAMASUBBAN, S. – **Guidelines for prevention of hospital acquired inections.** Indian Journal of Critical Care Medicines. 18, 3 (2014), 149-163.

MENDES, A.C., NOVAIS, A., CAMPOS, A., RODRIGUES, C., SANTOS, C., ANTUNES, P., RAMOS, H. & PEIXE, L. – **Mcr-I in carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients, Portugal, 2016-2017.** Emerging Infectious Diseases. 24, 4 (2018), 762-766.

- MURPHY, C.N. & CLEGG, S. – ***Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation.** *Future Microbiology*. 7, 8 (2012), 991-1002.
- NAVON-VENEZIA, S., KONDRATYEVA, K. & CARATTOLI, A. – ***Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance.** *Federation of European Microbiological Societies*. 41, 3 (2017), 252-275.
- NIKAIDO, H. – **Multidrug Resistance in Bacteria.** *Annual Review of Biochemistry*. 78 (2009), 119-146.
- PODSCHUN, R. & ULLMANN, U. – ***Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods and Pathogenicity Factors.** *Clinical Microbiology Reviews*. 11, 4 (1998), 589-603.
- POIREL, L., BARBOSA-VASCONCELOS, A., SIMÕES, R.R., COSTA, P.M., LIU, W. & NORDMANN, P. – **Environmental KPC-producing *Escherichia coli* isolates in Portugal.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 56, 3 (2012), 1662-1663.
- QUEENAN, A.M. & BUSH, K. – **Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases.** *Clinical Microbiology Reviews*. 20, 3 (2007), 440-458.
- REEVE, S.M., LOMBARDO, M.N. & ANDERSON, A. – **Understanding the structural mechanism of antibiotic resistance sets the platform for new discovery.** *Future Microbiology*. 10, 11 (2015), 1727-1733.
- RODRIGUES, C., MENDES, A.C., SIMA, F., BAVLOVIC, J., MACHADO, E., NOVAIS, A. & PEIXE, L. – **Long-term care facility (LTCF) residents colonized with multidrug-resistant (MDR) *klebsiella pneumoniae* lineages frequently causing infections in Portugues clinical institutions.** *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 38, 9 (2017), 1127-1130.
- RONALD, A. – **The Etiology of Urinary Tract Infection: Tradicional and Emerging Pathogens.** *Disease-A-Month*. 49, 2 (2003) 71-82.
- SILVEIRA, M.C., SILVA, R.A., MOTA, F.F., CATANHO, M., JARDIM, R., GUIMARÃES, A.C.R. & MIRANDA, A.B. – **Systematic identification and classification of  $\beta$ -lactamases based on sequence similarity criteria:  $\beta$ -lactamase annotation.** *Journal List. Evolutionary Bioinformatics Online*. 14 (2018), 1-11.

SOUSA, J.C.F. & PEIXE, L.V. – **Antibióticos antibacterianos**. In: FERREIRA, W.F.C., SOUSA, J.C.F. & LIMA, N.. Microbiologia. Lisboa: LIDEL, 2010. ISBN: 978-972-757-515-2, p. 454-464.

TANWAR, J., DAS, S., FATIMA, Z. & HAMEED, S. – **Multidrug Resistance: An Emerging Crisis**. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2014.

VENTOLA, C.L. – **The Antibiotic Resistance Crisis – Part I: Causes and Threats**. P&T. 40, 4 (2015), 277-283.

VUBIL, D., FIGUEIREDO, R., REIS, T., CANHA, C., BOAVENTURA, L. & SILVA, G.J. – **Outbreak of KPC-3- producing ST15 and ST348 *Klebsiella pneumoniae* in a Portuguese hospital**. Epidemiology and infection. 145, 3 (2017), 595-599.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – **Antimicrobial resistance**, 15 de fevereiro 2018. [Consultado a 29/12/2018]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – **Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide**. 2nd Edition. Genebra (2002). [Consultado a 3/04/2019]. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16355e/s16355e.pdf>

WRIGHT, G.D. – **Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it?** BMC Biology. 8, 123 (2010).

WYRES, K.L. & HOLT, K.E. – ***Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria**. Current Opinion on Microbiology. 45 (2018), 131-139.

YONEYAMA, H. & KATSUMATA, R. – **Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development**. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 70, 5 (2006), 1060-1075.

ZAMAN, S.B., HUSSAIN, M.A., NYE, R., MEHTA, V., MAMUN, K.T. & HOSSAIN, N. – **A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing**. Cureus. 9, 6 (2017).

ZHU, B., WANG, X. & LI, L. – **Human gut microbiome: the second genome of human body**. Protein Cell. 8 (2010), 718-725.

ZHU, Z., WANG, Z., LI, S. & YUAN, X. – **Antimicrobial strategies for urinary catheters**. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 107, 2 (2019) 445-467.