



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Inês Magalhães Monteiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Carbapenemases em Enterobactérias e o Risco para a Saúde Pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Luís Pedro da Silva Santos Rocha e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Maria Inês Magalhães Monteiro**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Carbapenemases em Enterobactérias e o Risco para a Saúde Pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Luís Pedro da Silva Santos Rocha e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Maria Inês Magalhães Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015243306, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Carbapenemases em Enterobactérias e o Risco para a Saúde Pública” 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, 3 de setembro de 2020.

Maria Inês Magalhães Monteiro

(Maria Inês Magalhães Monteiro)

## Agradecimentos

Com a apresentação e defesa deste documento chega ao fim o meu percurso académico. Este foi sem dúvida uma fase muito importante da minha vida, onde tive oportunidade de crescer tanto a nível pessoal como profissional. Não foi um período fácil, foi necessário bastante empenho e trabalho árduo, mas agora que estou prestes a acabar posso concluir que todo o trabalho e ansiedade valeram a pena. Estes cinco anos também me proporcionaram momentos muito felizes e gratificantes, além de ter conhecido pessoas que “levarei comigo para toda a vida”.

Assim sendo, só posso agradecer:

À Professora Doutora Gabriela Silva, por ter aceite ser a minha orientadora, por toda a disponibilidade e simpatia demonstrada durante estes últimos meses, por sempre esclarecer as minhas dúvidas e me orientar com os melhores conselhos. Serei eternamente grata.

Ao Dr. Luís Rocha, diretor técnico da Farmácia do Marco, por ter aceite a minha proposta de estágio, por me ter acompanhado durante o estágio e pela partilha de conhecimento. Queria também agradecer à restante equipa técnica da farmácia (Dra. Carla Botelho, Dra. Carla Guedes, Sandra, Sofia, Sara, Márcia, Carla, Enfermeira Carla e à dona Fernanda), por me fazerem sentir parte da equipa, por todos os bons momentos e experiências partilhadas e por terem acompanhado o meu estágio.

Aos meus pais por me permitirem estudar, por me motivarem sempre a dar o meu melhor e a nunca desistir, por acreditarem nas minhas capacidades, mesmo quando já nem eu acreditava e por estarem sempre presentes em todas as etapas da minha vida académica. Não me posso esquecer dos meus irmãos que embora mais novos sempre estiverem presentes e me apoiaram.

Aos meus avós, principalmente à minha avó Adelaide que ficaria muito orgulhosa do meu percurso académico, por todo o carinho, paciência e motivação.

Aos meus amigos que Coimbra me deu oportunidade de conhecer, por todas as gargalhadas e bons momentos partilhados e por todo o companheirismo que tanto caracteriza a nossa amizade.

Às minhas colegas de casa que se tornaram amigas, por me fazerem sentir em casa e sempre tentaram alegrar o meu dia, mesmo quando ele estava cinzento.

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”*

Antoine de Saint-Exupéry

# Índice

## Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia do Marco

Abreviaturas.....	8
Resumo .....	9
Abstract .....	9
Introdução.....	10
1. A farmácia comunitária e o papel do farmacêutico .....	11
2. A Farmácia do Marco .....	12
3. Análise SWOT do estágio em farmácia comunitária.....	14
3.1.Forças.....	15
3.1.1. Formação académica obtida no MICF.....	15
3.1.2. Formação prévia em suporte básico de vida e medição de parâmetros bioquímicos .....	15
3.1.3. Conhecimento da língua inglesa.....	16
3.1.4. Espírito de iniciativa e interesse em aprender .....	16
3.2.Fraquezas .....	17
3.2.1. Insegurança na realização dos primeiros atendimentos .....	17
3.2.2. Aconselhamento de produtos de uso veterinário.....	17
3.2.3. Aconselhamento em dermofarmácia e cosmética.....	18
3.3.Oportunidades.....	18
3.3.1. Comunicação e divulgação da farmácia.....	18
3.3.2. Participação em <i>webinars</i> formativos .....	19
3.3.3. Realização de estágio extracurricular em farmácia comunitária .....	19
3.3.4. Única estagiária na farmácia.....	20
3.3.5. Diversidade de tarefas realizadas .....	20
3.3.5.1. Receção de encomendas.....	20
3.3.5.2. Devolução de produtos de saúde e medicamentos.....	21
3.3.5.3. Gestão de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes .....	21
3.3.5.4. Conferência de receitas .....	22
3.3.5.5. Tratamento de resíduos - VALORMED.....	22
3.3.6. Equipa técnica da farmácia .....	23
3.4.Ameaças .....	23
3.4.1. Medicamentos esgotados e rateados .....	23
3.4.2. Receitas manuais e diversos regimes de comparticipação .....	24
3.4.3. Ausência de preparação de manipulados.....	26
3.4.4. Pandemia devido ao novo coronavírus .....	26
4. Casos práticos que surgiram durante o estágio curricular .....	27
4.1.Caso prático 1: picada de inseto .....	27
4.2.Caso prático 2: olho seco .....	28
4.3.Caso prático 3: infeção urinária.....	28
4.4.Caso prático 4: pediculose.....	29
4.5.Caso prático 5: obstipação .....	29
Conclusão.....	31
Referências Bibliográficas.....	32
ANEXOS .....	34
Anexo I: Montras da farmácia .....	35

Anexo II: Máquina de dispensa automática .....	36
Anexo III: Interior da farmácia – zona de atendimento .....	36
Anexo IV: Gabinete de prestação de serviços farmacêuticos .....	37
Anexo V: Folheto informativo – A Mala da Maternidade: o que é necessário?.....	38

## Parte II: Monografia

### Carbapenemases em Enterobactérias e o Risco para a Saúde Pública

Abreviaturas.....	40
Resumo .....	41
Abstract .....	42
1. Introdução.....	43
1.1. Uso de antibióticos e o desenvolvimento de resistências .....	43
1.2. Família <i>Enterobacteriaceae</i> .....	43
2. Utilização de $\beta$ -lactâmicos em <i>Enterobacteriaceae</i> e o aparecimento de $\beta$ -lactamases.....	45
2.1. Classificação de $\beta$ -lactamases .....	46
2.2. Tipos de $\beta$ -lactamases.....	47
2.2.1. $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBL).....	47
2.2.2. Carbapenemases .....	47
2.2.2.1. Classificação das carbapenemases .....	49
2.3. <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> e a resistência aos carbapenemos.....	50
2.3.1. Carbapenemases OXA e KPC.....	50
3. Disseminação de carbapenemases.....	52
3.1. Conjugação .....	53
3.2. Elementos genéticos móveis: transposões .....	53
4. Epidemiologia.....	54
4.1. Epidemiologia da <i>E. coli</i> .....	55
4.2. Epidemiologia da <i>K. pneumoniae</i> .....	56
4.3. Situação epidemiológica da OXA-48 e da KPC na Europa.....	58
5. Fatores de risco .....	59
6. Medidas de prevenção.....	61
6.1. Medidas de prevenção da transmissão das CRE em hospitais ou noutros serviços de saúde .....	61
6.2. Medidas de prevenção da transmissão comunitária das CRE .....	62
6.3. Medidas de prevenção para impedir a transmissão entre países .....	62
7. Resistência aos carbapenemos: quais as alternativas? .....	63
8. Conclusão e perspectivas futuras .....	65
Referências Bibliográficas .....	66

## Índice de Figuras - Monografia

<b>Figura 1:</b> Principais mecanismos de resistência das <i>Enterobacteriaceae</i> .....	44
<b>Figura 2:</b> Estrutura química geral dos carbapenemos .....	48
<b>Figura 3:</b> Estrutura química dos antibióticos pertencentes ao grupo dos carbapenemos.....	48
<b>Figura 4:</b> Mecanismo de transferência de genes por conjugação .....	53
<b>Figura 5:</b> Situação epidemiológica das <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de carbapenemas na Europa (julho de 2018) (n=37) .....	55
<b>Figura 6:</b> Percentagem de isolados da espécie <i>E. coli</i> que apresentam resistência aos carbapenemos em cada um dos países da UE/EEE (julho 2018) .....	56
<b>Figura 7:</b> Percentagem de isolados da espécie <i>K. pneumoniae</i> que apresentam resistência aos carbapenemos em cada um dos países da UE/EEE (julho 2018) .....	57
<b>Figura 8:</b> Distribuição geográfica das <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de KPC e OXA-48 em 38 países europeus (maio de 2015).....	59

# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



Fotografia da fachada da Farmácia do Marco

Autora: Inês Monteiro

## **Abreviaturas**

<b>ANF</b>	Associação Nacional de Farmácias
<b>APA</b>	Agência Portuguesa do Ambiente
<b>ARS</b>	Administração Regional de Saúde
<b>CCF</b>	Centro de Conferência de Faturas
<b>CNP</b>	Código Nacional do Produto
<b>DCFPC</b>	Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>FEFO</b>	<i>First expired, first out</i>
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>I.M.C</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INEM</b>	Instituto de Emergência Médica
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>PVA</b>	Preço de Venda ao Armazenista
<b>PVF</b>	Preço de Venda à Farmácia
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Respiratory Acute Syndrome</i>
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	Acrónimo de <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>VALORMED</b>	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

## **Resumo**

O estágio curricular constitui uma fase crucial na formação de um futuro farmacêutico, onde o mesmo tem oportunidade de aplicar todos os conhecimentos teóricos adquiridos, além de ser um período de grande aprendizagem.

O presente relatório de estágio descreve todas as atividades realizadas ao longo do período de estágio e encontra-se sob a forma de uma análise SWOT, tendo sido realizada uma lista de pontos negativos e positivos, de âmbito interno e externo, relativo ao estágio. No fim do relatório estão descritos alguns casos práticos de aconselhamento que surgiram durante o estágio.

O estágio curricular decorreu de 6 de janeiro a 13 de agosto de 2020, sendo que devido ao estado de emergência o estágio foi suspenso a 13 de março e retomado a 11 de maio de 2020.

**Palavras-chave:** Farmácia do Marco; Análise SWOT.

## **Abstract**

The curricular internship is a crucial phase in the formation of a future pharmacist where he has the opportunity to apply all the theoretical knowledge acquired, in addition to being a period of great learning.

This internship report describes all the activities that took place during the internship period and is in the form of a SWOT analysis, with a list of negative and positive points, internally and externally, related to the internship. At the end of the report, there are some practical counseling cases that emerged during the internship.

The curricular internship took place from January 6 to August 13, 2020, and due to the state of emergency, the internship was suspended on March 13 and resumed on May 11, 2020.

**Keywords:** Farmácia do Marco; SWOT analysis.

## Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é bastante diversificado e envolve uma componente curricular com frequência obrigatória às unidades curriculares dos 4 primeiros anos letivos e do 1º semestre do 5º ano curricular.<sup>1</sup> Posteriormente, segue-se o estágio curricular em farmácia comunitária ou farmácia hospitalar, também este de carácter obrigatório e com duração de 6 meses, onde o estudante é inserido no ambiente real de trabalho e, durante o período de estágio é supervisionado e acompanhado por um tutor (orientador externo).<sup>1;2</sup>

Conforme o artigo 9º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, sendo o farmacêutico um agente de saúde pública é responsável por todas as tarefas relativas ao medicamento. Para além disso, o farmacêutico quando desempenha as suas funções deve ter sempre em conta a salvaguarda da saúde pública e deve promover ações de carácter educativo na comunidade com o intuito de promover a saúde.<sup>3</sup>

O estágio curricular permite ao futuro farmacêutico contactar com o mercado de trabalho e pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo da sua formação, representando uma fase imprescindível de aprendizagem e de evolução a nível científico e pessoal. Todo o conhecimento e experiências adquiridas durante esta etapa do percurso académico serão, futuramente, postas à prova no mercado de trabalho.

Eu optei por realizar o meu estágio curricular na Farmácia do Marco, situada em Marco de Canaveses, sob a orientação do Dr. Luís Rocha. As razões que me levaram a escolher esta farmácia para a realização do meu estágio são as seguintes: a sua privilegiada localização, a diversidade de produtos farmacêuticos que possui, a heterogeneidade populacional que se desloca a esta farmácia e o profissionalismo e simpatia de toda a equipa técnica. O período de estágio decorreu de 6 de janeiro a 13 de agosto de 2020.

O relatório está redigido sob a forma de uma análise SWOT. SWOT é um acrónimo dos seguintes termos: *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). A análise SWOT avalia vários fatores tanto de dimensão interna como externa. A dimensão interna analisa os pontos fortes e fracos relativos ao meu conhecimento prévio; a dimensão externa avalia as oportunidades e ameaças que surgiram durante o meu estágio e sobre as quais eu não tenho controlo, mas de certa forma tiveram influência no meu estágio.<sup>4;5</sup> De um modo geral, esta análise criteriosa permite avaliar o meu desempenho enquanto estagiária ao longo do estágio.

No fim do relatório apresento alguns casos práticos que enriqueceram o meu estágio curricular em farmácia comunitária.

## **I. A farmácia comunitária e o papel do farmacêutico**

Os farmacêuticos estão presentes na sociedade portuguesa desde 1449, sendo que nessa altura eram designados por boticários e, apenas, preparavam medicamentos e substâncias medicamentosas. Nesta altura a profissão farmacêutica centrava-se essencialmente no medicamento, mas com o passar dos anos, a profissão farmacêutica evoluiu e passou a focar-se no utente. Como tal, desenvolveram-se alguns serviços de apoio à comunidade e a designação Farmácia de Oficina começou a ser substituída por Farmácia Comunitária.<sup>6</sup>

O papel do farmacêutico na comunidade tem sido cada vez mais ativo e dinâmico, pois para além de ser um agente de saúde pública tem aproveitado a posição favorável junto da comunidade que detém, para contribuir em várias áreas como, por exemplo, na gestão da terapêutica, determinação de parâmetros bioquímicos, administração de medicamentos, deteção atempada de diversas doenças e promoção de medidas não farmacológicas, tais como estilos de vida mais saudáveis.<sup>6</sup>

O farmacêutico é um profissional de saúde que possui uma formação avançada na correta manipulação do medicamento, na utilização do medicamento e na análise dos seus efeitos terapêuticos e potenciais efeitos secundários que podem advir da sua utilização. Deste modo, estes profissionais são responsáveis por assegurar que o utente retira o máximo benefício da terapêutica que lhe foi implementada, tendo sempre em conta a eficácia, segurança e qualidade. Para que o farmacêutico desempenhe o seu papel com o máximo de profissionalismo deve manter-se sempre atualizado, tanto em termos de conhecimento científico, pois todos os anos são aprovados novos medicamentos e novos dispositivos médicos, mas também em termos de diretrizes e leis que regulam a atividade farmacêutica. Assim podemos concluir que a profissão farmacêutica não é estanque, ela evoluiu juntamente com a ciência e com as necessidades da sociedade, logo exige um estudo contínuo e atualizado por parte do farmacêutico.<sup>7</sup>

A farmácia comunitária realiza atividades diretamente relacionadas com os medicamentos e os produtos de saúde como a preparação, armazenamento, conservação, distribuição, eliminação de medicamentos e produtos de saúde fora da validade. Mas, também realiza atividades dirigidas à população como a dispensa de medicamentos, o aconselhamento,

a administração de medicamentos, a indicação farmacêutica, o acompanhamento farmacoterapêutico, bem como, todas as tarefas que estão relacionadas com uso racional do medicamento e com a promoção da saúde.<sup>8</sup>

## **2. A Farmácia do Marco**

A Farmácia do Marco situa-se em Marco de Canaveses, mais na Rua Amália Rodrigues. Inicialmente situava-se na Rua General Humberto Delgado, posteriormente, a farmácia foi transferida para a Rua Amália Rodrigues. As novas instalações da farmácia para além de serem maiores são, também, bastante inovadoras e agradáveis. A farmácia já foi, anteriormente, designada por Farmácia Couto Leite e por Farmácia Magalhães. Em 2013 após alteração da direção técnica e da propriedade da farmácia passou a ser designada por Farmácia do Marco. A farmácia situa-se no centro da cidade numa zona habitacional e de comércio, e nas suas proximidades encontra-se o Hospital Santa Isabel que pertence à Santa Casa da Misericórdia, a Câmara Municipal do Marco de Canaveses e um parque infantil e de lazer, deste modo a sua localização é bastante favorável, havendo assim uma heterogeneidade de utentes que frequentam a farmácia.

Além da localização outra vantagem da farmácia é o seu horário alargado, segunda a domingo das 8:30 às 22h, sem interrupções. A Farmácia do Marco realiza turnos de serviço que são estipulados pela Administração Regional de Saúde (ARS) e pela Associação Nacional de Farmácias (ANF). Nestas situações o horário de atendimento e de funcionamento da farmácia é de 24h, sendo que no dia seguinte é retomado o horário de funcionamento normal. O serviço permanente (24h) é fundamental para responder a todas as situações de emergência, quer seja durante o período de funcionamento diurno como o período noturno. De forma a garantir a segurança do farmacêutico que está de serviço, o atendimento é realizado através de um postigo.

A Farmácia do Marco é constituída por uma equipa bastante versátil, competente, dinâmica, simpática, cooperante e que zela pelo bem-estar e saúde da população. Além de serem excelentes profissionais são responsáveis pelo constante bom ambiente laboral o que transparece para os utentes. A equipa técnica é constituída pelos seguintes colaboradores:

- Dr. Luís Rocha: Diretor Técnico
- Dra. Carla Botelho: Farmacêutica substituta
- Dra. Carla Guedes: Farmacêutica substituta

- Dra. Sara Pinto: Farmacêutica
- Dra. Ana Sofia Ribeiro: Farmacêutica
- Dra. Sandra Moreira: Administrativa
- Carla Tomás: Enfermeira/ Técnica Auxiliar de Farmácia
- Márcia Queirós: Técnica Auxiliar de Farmácia
- Carla Ferreira: Técnica Auxiliar de Farmácia

A farmácia deve possuir instalações adequadas para que os medicamentos sejam conservados, armazenados e preparados nas melhores condições de conservação e segurança. As suas instalações também devem garantir a comodidade, a privacidade e segurança dos seus utentes e colaboradores.<sup>8</sup>

O espaço exterior da farmácia contém elementos dedicados à sua sinalização como, por exemplo, uma “cruz verde”, assim como elementos de identificação da farmácia de forma individual como, por exemplo, o nome e logotipo da farmácia e o nome do diretor técnico. O exterior da farmácia é ainda caracterizado por possuir três montras que são elaboradas pelos membros da farmácia com alguma regularidade (Anexo I). No exterior da farmácia existe também uma máquina de dispensa automática, disponível 24h (Anexo II).

O espaço interno da farmácia está dividido em dois pisos. No piso superior encontra-se o armazém onde são armazenados os excessos de *stock*, a zona de administração e o laboratório. O armazém encontra-se organizado por áreas e de acordo com o sistema FEFO-*first expired, first out*, os medicamentos em excesso são armazenados em gavetas por ordem alfabética. No piso inferior podemos encontrar espaços de armazenamento, uma casa de banho, um escritório, uma zona para os colaboradores e uma zona de receção de encomendas onde se encontra o *robot*. Na zona visível ao público encontra-se a zona de atendimento (Anexo III) e dois gabinetes, onde são prestados serviços farmacêuticos (Anexo IV). Existe também uma área infantil constituída por escorrega, mesas com desenhos para colorir e jogos. Atualmente, face à situação sanitária que nos encontramos esta área foi retirada da farmácia.

Em relação aos produtos disponíveis para dispensa na Farmácia do Marco estão incluídos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos alimentares, medicamentos veterinários, puericultura, produtos dermofarmacêuticos e cosméticos e alguns artigos de ortopedia.

Além da dispensa de medicamentos e produtos de saúde a farmácia possui um conjunto de serviços como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como, peso, altura, índice de massa corporal (I.M.C.), glicémia, pressão arterial, triglicéridos, colesterol total e

administração de medicamentos e injetáveis. Ainda possui outros serviços como rastreios capilares, consultas de nutrição e ecografias 3D/4D (para estes serviços é necessário marcação prévia).

A Farmácia do Marco em colaboração com a Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), recolhe os medicamentos inutilizados e/ou fora de validade assim como as suas embalagens vazias, protegendo o ambiente e a saúde da comunidade.<sup>9</sup>

### 3. Análise SWOT do estágio em farmácia comunitária

O estágio curricular será de seguida avaliado de acordo com uma análise SWOT. A Tabela I sintetiza a análise SWOT realizada que irei descrever de forma mais pormenorizada posteriormente.

**Tabela I:** Síntese da análise SWOT relativa ao estágio curricular em farmácia comunitária.

	Forças	Fraquezas
FATORES INTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formação académica obtida no MICEF;</li> <li>- Formação prévia em suporte básico de vida e em medição de parâmetros bioquímicos;</li> <li>- Conhecimento da língua inglesa;</li> <li>- Espírito de iniciativa e interesse em aprender.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insegurança na realização dos primeiros atendimentos;</li> <li>- Aconselhamento de produtos de uso veterinário;</li> <li>- Aconselhamento em dermofarmácia e cosmética.</li> </ul>
	Oportunidades	Ameaças
FATORES EXTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comunicação e divulgação da farmácia;</li> <li>- Participação em <i>webinars</i> formativos;</li> <li>- Realização de estágio extracurricular em farmácia comunitária;</li> <li>- Única estagiária na farmácia;</li> <li>- Diversidade de tarefas realizadas;</li> <li>- Equipa técnica da farmácia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamentos esgotados e rateados;</li> <li>- Receitas manuais e os diversos regimes de comparticipação;</li> <li>- Ausência de preparação de manipulados;</li> <li>- Pandemia devido ao novo coronavírus.</li> </ul>

### **3.1. Forças**

#### **3.1.1. Formação académica obtida no MICF**

O plano de estudos do MICF é completo por várias disciplinas das mais diversas áreas, o que o torna bastante completo. Todas as disciplinas desde as farmacologias e fisiopatologia até ao marketing e gestão farmacêutica são imprescindíveis para o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, pois contribuem para um bom atendimento e aconselhamento farmacoterapêutico mas, também, contribuem para a organização, gestão e bom funcionamento da farmácia.

O estágio para além de ter permitido colocar em prática os conhecimentos adquiridos nos quatro anos e meio de formação académica, também me ajudou a colmatar algumas lacunas de conhecimento, enriquecendo ainda mais a minha formação académica.

#### **3.1.2. Formação prévia em suporte básico de vida e medição de parâmetros bioquímicos**

Durante o meu 3º ano tive a oportunidade de frequentar uma formação na Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia (DCFPC) sobre o controlo e deteção de fatores de risco associados às doenças cardiovasculares. Posteriormente, com o objetivo de promover o carro da Queima das Fitas, em conjunto com os meus colegas, realizei vários rastreios. Deste modo, já conhecia a maioria dos testes bioquímicos realizados na farmácia.

Os testes bioquímicos realizados durante o estágio foram sempre acompanhados e supervisionados por um dos colaboradores da farmácia, para futuramente realizá-los de forma autónoma. Contudo, com o aparecimento da pandemia a medição de parâmetros bioquímicos foi suspensa e, infelizmente, não tive oportunidade de realizá-los de forma autónoma.

É importante referir que a balança e o aparelho para medição da tensão arterial são aparelhos fixos e estão à disposição dos utentes, assim sendo a colaboração do farmacêutico nestes serviços é facultativa, na maioria dos casos baseia-se apenas no esclarecimento dos resultados obtidos.

Durante os primeiros meses de estágio tive a oportunidade de assistir à administração de injetáveis, sempre com a permissão dos utentes. Além de observar a administração, a doutora também me explicava, de forma sucinta, como teria que proceder na administração do injetável.

A formação em suporte básico de vida, organizada pelo Instituto de Emergência Médica (INEM), permite que em circunstâncias de urgência, devido a um acidente ou devido a alguma condição de saúde, consiga manter os sinais vitais da vítima até chegarem os meios de socorro, evitando o agravamento do quadro clínico do utente. Felizmente, durante o meu período de estágio não tive nenhuma situação em que houvesse necessidade de realizar suporte básico de vida.

### **3.1.3. Conhecimento da língua inglesa**

No atendimento ao público considero fundamental o conhecimento de uma língua estrangeira, principalmente a língua inglesa. Apesar da cidade onde se situa a farmácia ser uma cidade pequena e com pouca atração turística surgiram dois atendimentos onde o utente não sabia se expressar em português, uma vez que a sua língua materna não era a língua portuguesa. Assim sendo, os meus conhecimentos de língua inglesa facilitaram a compreensão do que me foi pedido pelo utente e o posterior aconselhamento farmacêutico.

### **3.1.4. Espírito de iniciativa e interesse em aprender**

Ao longo do estágio, principalmente em alturas de pouco movimento, procurava realizar outras tarefas para além do atendimento ou receção de encomendas, tais como, reposição dos medicamentos no *robot*, reposição de medicamentos e produtos de saúde nas gavetas e nas prateleiras, arrumação de produtos de puericultura e dermocosmética nos lineares, sempre de acordo com a validade. Além disso transportava os medicamentos e produtos de saúde em excesso para o armazém.

Este espírito de iniciativa foi fulcral durante o meu estágio, pois permitiu conhecer todos os locais onde se encontravam armazenados os vários medicamentos e produtos de saúde e, desta forma, tornar o atendimento menos moroso. O contacto com as embalagens dos medicamentos, tanto na receção de encomendas como na arrumação dos medicamentos, permitiu conhecer as dimensões e cores das embalagens o que facilitou o atendimento, principalmente quando os utentes não tinham ficha e não sabiam o nome do laboratório.

Na receção das encomendas, na reposição de *stocks* e no atendimento quando me deparava com algumas designações comerciais ou fármacos que desconhecia, tentava me informar juntos dos farmacêuticos, que sempre demonstraram disponibilidade para esclarecimento de dúvidas. Caso se encontrassem no atendimento procurava informação no

Sifarma 2000<sup>®</sup>, no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI) do medicamento. Desta forma conseguia ir tirando as minhas dúvidas e aumentando o meu conhecimento.

Em conversa com algumas doutoras surgiu a ideia de elaborar um panfleto de carácter informativo sobre a mala da maternidade (Anexo V), onde de uma forma sucinta enumerava todo o que era necessário levar para a maternidade. Esses panfletos poderiam ser distribuídos às utentes grávidas, bem como, às grávidas que iriam realizar a ecografia 3D/4D.

## **3.2. Fraquezas**

### **3.2.1. Insegurança na realização dos primeiros atendimentos**

Quando iniciei o atendimento de forma autónoma era notório o meu nervosismo e insegurança em alguns atendimentos, pois ainda não estava familiarizada com algumas designações comerciais e regimes de comparticipação. Além disso tinha alguma dificuldade na leitura de algumas receitas manuais, devido essencialmente à não compreensão da caligrafia do médico. Assim sendo, os meus primeiros atendimentos eram mais demorados em comparação com os atendimentos dos restantes colaboradores, pois várias vezes tive que pedir ajuda a um dos elementos da equipa durante o atendimento.

Contudo, ao longo do estágio tive oportunidade de aperfeiçoar e melhorar o meu atendimento e com a prática e com a ajuda de toda a equipa consegui ultrapassar essa insegurança inicial tornando-me mais autónoma e mais célere.

### **3.2.2. Aconselhamento de produtos de uso veterinário**

Inicialmente tive algumas dificuldades no aconselhamento de produtos/medicamentos de uso veterinário. Embora no plano de estudos do MICF exista uma unidade curricular focada nesta área é impossível abordar todas as doenças e áreas de aconselhamento, bem como todos os animais.

Em parte, devido à sua localização uma percentagem significativa dos utentes da farmácia procurava aconselhamento de produtos de uso veterinário. Os produtos de uso veterinário mais pedidos, essencialmente devido à época do ano em que realizei o estágio, eram os desparasitantes tanto externos (pipetas, coleiras e comprimidos) como internos.

Com o objetivo de aprender um pouco mais sobre esta área, durante o estágio procurei informação junto dos elementos da equipa técnica, na cartonagem dos produtos, nos folhetos informativos, no Sifarma 2000® e em tabelas afixadas na farmácia sobre o aconselhamento de produtos para uso veterinário.

### **3.2.3. Aconselhamento em dermofarmácia e cosmética**

Tal como no aconselhamento em produtos de uso veterinário, também senti algumas dificuldades no aconselhamento de produtos de dermofarmácia e de cosmética. No plano de estudos existe uma unidade curricular de dermofarmácia e cosmética, mas em apenas um semestre é impossível abordar todas as patologias e condições clínicas que poderiam surgir durante o estágio, bem como, todas as gamas de produtos de dermocosmética. Devo referir ainda que este mundo é muito diverso e está em constante evolução, o que implica uma atualização constante por parte do farmacêutico para que possa aconselhar corretamente o utente.

A Farmácia do Marco tem uma gama muito ampla de produtos dermofarmacêuticos e de cosmética, incluindo produtos capilares, perfumes e produtos de higiene. A farmácia possui gamas mais dermatológicas como, por exemplo, a Uriage®, Bioderma® e Avène® e, gamas mais cosméticas como a Caudalie® e a Lierac®. Deste modo no decorrer do estágio fui aumentando e aperfeiçoando o meu conhecimento nesta área através de algumas formações e da procura de informação junto dos elementos da equipa, na cartonagem e no folheto informativo dos produtos.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Comunicação e divulgação da farmácia**

Na Farmácia do Marco a comunicação entre colaboradores e colaborador-utente é um dos pontos chave para o bom ambiente de trabalho e para o bom funcionamento da farmácia.

A comunicação entre colaboradores é realizada pessoa-pessoa ou, caso não seja possível, são deixadas circulares, que devem ser lidas e assinadas, num dossier destinado para esse efeito. Deste modo, toda a equipa fica a par de informações relativas ao funcionamento da farmácia, ações promocionais, circulares da ANF, Infarmed, Laboratórios, Distribuidores e outras entidades do setor. A farmácia baseia-se na filosofia *Kaizen*. No contexto empresarial, o termo japonês *Kaizen* significa melhoria contínua de todas as áreas da organização.<sup>10</sup> Com o

intuito da melhoria contínua existem reuniões com toda a equipa, das quais eu tive oportunidade de participar, onde são abordados os pontos positivos e os negativos, os objetivos atingidos e os que ainda faltam alcançar. Nestas reuniões, toda a equipa dava o seu contributo e os temas eram debatidos abertamente para que todos estejam a par da atual situação da farmácia.

Para além da comunicação direta e cuidada entre o colaborador e o utente, também é dada importância à dinamização da farmácia através das redes sociais através da página do Facebook e do Instagram da farmácia, com o intuito de partilhar campanhas, promoções, entre outras atividades. Durante o estágio tive a oportunidade de auxiliar na dinamização da farmácia.

### **3.3.2. Participação em *webinars* formativos**

Devido à pandemia pelo novo coronavírus as formações presenciais foram canceladas, assim como alternativa surgiram os *webinars* formativos. Durante o estágio tive a oportunidade de participar em alguns *webinars* organizados pela Pierre Fabre relativos à proteção solar (Avène®), à preparação da pele para o verão (Elancyl®) e aos cuidados dermatológicos do doente oncológico (Avène®). Também tive oportunidade de participar num *webinar* da Fresenius Kabi Pharma sobre o papel do farmacêutico na gestão nutricional do idoso.

Na minha opinião estas formações, dadas com alguma regularidade aos colaboradores das farmácias, são essenciais para conhecerem as marcas, as gamas e os produtos existentes no mercado, assim como, a sua indicação e o seu modo de utilização para que posteriormente possam optar pelo produto mais indicado para um determinado utente. Graças a estas formações o meu estágio tornou-se mais enriquecedor.

### **3.3.3. Realização de estágio extracurricular em farmácia comunitária**

No fim do meu terceiro ano realizei um estágio de verão em farmácia comunitária ao abrigo do programa de estágios de verão da Universidade de Coimbra.

Deste modo, não era tudo desconhecido para mim quando iniciei o estágio curricular, pois nesse estágio extracurricular foi-me dada uma visão geral da organização da farmácia e da receção de encomendas. Nesse estágio contactei pela primeira vez com o sistema informático, Sifarma 2000®, que é o mesmo *software* que a Farmácia do Marco utiliza.

Apesar de não ter tido oportunidade de realizar atendimento ao público durante esse estágio, o que aumentou ainda mais o meu nervosismo nos primeiros atendimentos do estágio curricular, a aprendizagem adquirida durante o estágio de verão foi importante para dar “os primeiros passos” no estágio curricular.

As lacunas de conhecimento que inicialmente existiam foram colmatadas ao longo do estágio curricular, adquiri novas competências e fui progressivamente superando a timidez e insegurança que demonstrei no estágio extracurricular.

#### **3.3.4. Única estagiária na farmácia**

Nos meus primeiros meses de estágio fui a única estagiária na farmácia, quando retomei o estágio para que o ensino e acompanhamento continuasse personalizado, os meus dias de estágio eram intercalados com os dias de estágio da outra estagiária. Desta forma, nos meus dias de estágio toda a orientação dos colaboradores era adaptada às minhas necessidades, havendo sempre disponibilidade para esclarecimento de dúvidas e acompanhamento do meu progresso. A dedicação da equipa ajudou-me a assimilar muito mais rapidamente os novos conhecimentos e a evoluir a nível científico e pessoal.

#### **3.3.5. Diversidade de tarefas realizadas**

Para além da dispensa, do aconselhamento e da medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos tive a oportunidade de realizar outras tarefas que também são importantes no quotidiano da farmácia.

##### **3.3.5.1. Receção de encomendas**

A receção da encomenda inicia-se no momento em que o distribuidor chega à farmácia, pois é necessário confirmar o número de volumes e se aquela encomenda pertence à farmácia, pois podem ter ocorrido erros na distribuição das encomendas.

A encomenda pode estar distribuída em banheiras ou em caixas de papel, mas vem sempre acompanhada de uma fatura ou de uma guia de remessa. Este documento deve conter o número de fatura, a identificação do fornecedor, identificação dos produtos enviados, assim como o Código Nacional do Produto (CNP), quantidade pedida e quantidade enviada, número total de unidades dispensadas (podemos utilizar esta informação para garantir que demos

entrada de todos os medicamentos), preço de venda ao armazenista (PVA), preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP), descontos e valor total da fatura.

Para rececionar a encomenda utiliza-se o Sifarma 2000<sup>®</sup>, sendo necessário selecionar a encomenda correta. Durante este processo é necessário confirmar os preços dos medicamentos, devido à existência de medicamentos com preços novos, a validade dos medicamentos e se a embalagem está em boas condições.

A receção de encomendas foi fundamental na compreensão da gestão dos *stocks* da farmácia e, também para conhecer um pouco mais dos medicamentos.

### **3.3.5.2. Devolução de produtos de saúde e medicamentos**

Sempre que se procede à devolução de um medicamento ou produto de saúde ao armazenista esta deve ser justificada. Na justificação podem ser mencionadas as seguintes razões: pedido por engano, prazo de validade reduzido ou embalagem danificada. Para devolver um produto ou medicamento é necessário criar uma Nota de Devolução onde se indica o CNP, nome e quantidade de produto que se pretende devolver, a farmácia e o motivo para se efetuar a devolução.

Nem sempre a devolução é aceite por parte dos armazenistas e o produto é reencaminhado para a farmácia. Caso a devolução seja aceite pode ser enviado outro produto igual ou com o mesmo custo ou, pode ser emitida uma nota de crédito à farmácia.

Este processo sensibilizou-me para a importância das encomendas instantâneas realizadas durante o atendimento, pois devemos garantir que o utente pretende mesmo encomendar aquele produto, porque nem sempre o conseguimos devolver ao armazenista. Assim sendo podemos ficar com um produto em *stock* que tem pouca ou nenhuma rotatividade, o que depois têm impacto na gestão de *stocks* da farmácia.

### **3.3.5.3. Gestão de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes**

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes podem ser utilizados em psiquiatria, oncologia, como anti-tússicos ou analgésicos. Apesar de apresentarem alguns benefícios e muitas aplicações terapêuticas o seu uso continuado pode levar à dependência, sendo essencial o acompanhamento médico destes doentes. O INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, controla todas as etapas desde a produção até à dispensa de medicamentos que contenham estas substâncias controladas.<sup>11</sup>

Na dispensa destes medicamentos é necessário identificar o utente a quem se destina o medicamento e, caso não seja a mesma pessoa, o utente que se dirigiu à farmácia para a dispensa deste medicamento. Os dados necessários são: nome, data de nascimento, morada, nº do cartão de cidadão e validade do mesmo, nome do médico prescritor e nº da cédula profissional. No fim da venda de um medicamento psicotrópico é emitido um documento que contém todas estas informações e que tem que ser guardado.

Periodicamente são enviados ao INFARMED os registos relativos à entrada e a saída de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

Eu tive a possibilidade de presenciar todo este processo desde a receção à dispensa destes medicamentos controlados e, considero que o farmacêutico tem um papel imprescindível no controlo destas substâncias controladas.

#### **3.3.5.4. Conferência de receitas**

Nesta etapa é necessário verificar mais uma vez se a receita apresenta todos os critérios necessários para a sua validação, se o que consta no documento impresso no verso da receita coincide com o que estava prescrito na receita (medicamento, dosagem e tamanho da embalagem). Além disso, no verso da receita deve constar o carimbo da farmácia e a assinatura do elemento da equipa que dispensou a receita, assim como a assinatura do utente.

As receitas para serem enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) têm que estar separadas por organismos e, posteriormente por lotes.<sup>12</sup> Por exemplo, nas receitas faturadas ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) cada lote tem no máximo 30 receitas.

#### **3.3.5.5. Tratamento de resíduos-VALORMED**

Como já tinha referido a farmácia em parceria com o VALORMED procede à recolha dos medicamentos inutilizados e fora de validade, assim como as suas embalagens. O farmacêutico é um agente de saúde pública e deve desempenhar um papel importante na preservação dos ecossistemas, evitando a percentagem de medicamentos encontrados nas águas residuais. No decorrer do atendimento podemos sensibilizar os utentes para que não depositem os medicamentos inutilizados no lixo comum. Como a farmácia não tem parceria com o programa de recolha de seringas convém confirmar com o utente que apenas colocou

no VALORMED medicamentos fora de uso e as suas embalagens e não colocou seringas ou outros resíduos não permitidos pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA).

### **3.3.6. Equipa técnica da farmácia**

A equipa técnica da farmácia foi sem dúvida um fator importante para o sucesso do meu estágio, pois estiveram sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas, acompanharam o meu percurso como estagiária de perto e orientavam-me sempre que necessário. Desde o meu primeiro dia de estágio senti-me integrada e confortável para tirar qualquer dúvida que fosse surgindo ao longo do estágio. O profissionalismo e o bom ambiente laboral, como já referi várias vezes, motivaram-me a dar sempre o meu melhor enquanto estagiária e futura farmacêutica.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Medicamentos esgotados e rateados**

Os medicamentos estão esgotados quando há uma rutura de *stocks* nos próprios armazenistas ou, podem estar rateados, isto é, existem nos armazenistas, mas em quantidade muito limitada para o fornecimento às farmácias. Ambas as situações anteriormente descritas levam à rutura dos *stocks* nas farmácias nacionais.

No meu estágio pude presenciar determinadas alturas em que o número de medicamentos que se encontravam esgotados era elevado e, alguns deles permaneceram esgotados por longos períodos de tempo como, por exemplo o Victan<sup>®</sup>, Olcadil<sup>®</sup> ou Caverject<sup>®</sup>.

Esta falta de medicamento para além de dificultar a gestão dos *stocks* da farmácia, também dificulta o atendimento e a comunicação com o utente, principalmente em doentes idosos nem sempre era fácil fazer-lhes entender que o medicamento está esgotado e que por isso a farmácia não o tem, nem o consegue encomendar porque o armazenista também não o possui em *stock*.

Em determinados casos, apenas aquele laboratório estava esgotado e como havia outros laboratórios disponíveis, com a autorização do utente alterávamos o laboratório, mas nem todos os utentes estavam dispostos a alterar o laboratório.

Outro caso, totalmente diferente era o caso do Victan<sup>®</sup>, pois não existe outra apresentação comercializada e esteve esgotado durante um período de tempo significativo. Nestes casos aconselhávamos o doente a falar com o seu médico, para que o médico procedesse à substituição deste medicamento por outro equivalente, se assim o entendesse.

Infelizmente, os medicamentos esgotados e rateados são cada vez mais uma realidade frequente na farmácia de comunitária e acarretam desvantagens tanto para a farmácia como para os utentes, pois nem sempre os utentes aceitam trocar o laboratório, havendo o risco de interrupção da terapêutica. O facto de determinado medicamento estar esgotado impediu-me de realizar o devido aconselhamento, uma vez que os utentes preferiam procurar noutras farmácias a trocar de laboratório, por exemplo. O contacto com estas situações não trouxe só desvantagens para o meu estágio, pois ajudou-me a desenvolver a minha capacidade de resolução de problemas e de comunicação. A meu ver, nestes casos cada vez mais frequentes é necessário o envolvimento da equipa técnica da farmácia, do utente, dos fornecedores e dos médicos, com o objetivo de reduzir este tipo de situações e diminuir o transtorno causado ao utente.

### **3.4.2. Receitas manuais e os diversos regimes de participação**

O nosso país para assegurar a uniformidade das prescrições médicas, a segurança dos utentes e a promoção da saúde baseia-se nas “Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde”. Estas normas referem que a prescrição deve ser efetuada de acordo com a Denominação Comum Internacional (DCI), para assegurar o direito de opção do utente.<sup>13</sup>

Atualmente as prescrições médica podem ser materializadas ou em papel, podendo ser manuais ou eletrónicas; ou podem ser isentas de qualquer suporte físico, como por exemplo no envio da receita para o correio eletrónico ou para o telemóvel.<sup>13</sup>

As receitas manuais exigem maior controlo e compreensão por parte do farmacêutico e devem cumprir determinadas especificações para poderem ser válidas. Não são válidas receitas manuais rasuradas, redigidas a lápis, com canetas de cor diferente ou com caligrafias distintas. A receita manual para ser considerada válida tem que respeitar determinados critérios, tais como: nome e número de utente, regime de participação, vinheta e assinatura do médico prescriptor, data da prescrição (a receita é válida num prazo de 30 dias após a prescrição), não estar rasurada, caso esteja deve estar devidamente assinada pelo

médico prescritor, número de embalagens a dispensar que deve estar de acordo com o permitido. Caso se aplique àquele doente deve estar indicado a portaria/despacho relativo ao regime especial de participação.<sup>13</sup>

Durante o meu estágio contactei com várias receitas manuais e cheguei à conclusão que a avaliação de todos estes critérios é morosa, principalmente para quem ainda é inexperiente; a introdução do medicamento e do regime de participação também é um pouco difícil quando há pouca experiência. Contudo o que eu considero bastante difícil e uma das desvantagens destas receitas, que muitas vezes pode levar a erros é a interpretação da própria receita, isto é a compreensão da caligrafia do médico.

Infelizmente as receitas manuais ainda fazem parte do dia a dia da Farmácia do Marco, apesar de estarem a ser progressivamente substituídas pelas receitas eletrónicas. Para evitar erros de interpretação as receitas manuais eram analisadas por vários membros da equipa. Estes erros nas receitas manuais prejudicam os utentes, pois podem pôr em causa a sua segurança.

A participação dos medicamentos é realizada de acordo com um sistema de escalões em que o utente paga uma determinada fração e o Estado paga a fração restante. Estes escalões dependem de vários fatores como a classificação farmacoterapêutica do medicamento, sendo que os medicamentos destinados a patologias crónicas ou a patologias que conferem alguma incapacidade possuem escalões de participação superiores.<sup>14</sup> Atualmente existem 4 escalões de participação o escalão A, B, C e D, participando respetivamente, 90%, 69%, 37% e 15% do PVP do medicamento. Além destes escalões de participação existem regimes especiais de participação que são classificados de acordo com a patologia ou com grupos especiais de utentes.<sup>15</sup> Nestes regimes é necessário constar a portaria ou o despacho na receita eletrónica ou manual, para que se possa proceder à participação especial. Alguns exemplos de patologias que estão incluídas nestes regimes de participação especiais é a psoríase e o lúpus.

Na maioria dos casos o sistema informático assume o escalão de participação, mas nas receitas manuais e nos regimes especiais de participação isto não acontece e tem que ser introduzido manualmente. Nos meus primeiros atendimentos devido ao nervosismo e à inexperiência tive que anular algumas vendas porque, por lapso, não introduzi o regime especial de participação. Noutras situações o próprio utente esquecia-se de apresentar o cartão durante o atendimento, sendo posteriormente necessário anular a venda para efetuar a devida participação, tornando o atendimento menos célere.

### **3.4.3. Ausência de preparação de manipulados**

A Farmácia do Marco pertence a um grupo de farmácias e apenas uma delas está encarregue da preparação de manipulados, logo não tive a oportunidade de observar ou de preparar um medicamento manipulado. Sempre que era necessário preparar um medicamento manipulado comunicava-se com a Farmácia Cristelo que procedia à sua preparação. Posteriormente o medicamento era enviado para a Farmácia do Marco e avisava-se o utente da sua chegada.

### **3.4.4. Pandemia devido ao novo coronavírus**

O novo coronavírus, designado por SARS-CoV-2, foi inicialmente descrito na China, sendo descrito pela primeira vez em humanos. A pandemia por COVID-19, que é caracterizada por ser uma doença altamente contagiosa, já se disseminou por quase todo o mundo,<sup>16</sup> teve impacto na saúde pública e na economia mundial, tendo também impacto no meu estágio.

O Estado Português decretou Estado de Emergência a 19 de março de 2020 e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) procedeu à suspensão temporária dos estágios curriculares para salvaguardar a segurança e saúde dos alunos. Esta pandemia trouxe várias restrições ao funcionamento das farmácias como, por exemplo, formação de equipas de trabalho que trabalham alternadamente, atendimento pelo postigo, diminuição do número de utentes permitidos no interior da farmácia, utilização de equipamentos de proteção, entre outras alterações.

Algumas atividades tiveram que ser canceladas face à nova situação sanitária, tais como formações que iriam se realizar no fim de março e um rastreio na farmácia que ainda estava a ser preparado.

Quando retomei o estágio a realidade com a qual contactei no início do estágio era totalmente diferente da atual, devido a todas as medidas que foram tomadas para salvaguardar a saúde de todos e evitar o contágio. Nos balcões da farmácia existiam soluções para desinfeção das mãos e desinfeção de superfícies, acrílicos, barreiras físicas para assegurar o distanciamento entre o colaborador e o utente, solução para desinfeção das mãos à entrada da farmácia, uso obrigatório de máscara, todos os colaboradores utilizavam equipamentos de proteção individual e a farmácia era limpa e desinfetada duas vezes por dia. Além disso a equipa estava dividida em dois turnos que trabalhavam em dias alternados para evitar o contacto entre os elementos das duas equipas.

A dura realidade fez-me perceber o quão o farmacêutico é importante nestas situações, tanto na educação da comunidade sobre as novas medidas de proteção e de prevenção de contágio como na salvaguarda da saúde pública. O farmacêutico esteve sempre presente nesta fase difícil e vai continuar a estar, pois “há luzes que nunca se apagam”.

#### **4. Casos práticos que surgiram durante o estágio curricular**

O estágio permitiu contactar com diversos casos práticos de aconselhamento, o que enriqueceu a minha formação e levou a que o conhecimento fosse assimilado de uma forma mais rápida e prática. Muitas vezes a farmácia é o primeiro local onde os utentes se dirigem quando necessitam de aconselhamento, principalmente na situação em que nos encontramos. Sempre que surgia alguma dúvida no aconselhamento perguntava a uma farmacêutica e confirmava sempre a minha opção terapêutica com uma das farmacêuticas, pois podia existir outra opção mais apropriada para o utente.

##### **4.1. Caso prático I: picada de inseto**

Apesar do caso prático parecer simples não foi fácil de resolver. Senhor com aproximadamente 65 anos desloca-se à farmácia com uma embalagem de atorvastatina 20 mg e apresentava o lábio superior bastante edemaciado.

O utente referiu que o médico lhe trocou a medicação para o colesterol e que já há duas semanas que toma 1 comprimido depois do jantar de atorvastatina de 20 mg, mas gora quer voltar ao antigo porque este novo medicamento causou-lhe o edema do lábio.

Em conversa com o utente percebi que não existia mais nenhum sintoma de uma possível alergia e que foi a primeira vez que o lábio inchou, o que comprovou o que eu já supunha: o edema do lábio não estava relacionado com alguma alergia ao medicamento ou a algum excipiente da formulação.

Como o utente continuava incrédulo com a minha explicação, perguntei-lhe se acordou com o lábio naquele estado. O utente respondeu que não, o lábio aumentou de tamanho quando ele estava a trabalhar na sua horta. Perguntei-lhe também se não sentiu uma picada de inseto ao qual ele me respondeu: que se algo lhe picou ele não sentiu. No fim do atendimento aconselhei o utente a dirigir-se ao hospital, pois muito provavelmente se tratava de uma reação

local a uma picada de inseto e seria necessário administrar medicação intravenosa para diminuir o edema e aliviar o prurido.

Uma semana mais tarde, o utente dirigiu-se à farmácia para levantar uma receita e referiu que afinal era mesmo uma picada de inseto e que já se sentia muito melhor graças à medicação administrada no hospital.

#### **4.2. Caso prático 2: olho seco**

Senhora com 65 anos dirigiu-se à farmácia e queixou-se que ultimamente os olhos estavam muito secos e que ao fim do dia tinha a sensação “que a pálpebra colava no globo ocular” de tão secos que estavam. Além disso, às vezes apresentavam alguma irritação e vermelhidão.

A utente também referiu que o ortopedista lhe tinha aconselhado a frequentar as termas no verão para tentar aliviar as dores que sente na coluna, pois a senhora tinha sido submetida a uma cirurgia a alguns anos atrás.

Perguntei-lhe quando é que notou que os olhos começaram a estar mais secos, a utente respondeu que foi desde que começou a frequentar as termas. Os vapores e as temperaturas elevadas a que está sujeita nas termas muito provavelmente levaram à secura do olho. Perguntei-lhe se tinha realizado alguma cirurgia ocular ou se usa lentes de contacto, mas a utente respondeu que não. Assim sendo aconselhei que utilizasse Optrex® colírio dupla ação para olhos secos. Pode aplicar 1 a 2 gotas em cada olho sempre que necessário, sendo que não deve ultrapassar as 40 gotas por dia. Devido aos seus constituintes iria hidratar e lubrificar o olho, diminuindo o desconforto ocular. Referi ainda que deve lavar bem as mãos antes de colocar o colírio e depois de abrir a monodose deve descartá-la.

#### **4.3. Caso prático 3: infeção urinária**

Senhora com 30 anos deslocou-se à farmácia e referiu que sentia ardor, pressão no baixo ventre e micção frequente. Pelos sintomas que a utente relatou considerei que se tratava de uma infeção urinária. Questionei-a em relação à duração dos sintomas, ao que esta me referiu que apenas surgiram no dia anterior, logo a infeção urinária ainda se encontrava numa fase inicial.

Deste modo, aconselhei a toma de Advancis<sup>®</sup> Uritabs que é constituído por folhas de uva-ursina e arando vermelho. Este suplemento alimentar pode ser utilizado para prevenir as recidivas ou no tratamento de infeções não complicadas do trato urinário, sendo a posologia diferente nos dois casos. Neste caso em concreto a posologia indicada era 2 comprimidos a seguir ao pequeno-almoço e 2 comprimidos a seguir ao jantar.

Indiquei ainda que devia aumentar o consumo de água e caso não sentisse melhoras ao fim de 4 dias deveria consultar o médico, pois nesse caso seria necessário um antibiótico.

#### **4.4. Caso prático 4: pediculose**

Senhora de 40 anos deslocou-se à farmácia com os seus dois filhos. A senhora referiu que ambos os filhos tinham pediculose e, por isso, procurava algum champó que acabasse com os piolhos. Como o filho mais novo era pequeno tive necessidade de confirmar a sua idade junto da mãe, pois os champós anti piolhos apenas podem ser utilizados a partir do ano de idade.

Como a criança mais nova tinha dois anos acabei por aconselhar o champó tudo em I da Hedrin<sup>®</sup> que elimina piolhos e lêndeas. Referi ainda que este champó se aplica no cabelo seco e deve massajar até que todo o cabelo fique molhado, insistindo na nuca e na zona atrás das orelhas, pois são zonas mais quentes, logo são zonas onde predominam os piolhos. Deve deixar atuar durante 5 minutos e retira com água, posteriormente deve dividir o cabelo por secções e pentear madeixa a madeixa sempre na direção raiz-pontas. Como as crianças tinham bastantes piolhos aconselhei que depois de colocar o champó de tratamento colocasse uma fralda de pano ou toalha à volta da cabeça, como se fosse uma touca para aumentar a eficácia do tratamento.

No fim do atendimento referi que a roupa de cama, almofadas, resguardos das cadeirinhas e os chapéus que as crianças usam deviam ser lavados a temperaturas elevadas e, ainda, que o tratamento tinha que ser repetido daqui a 8 dias devido aos ovos que podem eclodir neste período de tempo.

#### **4.5. Caso prático 5: obstipação**

Senhora com 55 anos apresentou-se na farmácia bastante desconfortável. Referiu que se encontrava obstipada há 4 dias e que tal situação não era comum. Questionou-me se lhe

podia ceder um laxante, pois estava mesmo muito incomodada. Como não tinha nenhum problema de saúde e precisava de um efeito imediato, achei que naquela situação o mais indicado seria um laxante de administração local (supositórios ou enemas), mas a utente descartou logo esta hipótese, dizendo que preferia comprimidos mesmo que demorasse mais tempo a fazer efeito.

Assim sendo, recomendei que tomasse 1 comprimido de Mordelax<sup>®</sup> antes de deitar. Mordelax<sup>®</sup> é constituído por bisacodilo que é um laxante de contacto. Além disso, alertei para a importância da alimentação rica em fibra, do consumo diário de água e da prática de exercício físico no bom funcionamento intestinal.

## Conclusão

O estágio curricular em farmácia de comunitária foi uma etapa muito importante em termos de aprendizagem e de preparação para o mercado de trabalho. Com a realização deste estágio sinto-me mais apta e com mais segurança no aconselhamento farmacoterapêutico, logo mais preparada para desempenhar a minha profissão de uma forma responsável, segura e eficiente.

Todos os desafios que surgiram durante estes meses de estágio contribuíram de forma positiva para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

A componente curricular do MICF dá-nos as bases que depois devem ser aprofundadas e postas em prática durante o estágio. O estágio é também uma oportunidade para investirmos no nosso conhecimento científico e evolução pessoal, pois em contexto prático a assimilação de conteúdos é mais célere. Ao longo do curso foi-nos inculcado que o farmacêutico como profissional de saúde e agente de saúde pública deve manter-se sempre atualizado para proporcionar ao utente um aconselhamento adequado às suas necessidades e, com a realização deste estágio não poderia estar mais de acordo.

No estágio tive a oportunidade de contactar com as várias áreas de trabalho da farmácia de comunitária e concluo que esta saída profissional não se resume apenas ao atendimento ao público e, muito menos, à dispensa de medicamentos.

O farmacêutico comunitário é um profissional multifacetado, pois atualmente, desempenha funções de gestão, *marketing* e, além disso, deve possuir aptidões para as artes plásticas (elaboração de montras atrativas) e um pouco de psicologia para saber lidar com algumas situações difíceis que surgem no atendimento. Cada vez mais o farmacêutico faz parte da comunidade e, muitas vezes é o elo entre os restantes profissionais do SNS e o utente pois, hoje em dia, a colaboração do farmacêutico com os outros profissionais de saúde tem vindo a aumentar.

Termino o estágio com a certeza de que o farmacêutico desempenha um papel muito importante na sociedade atual e que cada vez mais os utentes confiam na sabedoria do farmacêutico.

Para concluir espero ser merecedora da profissão que futuramente irei desempenhar e que tanto gosto, pois como dizia Confúcio:

*“Escolhe um trabalho que gostes e não terás que trabalhar nenhum dia da tua vida.”*

## Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013- **Jornal Oficial da União Europeia.** (2013) 132–170.
2. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Unidade Curricular – Estágio Curricular.** [Acedido a 28 de julho 2020]. Disponível em: [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/20202021?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/20202021?common_core=true&type=ram&id=1172)
3. CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 28 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacêuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
4. ECONOMIAS; 7GRAUS LDA - **Análise SWOT: o que é e para que serve? – Economias.** [Acedido a 28 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>
5. PORTAL ADMINISTRAÇÃO - **Análise SWOT (Matriz): Conceito e aplicação |Portal Administração.** [Acedido a 28 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.portal-administracao.com/2014/01/analise-swot-conceito-e-aplicacao.html>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária.** [Acedido a 30 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio.** 2015. [Acedido a 30 de julho 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_o\\_farmacêutico\\_e\\_o\\_pessoal\\_de\\_apoio\\_5695580485ab147f4836e5.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmacêutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf)
8. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos.** 2015. [Acedido a 30 de julho 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_as\\_infraestruturas\\_e\\_equipamentos\\_20240917255ab147e12498f](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e_equipamentos_20240917255ab147e12498f)
9. VALORMED – **Quem somos.** [Acedido a 30 de julho 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

10. PORTAL GESTÃO – **O que é a filosofia KAIZEN?** [Acedido a 31 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.portal-gestao.com/artigos/7576-o-que-%C3%A9-a-filosofia-kaizen.html>
11. INFARMED – **Psicotrópicos e estupefacientes.** 2010. [Acedido a 6 de agosto 2020]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf/7fb2f5f4-b73a-4595-8d41-b0283184e202?version=1.1](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf/7fb2f5f4-b73a-4595-8d41-b0283184e202?version=1.1)
12. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE – **Manual de relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferências de Faturas do SNS.** 2016. [Acedido a 3 de agosto 2020]. Disponível em: [https://ccmsns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/03/Manual-de-Relacionamento-de-Farm%C3%A1cias\\_v1.18](https://ccmsns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/03/Manual-de-Relacionamento-de-Farm%C3%A1cias_v1.18)
13. INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 6 de agosto 2020]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%ff%ff%ff%ffo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%ff%ff%ff%ffo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=)
14. INFARMED – **Comparticipação de medicamentos.** 2009. [Acedido a 11 de agosto 2020]. Disponível em: [http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/1423C344-3AFE-4D37-A4C3-2D41347D7543/0/16\\_Comparticipacao\\_Medicamentos\\_2.pdf](http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/1423C344-3AFE-4D37-A4C3-2D41347D7543/0/16_Comparticipacao_Medicamentos_2.pdf)
15. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **Medicamentos.** [Acedido a 12 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>
16. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Perguntas Básicas sobre a COVID-19.** [Acedido a 13 de agosto 2020]. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/>

**ANEXOS**

**Anexo I: Montras da farmácia.**



Fotografias: Inês Monteiro

**Anexo II: Máquina de dispensa automática.**



Fotografia: Inês Monteiro

**Anexo III: Interior da farmácia - zona de atendimento.**



Fotografia: Inês Monteiro

**Anexo IV:** Gabinete para prestação de serviços farmacêuticos.



Fotografia: Inês Monteiro

## Anexo V: Folheto informativo - A Mala da Maternidade: o que é necessário?



Para mais informações aconselhe-se com um dos colaboradores da Farmácia do Marco.



FARMÁCIA DO  
MARCO

Rua Amália Rodrigues, nº 133 Marco de Canaveses

Telefone: 255 531 086

E-mail: geral@farmaciadomarco.pt

Com o desenrolar da gravidez aproxima-se o tão esperado dia. A partir da 35ª/36ª semana de gestação deve preparar a mala da maternidade. A mala deve ser prática e pequena.

### O que a mãe necessita levar:

- ✓ 4 camisas de dormir ou pijamas, com abertura à frente de modo a facilitar a amamentação
- ✓ 1 robe
- ✓ Chinelos de quarto e chinelos de banho (de preferência 2 tamanhos acima do habitual)
- ✓ Produtos de higiene pessoal
- ✓ Roupa interior (cuecas de algodão e soutien de amamentação)
- ✓ Creme e discos protetores para mamilos
- ✓ Medicação que toma habitualmente
- ✓ Cinta tubular/contenção
- ✓ Toalha de banho
- ✓ Pensos higiénicos
- ✓ Roupa e sapatos confortáveis para o dia em que tiver alta



### NÃO deve...

- Trazer objetos de valor consigo
- Trazer as unhas pintadas ou com verniz gel

### Para o recém-nascido:

Antes de preparar a mala do bebé deve lavar toda a roupa com água e sabão neutro e deve retirar todas as etiquetas. É recomendado que a roupa do bebé seja de algodão, lã ou linho, macio, não deve ter elásticos, fechos ou carapuços e deve ser fácil de vestir.

- ✓ 4 bodys interiores
- ✓ 2 gorros
- ✓ 4 conjuntos de roupa exterior (por exemplo, babygrows)
- ✓ 4 casacos (deve ter em conta a estação do ano)
- ✓ 4 pares de meias
- ✓ 1 manta para aconchegar o bebé
- ✓ 3 fraldas de pano
- ✓ Fraldas descartáveis (tamanho 1: 3-6 kg)
- ✓ Toalhetas
- ✓ Creme para a muda da fralda
- ✓ Produtos de higiene e creme hidratante
- ✓ Chupeta (opcional)



### Documentação necessária:

- Boletim de saúde da grávida
- Cartão de cidadão
- Ecografias, análises e outros exames realizados durante a gravidez

## PARTE II

### MONOGRAFIA

## CARBAPENEMASES EM ENTEROBACTÉRIAS E O RISCO PARA A SAÚDE PÚBLICA



Adaptado de <sup>1</sup>

## Abreviaturas

<b>CPE</b>	<i>Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae</i>
<b>CRE</b>	<i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i>
<b>CTX-M</b>	<i>Cefotaximase</i>
<b>DGS</b>	Direção-Geral da Saúde
<b>DNA</b>	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
<b>EARS-Net</b>	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>EDTA</b>	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
<b>EFSA</b>	<i>European Food Safety Authority</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>ESBL</b>	<i>Extended spectrum <math>\beta</math>-lactamase</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>EURGen-Net</b>	<i>European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network</i>
<b>EuSCAPE</b>	<i>European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae</i>
<b>IMP</b>	<i>Imipenemase</i>
<b>KPC</b>	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
<b>MBL</b>	<i>Metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i>
<b>NDM</b>	<i>New Delhi metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OXA-48</b>	<i>Oxacillinase-48</i>
<b>PBP</b>	<i>Penicilin Binding Protein</i>
<b>Proteína Qnr</b>	<i>Proteína quinolone resistance</i>
<b>rRNA</b>	<i>Ribosomal ribonucleic acid</i>
<b>TEM</b>	Timoniera
<b>UE/EEE</b>	União Europeia/ Espaço Económico Europeu
<b>VIM</b>	<i>Verona integron metallo <math>\beta</math>-lactamase</i>

## Resumo

Algumas espécies da família *Enterobacteriaceae* são responsáveis pelo aparecimento de infecções adquiridas na comunidade e em hospitais. *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos foram identificadas pela primeira vez há mais de 20 anos e, desde então, têm sido cada vez mais relatadas em todo o mundo.

Estas enzimas são  $\beta$ -lactamases e podem ser divididas em três diferentes classes de Ambler (A, B e D). Na classe A de Ambler estão contidas as KPC, na classe B encontram-se as metalo- $\beta$ -lactamases e na classe D estão descritas as OXA. Carbapenemases como a KPC e a OXA-48 têm sido cada vez mais detetadas em *Enterobacteriaceae*.

Na sua maioria são disseminadas através de plasmídeos e representam as  $\beta$ -lactamases mais potentes; podem hidrolisar vários  $\beta$ -lactâmicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas e os carbapenemos. A produção de carbapenemases por estas bactérias tem impacto clínico, pois a eficácia de muitos antibióticos considerados de último recurso fica comprometida e epidemiológico devido à disseminação global destas estirpes de bactérias.

Para conseguirmos abrandar este processo é essencial compreender os mecanismos pelos quais as bactérias adquirem resistência e como é que esta resistência se propaga entre a população bacteriana.

Para além de apresentar os mecanismos de resistência e os vários tipos de carbapenemases, esta monografia tem também o objetivo de explicar o porquê da presença de carbapenemases em *Enterobacteriaceae* ser considerada um problema de saúde pública e quais as possíveis futuras alternativas aos carbapenemos, uma vez que a eficácia deste antibiótico de último recurso tem sido posta em causa com o aparecimento e disseminação de carbapenemases.

**Palavras-chave:** resistência bacteriana; *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; carbapenemases; KPC; OXA-48; ameaça à saúde pública.

## Abstract

Some species of the *Enterobacteriaceae* family are responsible for the appearance of infections acquired in the community and in hospitals. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* were first identified more than 20 years ago and have since been increasingly reported worldwide.

These enzymes are  $\beta$ -lactamases and can be divided into three different classes of Ambler (A, B and D). Ambler class A contains KPC, class B contains metallo- $\beta$ -lactamases and class D describes OXA. Carbapenemases such as KPC and OXA-48 have been increasingly detected in *Enterobacteriaceae*.

Most are disseminated through plasmids and represent the most potent  $\beta$ -lactamases; can hydrolyze various  $\beta$ -lactams, including penicillins, cephalosporins and carbapenems. The production of carbapenemases by these bacteria has a clinical impact, since the effectiveness of many antibiotics considered as last resort is compromised and epidemiological due to the global spread of these strains of bacteria.

In order to slow down this process, it is essential to understand the mechanisms by which bacteria acquire resistance and how this resistance spreads among the bacterial population.

In addition to presenting the mechanisms of resistance and the various types of carbapenemases, this monograph also aims to explain why the presence of carbapenemases in *Enterobacteriaceae* is considered a public health problem and what are the possible future alternatives to carbapenems, since The effectiveness of this antibiotic of last resort has been called into question by the appearance and spread of carbapenemases.

**Keywords:** Bacterial resistance; Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; carbapenemases; KPC; OXA-48; threat to public health.

# **I. Introdução**

## **I.1. O uso de antibióticos e o desenvolvimento de resistências**

Os antibióticos surgiram no início do séc. XX e revolucionaram a medicina, tornando-se indispensáveis para o tratamento de infecções em seres humanos e animais. Para além da sua utilização no tratamento de doenças infecciosas e de infecções nosocomiais, também têm sido largamente utilizados para outros fins como, por exemplo, na redução do risco de complicações associadas a intervenções cirúrgicas complexas, na quimioterapia e no tratamento de bebés prematuros.<sup>2</sup>

Contudo o uso destes fármacos tem sido acompanhado pelo aparecimento de resistências, colocando em causa a sua eficácia no tratamento de doenças infecciosas e, consequentemente, aumento da morbilidade, e dos custos associados ao tratamento.<sup>2</sup>

A resistência aos antibióticos é um processo biológico natural, contudo tem sido intensificado por um conjunto de fatores. O uso inadequado e amplificado dos antibióticos em medicina humana, veterinária e na promoção do crescimento animal, a utilização de antibióticos em doenças virais, regimes terapêuticos não apropriados e a automedicação agravam a propagação de bactérias resistentes.<sup>2,3</sup>

Todos os anos na União Europeia morrem cerca de 25 000 pessoas devido a infeções provocadas por bactérias resistentes a antibióticos. Deste modo, a resistência bacteriana é considerada uma gigantesca ameaça global à saúde pública.<sup>2,4</sup>

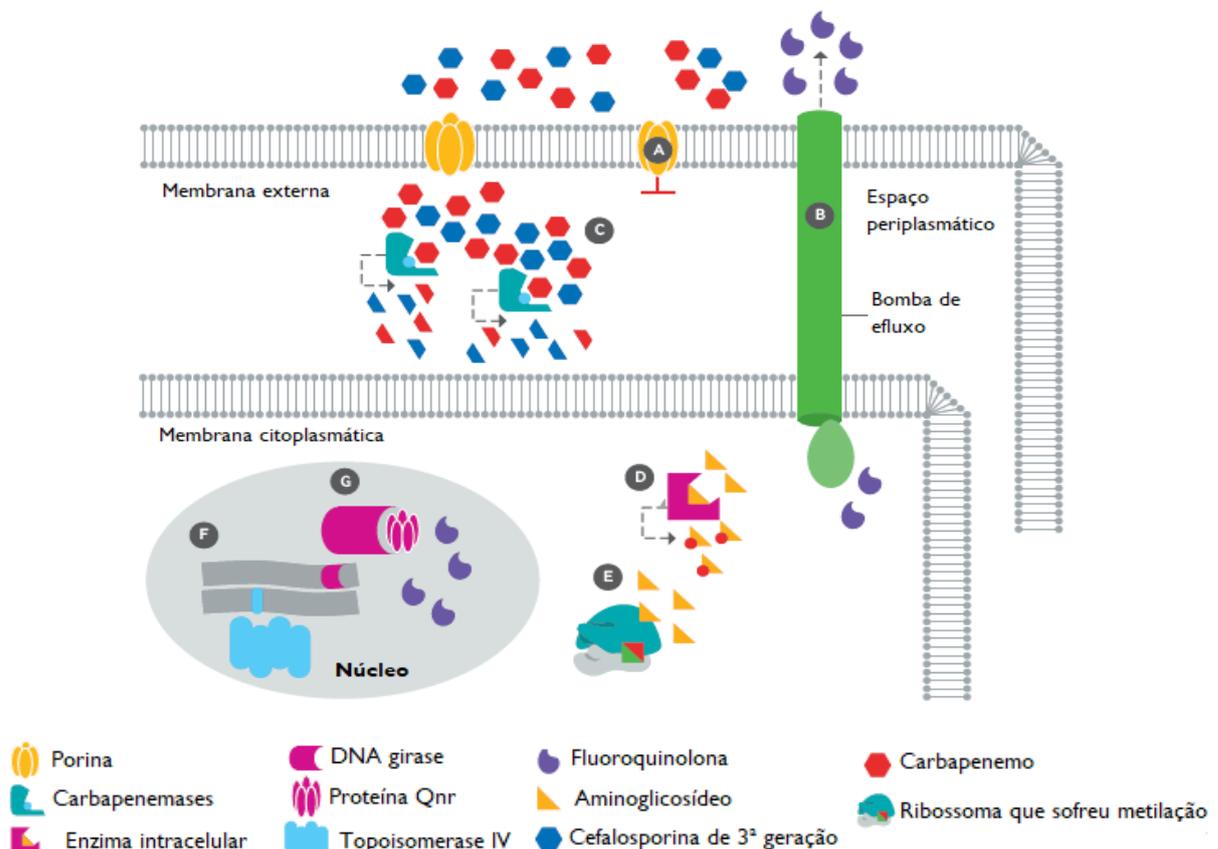
## **I.2. Família *Enterobacteriaceae***

*Enterobacteriaceae* é uma das mais heterogéneas, importantes e maiores famílias de bacilos Gram-negativo e estão entre os patógenos humanos mais comuns, causando infeções adquiridas na comunidade e adquiridas em hospitais. Embora esta família seja bastante complexa são poucas as espécies de bactérias que são responsáveis por infeções. As bactérias pertencentes a esta família são ubíquas na natureza, estando presentes no solo, água e vegetação e, constituem parte do microbiota normal do Homem. Algumas estirpes são responsáveis por várias doenças humanas, tais como, bacteriemias, infeções do trato urinário e infeções intestinais.<sup>5</sup> Também são responsáveis por infeções oportunistas, que se agravam devido à alta resistência que, normalmente, estas bactérias apresentam, uma vez que são propensas a troca de material genético, mesmo entre diferentes géneros da família *Enterobacteriaceae*, aumentando a resistência aos antibióticos. Dadas estas características

levam ao aparecimento de infecções nosocomiais multirresistentes, o que as torna um preocupante problema de saúde pública.<sup>5,6</sup>

Ao longo dos anos estas bactérias foram desenvolvendo vários mecanismos de resistência para lidar com a pressão seletiva causada pelos antibióticos (Figura I), tais como alterações das porinas (A), o que reduz a entrada de antibióticos, pois altera a permeabilidade da membrana externa da bactéria; bombas de efluxo (B), que transportam ativamente os antibióticos para o exterior da célula, resultando numa diminuição da concentração intracelular de antibióticos. Outras estratégias estão relacionadas com a hidrólise ou modificação do fármaco. Como por exemplo, expressão de genes móveis que codificam enzimas que modificam ou inativam os antibióticos, um dos exemplos dessas enzimas são as  $\beta$ -lactamases (C).

As enzimas intracelulares modificam os aminoglicosídeos (D) o que impede a sua ligação ao ribossoma. Metilação da subunidade 16S do rRNA por ação das metilases (E), reduzindo a ligação do aminoglicosídeo ao local alvo no ribossoma bacteriano. Mutações na topoisomerase IV e na DNA girase (F), tornam as fluoroquinolonas ineficazes. As proteínas Qnr (*quinolone resistance*) impedem a ligação das fluoroquinolonas à DNA girase e à topoisomerase IV (G).<sup>6,7</sup>



**Figura I:** Principais mecanismos de resistência das *Enterobacteriaceae*. (Adaptado de<sup>6</sup>)

Em suma, as enterobactérias são consideradas como um dos patógenos mais preocupantes no que diz respeito à resistência aos antibióticos.<sup>8</sup> *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* são muitas vezes, e especialmente a nível hospitalar, bactérias multirresistentes, pois apresentam resistência a pelo menos três classes de antibióticos, sendo por isso referidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como prioridade crítica na Lista de Patógenos Prioritários para Pesquisa e Desenvolvimento de Novos Antibióticos. Esta classificação deve-se à resistência que estas bactérias apresentam aos  $\beta$ -lactâmicos, como cefalosporinas de terceira e quarta geração e carbapenemos.<sup>8;9</sup>

## 2. Utilização de $\beta$ -lactâmicos em *Enterobacteriaceae* e o aparecimento de $\beta$ -lactamases

Os  $\beta$ -lactâmicos são dos antibióticos mais utilizados na prática clínica. Os  $\beta$ -lactâmicos apresentam baixa toxicidade, porque o seu alvo terapêutico apenas existe nas células bacterianas e não nas humanas. Estes antibióticos vão interferir na síntese do peptidoglicano, atuando na fase parietal, pois ligam-se covalentemente às *Penicilin Binding Proteins* (PBPs) e impossibilitam a formação de ligações entre as cadeias do peptidoglicano, impedindo a formação de parede celular. Deste modo, os  $\beta$ -lactâmicos são considerados bactericidas.<sup>10;11</sup>

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos incluem as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenemos e os monobactams. Além disso, ainda existem os inibidores das  $\beta$ -lactamases, como por exemplo, o ácido clavulânico.<sup>10;11</sup>

O uso desadequado desta classe de antibacterianos levou ao desenvolvimento e disseminação de resistências. Alguns dos mecanismos responsáveis pela resistência aos  $\beta$ -lactâmicos são os seguintes:

- Diminuição da permeabilidade da membrana externa, o que leva a uma diminuição da entrada de antibiótico na célula bacteriana e por sua vez diminui as moléculas de antibiótico que se ligam ao alvo terapêutico.
- Alteração das PBPs (alvo dos  $\beta$ -lactâmicos) por redução ou perda total da afinidade ou obtenção de novas PBPs.
- Expressão de bombas de efluxo que levam à expulsão das moléculas de antibiótico para o exterior da célula.
- Sendo que, a causa mais comum de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos nas *Enterobacteriaceae* é a expressão das enzimas  $\beta$ -lactamases.<sup>5;10;12</sup>

Estas enzimas são codificadas pelos genes *bla* e são enzimas produzidas tanto por bactérias Gram-positivas como por bactérias Gram-negativas. Estas enzimas atuam no espaço periplasmático e hidrolisam o anel  $\beta$ -lactâmico, levando à sua abertura e, conseqüente, inativação do antibiótico. Deste modo, estas enzimas impedem a destruição da parede celular. Vários tipos distintos destas enzimas podem conferir resistência a cada um dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.<sup>10;12</sup>

## 2.1. Classificação de $\beta$ -lactamases

Durante bastantes anos a classificação das  $\beta$ -lactamases era difícil em parte porque não havia um critério global de classificação. Devido à vasta diversidade de  $\beta$ -lactamases e o enorme impacto na medicina, várias tentativas foram levadas a cabo para as categorizar.<sup>13;14</sup>

Atualmente existem dois tipos de modelos para classificar estas enzimas. O primeiro modelo baseia-se nas características funcionais e bioquímicas da enzima e o segundo modelo baseia-se na estrutura molecular da enzima.<sup>13;15</sup>

Bush, Jacob e Medeiros em 1995 desenvolveram a classificação funcional. Este sistema de classificação tem por base o perfil do inibidor e o perfil de hidrólise do substrato, sendo muito mais complexo que o modelo molecular.<sup>13;16</sup>

A classificação molecular foi desenvolvida por Ambler e relaciona-se com a sequência de nucleótidos e aminoácidos das enzimas. Este sistema de classificação divide as  $\beta$ -lactamases em quatro classes.<sup>15</sup> As classes A, C e D possuem um grupo serina no local ativo e não possuem significativas similaridades estruturais entre as classes, enquanto que, as enzimas de classe B possuem um ou dois íões zinco.<sup>14</sup>

- Classe A: serina- $\beta$ -lactamases, pois têm uma serina no local ativo. Inicialmente foram descritas em plasmídeos oriundos de bactérias Gram-positivas, sendo posteriormente descritas em bactérias Gram-negativas. Nesta classe estão incluídas as penicilases, que apresentam elevada variabilidade de sequências, as  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBL) e carbapenemases sendo a mais frequente a KPC.<sup>7;13;12</sup>
- Classe B: designadas por metalo- $\beta$ -lactamases, pois necessitam de um íão zinco para a hidrólise do anel  $\beta$ -lactâmico e não de um grupo serina no local ativo como nas classes A, C e D. Nesta classe estão incluídas a maioria das carbapenemases.<sup>13;15;16</sup>
- Classe C: a maioria são  $\beta$ -lactamases cromossômicas, também designadas por cefalosporinases (AmpC), porque são ativas contra as cefalosporinas. Elas são sintetizadas pela maioria das bactérias Gram-negativas, tendo sido encontradas em várias espécies de enterobactérias, mas não em *K. pneumoniae*.<sup>7;15</sup> Estas enzimas

concedem resistência aos inibidores das  $\beta$ -lactamases mas, também, às cefalosporinas de terceira geração. Os genes AmpC codificam estas enzimas e estão relacionados com os genes reguladores (AmpR) que são responsáveis por controlar a sua expressão, o que pode ser uma causa de resistência.<sup>7</sup>

- **Classe D:** estas enzimas são designadas de oxacilinas pois são ativas contra a oxacilina e metilicina. Apresentam analogia estrutural com as enzimas da Classe A. Além disso, são um grupo bastante heterogêneo que abrange várias subfamílias e variantes diferentes, algumas com atividade carbapenemásica.<sup>7;15</sup>

## 2.2. Tipos de $\beta$ -lactamases

Diferentes  $\beta$ -lactamases podem estar presentes nas enterobactérias, o que confere perfis de resistência diferentes aos antibióticos. As enzimas desta família com maior interesse clínico são as  $\beta$ -lactamases de espectro alargado e as carbapenemases.<sup>9;17</sup>

### 2.2.1. $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBL)

Pertencem à classe A de Ambler e são designadas por serina  $\beta$ -lactamases. Hidrolisam a maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos incluindo as cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> geração, monobactams e penicilinas, mas ainda apresentam suscetibilidade aos inibidores das  $\beta$ -lactamases como o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam.<sup>18</sup>

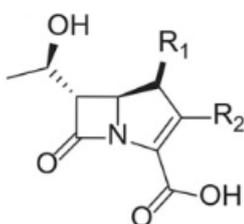
Estas enzimas são codificadas por genes móveis que podem ser permutados entre bactérias. As primeiras variantes genéticas que surgiram eram derivadas da TEM e da SHV. Contudo nos últimos anos, tem-se vindo a observar um aumento da disseminação mundial de bactérias produtoras de CTX-M. As  $\beta$ -lactamases CTX-M são comumente encontradas em *E. coli* e *K. pneumoniae* mas já foram encontradas noutras espécies de *Enterobacteriaceae*.<sup>9;17;19;20</sup>

Os carbapenemos não são hidrolisados pelas ESBL, assim sendo são uma das escassas opções terapêuticas para infeções graves causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL.<sup>20</sup>

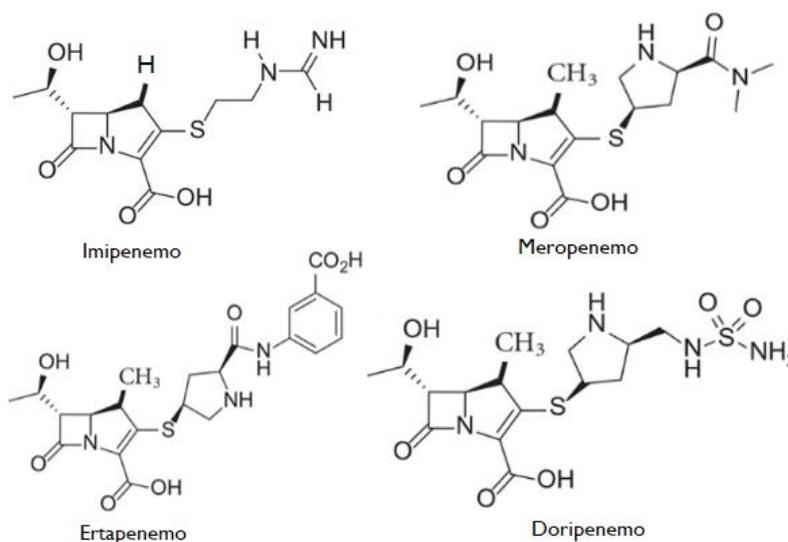
### 2.2.2. Carbapenemases

Os carbapenemos são uma classe de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos de largo espectro com atividade contra bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Em termos de estrutura são idênticos às penicilinas, com a exceção da substituição de um átomo de carbono por um de enxofre (Figura 2). Os carbapenemos são muito utilizados no tratamento de infeções

causadas por bactérias multirresistentes e/ou bactérias produtoras de ESBL. Os antibióticos pertencentes ao grupo dos carbapenemos são o ertapenemo, imipenemo, meropenemo e o doripenemo (Figura 3).<sup>17;21</sup>



**Figura 2:** Estrutura química geral dos carbapenemos. (Adaptado de<sup>17</sup>)



**Figura 3:** Estrutura química dos antibióticos pertencentes ao grupo dos carbapenemos. (Adaptado de<sup>17</sup>)

A resistência a estes antibacterianos foi relatada pela primeira vez em 1990, desde então, tem sido cada vez mais referenciada e têm-se disseminado à escala global.<sup>17;22;23</sup>

As *Enterobacteriaceae* Resistentes a Carbapenemos (CRE) integram um subgrupo da família *Enterobacteriaceae* que apresenta resistência aos carbapenemos, sendo que esta resistência se pode dever à aquisição de genes móveis que codificam enzimas que hidrolisam os carbapenemos (carbapenemases) ou à deficiente expressão de porinas à superfície da célula bacteriana, o que leva a uma diminuição da captação de antibiótico. Existem dois tipos de CRE as CRE produtoras de carbapenemases e as CRE não produtoras de carbapenemases, sendo que a taxa de mortalidade das infeções por CRE produtoras de carbapenemases é superior à taxa de mortalidade das infeções por CRE não produtoras de carbapenemases.<sup>22;24</sup>

As carbapenemases são enzimas bastante heterogêneas e de amplo espectro de ação, que conseguem hidrolisar a maioria dos antibióticos β-lactâmicos, incluindo os carbapenemos.

Existem várias variantes genéticas de carbapenemases: carbapenemase de *K. pneumoniae* (KPC), oxacilinas tipo 48 (OXA-48), Nova Deli metalo-betalactamases (NDM), imipenemase metalo-betalactamase (IMP) e Verona *Integron-encoded* metalo-betalactamases (VIM).<sup>23;25;26</sup>

No que diz respeito à hidrólise de carbapenemos e à propagação geográfica, as carbapenemases mais eficazes são a OXA-48, KPC, NDM, IMP e VIM.<sup>25;26</sup>

### **2.2.2.1. Classificação de Carbapenemases**

Tal como no caso das  $\beta$ -lactamases, as carbapenemases podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura molecular ou, de acordo, com as suas características bioquímicas e funcionais.<sup>23;25</sup>

Segundo o sistema de classificação molecular desenvolvido por Ambler as carbapenemases encontram-se em 3 classes de  $\beta$ -lactamases: carbapenemases da classe A, carbapenemases da classe B e carbapenemases da classe D.<sup>23;25</sup>

#### **Carbapenemases da classe A**

Atualmente já foram descritas várias carbapenemases da classe A. Estas enzimas podem ser codificadas por cromossomas ou por plasmídeos, como é o caso das KPC. Porém, todas estas enzimas hidrolisam eficazmente os carbapenemos e são inibidas parcialmente pelo ácido clavulânico.<sup>23;25;27</sup>

As KPCs foram inicialmente descritas em 1996 nos Estados Unidos da América, atualmente, já estão espalhadas por quase todo o mundo. A taxa de mortalidade das infeções por bactérias produtoras de KPC é igual ou superior a 50%.<sup>25;27</sup>

#### **Carbapenemases da classe B**

A primeira metalo-betalactamase (MBL) a ser identificada foi a IMP em 1991 no Japão. Hoje em dia, as MBL têm sido identificadas um pouco por todo o mundo. As enzimas do tipo VIM e IMP foram identificadas no Japão, na Grécia e em Taiwan, mas já foram reportados casos noutros países. NDM foi descoberta em 2008 na Suécia e o seu portador era um paciente proveniente de Nova Deli.<sup>23;25;28</sup>

Estas enzimas conseguem hidrolisar todos  $\beta$ -lactâmicos, exceto a azetreonam; podem ser inibidas pelo EDTA, mas não pelo ácido clavulânico. As infeções por bactérias produtoras de MBL possuem uma taxa de mortalidade que se situa entre os 18% e os 67%.<sup>23;25</sup>

## Carbapenemases da classe D

As oxacilinas são designadas desta forma devido ao seu substrato favorito, a oxacilina. O local ativo desta enzima contém um aminoácido de serina. A OXA-48 foi isolada pela primeira vez na Turquia em 2008 a partir de uma estirpe *K. pneumoniae*, tendo sido relatados vários surtos nosocomiais na Turquia. A sua distribuição geográfica atual é muito mais ampla.<sup>21;24;25;26</sup>

A OXA-48 hidrolisa fracamente as cefalosporinas de largo espectro e os carbapenemos. Ao contrário das carbapenemases que pertencem à classe B, estas carbapenemases não são inibidas por agentes quelantes, EDTA, nem pelo ácido clavulânico.<sup>25;26</sup>

Foram identificadas em várias espécies da família *Enterobacteriaceae*, principalmente em *E. coli* e *K. pneumoniae*. Desconhece-se a taxa de mortalidade das infeções por bactérias produtoras de OXA-48.<sup>25;26</sup>

### 2.3. *E. coli* e *K. pneumoniae* e a resistência aos carbapenemos

*E. coli* e a *K. pneumoniae* são duas espécies de bactérias que pertencem à família *Enterobacteriaceae* e são responsáveis por causar infeções graves em seres humanos. Estas bactérias podem ser responsáveis por infeções nosocomiais ou adquiridas na comunidade. Estas bactérias podem ser resistentes a vários antibióticos, o que agrava o cenário atual de resistência aos antibióticos.<sup>29</sup>

A *K. pneumoniae* pode adquirir resistência através de plasmídeos. A resistência na *E. coli* e na *K. pneumoniae* desenvolve-se rapidamente através da ocorrência de mutações ou da aquisição de genes móveis que codificam enzimas com capacidade de hidrolisar o anel  $\beta$ -lactâmico, serve de exemplo as carbapenemases e as ESBL.<sup>29</sup>

Os genes móveis estão contidos em transposões ou sequências de inserção e tem a capacidade de transferir informação genética entre espécies, incluindo os genes de resistência.<sup>6</sup>

#### 2.3.1. Carbapenemases OXA e KPC

A KPC é considerada a carbapenemase mais problemática da classe A, devido à sua localização em plasmídeos e à sua presença em *K. pneumoniae* que apresenta elevada capacidade de acumular e transferir determinantes de resistência.<sup>30</sup> A primeira KPC identificada foi a KPC-I e foi isolada a partir de um isolado de *K. pneumoniae* na Carolina do Norte em 1996.<sup>30</sup> Para além de hidrolisar os carbapenemos também é ativa contra cefalosporinas, penicilinas e monobactamos, mas apresentou maior afinidade para o meropenemo. O gene que codifica a enzima KPC-I é o gene *bla*<sub>KPC-1</sub>.<sup>30</sup>

Posteriormente foram detetadas as enzimas KPC-2 e KPC-3 em isolados de *K. pneumoniae*.<sup>31</sup> Através da análise das sequências genéticas, conclui-se que a KPC-2 é idêntica à KPC-1, enquanto que a KPC-3 difere da KPC-2 por alteração de um aminoácido de histidina por um de tirosina. A KPC-2 e a KPC-3 têm-se disseminado para outras espécies da família das *Enterobacteriaceae* devido à expansão clonal e à transferência horizontal de genes.<sup>31</sup> Até ao momento foram descritas mais de 20 variantes de KPC, as mais comuns em todo o mundo são a KPC-2 e a KPC-3. Na espécie *K. pneumoniae*, a propagação mundial do gene *bla<sub>KPC</sub>* deve-se a um clone principal (ST-258) que é um ótimo transportador. No entanto existem outros clones, como por exemplo o ST512 na Finlândia ou o ST11 em Singapura.<sup>32;33;34</sup>

Normalmente, o gene *bla<sub>KPC</sub>* está associado a um único transposão, Tn4401. Este transposão pertence à sub-família Tn3 e é composto por 10 kb, o gene KPC-2, um gene resolvase, um transposase e duas sequências novas de inserção IS *Kpn6* e IS *Kpn7*.<sup>35</sup>

A KPC tem sido descrita em várias bactérias da família *Enterobacteriaceae*, incluindo a *E. coli*, em *Pseudomonas aeruginosa* e em *Acinetobacter baumannii*.<sup>30</sup> As estirpes de *K. pneumoniae* produtoras de KPC podem também apresentar défice de OmpK35 e OmpK36, que são porinas responsáveis pela entrada dos carbapenemos nas células bacterianas, o que irá aumentar a resistência aos carbapenemos.<sup>36;37</sup>

Atualmente existem inúmeras enzimas do tipo OXA descritas. As primeiras OXA a serem isoladas a partir de bactérias Gram-negativas foram a OXA-1, OXA-2 e OXA-3 e eram codificadas por plasmídeos. Posteriormente surgiu a OXA-11 que foi a primeira oxacilinase de espectro alargado. A OXA-23 foi a primeira OXA resistente aos carbapenemos a ser identificado num plasmídeo através de um isolado de *A. baumannii*.<sup>30</sup>

As enzimas OXA-48 estão relacionadas com a família *Enterobacteriaceae* e são consideradas como uma preocupação atual no que diz respeito à resistência aos carbapenemos. Esta enzima hidrolisa fracamente os carbapenemos, apresentando maior atividade contra o imipenemo, mas em conjunto com a diminuição da permeabilidade da membrana bacteriana pode levar a um aumento na resistência aos carbapenemos. As bactérias desta família podem conter o gene que codifica as OXA-48 (*bla<sub>OXA-48</sub>*) juntamente com genes que codificam as ESBL ou as AmpC, ou ambas, o que aumenta ainda mais a resistência.<sup>30;38</sup>

Hoje em dia, a OXA-48 não está presente unicamente em *K. pneumoniae*, encontrando-se noutras espécies da família *Enterobacteriaceae*.<sup>30;39</sup> O plasmídeo pOXA-48a transporta o gene *bla<sub>OXA-48</sub>* em *K. pneumoniae*. Este plasmídeo é um plasmídeo do tipo IncL / M com 62,3 kb e o gene *bla<sub>OXA-48</sub>* foi integrado devido a um transposão Tn1999 que continha a jusante e a montante a sequência de inserção IS1999, que desempenha o papel de promotor da expressão do gene *bla<sub>OXA-48</sub>*.<sup>40</sup> De um modo geral, a atual disseminação da OXA-48 está relacionada com

um único plasmídeo com elevada taxa de conjugação entre diferentes espécies de enterobactérias.<sup>41</sup>

Já foram descritas várias variantes da OXA-48, tais como OXA-181, OXA-232, OXA-204, OXA-162, OXA-163 e OXA-244, estando ordenadas da mais comum para a menos comum.<sup>42</sup> A variante OXA-181 difere da OXA-48 devido à substituição de quatro aminoácidos.<sup>43</sup>

As *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 têm-se disseminado rapidamente em vários ecossistemas e o número de reservatórios tem aumentado, não existindo apenas em hospitais, já se encontram disseminadas na comunidade (animais e meio ambiente).<sup>44;45</sup>

### 3. Disseminação de carbapenemases

A disseminação global de carbapenemases deve-se à disseminação de bactérias com determinantes genéticos que levam à produção de carbapenemases. Um dos exemplos de disseminação de estirpes produtoras de carbapenemases é o caso da NDM. Inicialmente foi detetada na Suécia uma estirpe de *K. pneumoniae* isolada de um doente proveniente da Índia.<sup>46;47</sup> Esta carbapenemase é endémica na Índia, Bangladesh e Paquistão. Contudo, *K. pneumoniae* produtoras de NDM espalharam-se rapidamente da Índia para o Reino Unido, onde também já é considerada endémica, devido às estreitas relações entre estes países. Além disso, a NDM já se encontra disseminada por vários países devido por exemplo a viagens e à globalização de comércio de animais.<sup>46;47;48</sup>

A resistência bacteriana a um determinado antibiótico pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência adquirida pode se dever a mutações ou à transferência horizontal de genes que, por sua vez, pode se dever a mecanismos de transformação, transdução ou conjugação.<sup>49;50</sup>

As mutações podem ocorrer aquando da replicação do DNA e são transmitidas às células filhas.<sup>50</sup> Algumas destas mutações podem ser benéficas para as bactérias, tornando-as resistentes aos antibióticos.<sup>49</sup>

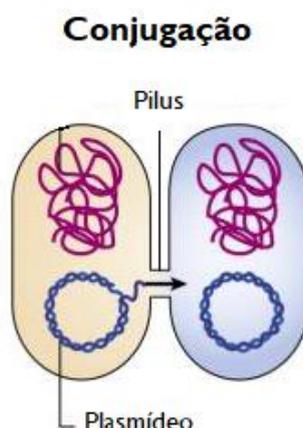
A transferência horizontal de genes é a forma mais comum de aquisição de resistência nas bactérias e é responsável pela rápida disseminação de resistências bacterianas. Através deste mecanismo as bactérias podem partilhar entre si uma variedade de genes, que podem codificar características vantajosas para a sua sobrevivência, como é o caso dos genes de resistência.<sup>49;51</sup> Em comparação com as mutações espontâneas, este processo é muito mais rápido no que diz respeito à aquisição de genes necessários para a sobrevivência destes microrganismos. A transferência de genes entre bactérias pode ocorrer através de um dos seguintes mecanismos: transdução, transformação ou conjugação. DNA extracelular,

plasmídeos e bacteriófagos são os responsáveis pela transferência horizontal de genes a partir dos processos transformação, conjugação e transdução, respectivamente.<sup>49;50;51</sup> No caso das carbapenemases, o mecanismo mais comum é a conjugação (Figura 4).<sup>51</sup>

### 3.1. Conjugação

A conjugação ocorre devido à transferência unidirecional de DNA plasmídico de cadeia simples de uma célula dadora para uma célula recetora através da formação de pílus. Este processo de transferência de genes normalmente realiza-se entre bactérias da mesma espécie ou bactérias relacionadas. Para ocorrer este processo para além das células dadoras, recetoras e da formação do pílus é também necessário um plasmídeo conjugado que contém todos os genes que são necessários para a sua replicação.<sup>49;51</sup>

Os plasmídeos são elementos genéticos extracromossómicos de DNA circular que se encontram em bactérias e que se replicam independentemente do DNA cromossómico.<sup>52</sup>



**Figura 4:** Mecanismo de transferência de genes por conjugação. (Adaptado de<sup>51</sup>)

### 3.2. Elementos genéticos móveis: Transposões

Os genes de resistência podem estar associados a plasmídeos ou transposões. A resistência à *E. coli* e à *K. pneumoniae* pode se dever à aquisição de genes móveis que podem estar inseridos em transposões. O mecanismo mais comum de transferência destes elementos é a conjugação embora também possam ocorrer por transformação ou transdução.<sup>51;53</sup>

Os transposões (*jumping genes*) são elementos genéticos móveis que têm a capacidade de transferir o DNA entre diferentes posições no genoma ou entre moléculas de DNA diferentes, por exemplo entre plasmídeos ou de um plasmídeo para o cromossoma.<sup>51</sup> Alguns autores designam essas regiões de multirresistência por manchas genómicas, pois podem codificar resistência a várias classes de antibióticos.<sup>54</sup>

Este tipo de evento pode ser uma ocorrência favorável para a bactéria, mas vai depender das interações entre os componentes genéticos móveis disponíveis, da pressão seletiva e da capacidade da bactéria de adquirir e melhorar essa combinação de genes de resistência.<sup>54</sup>

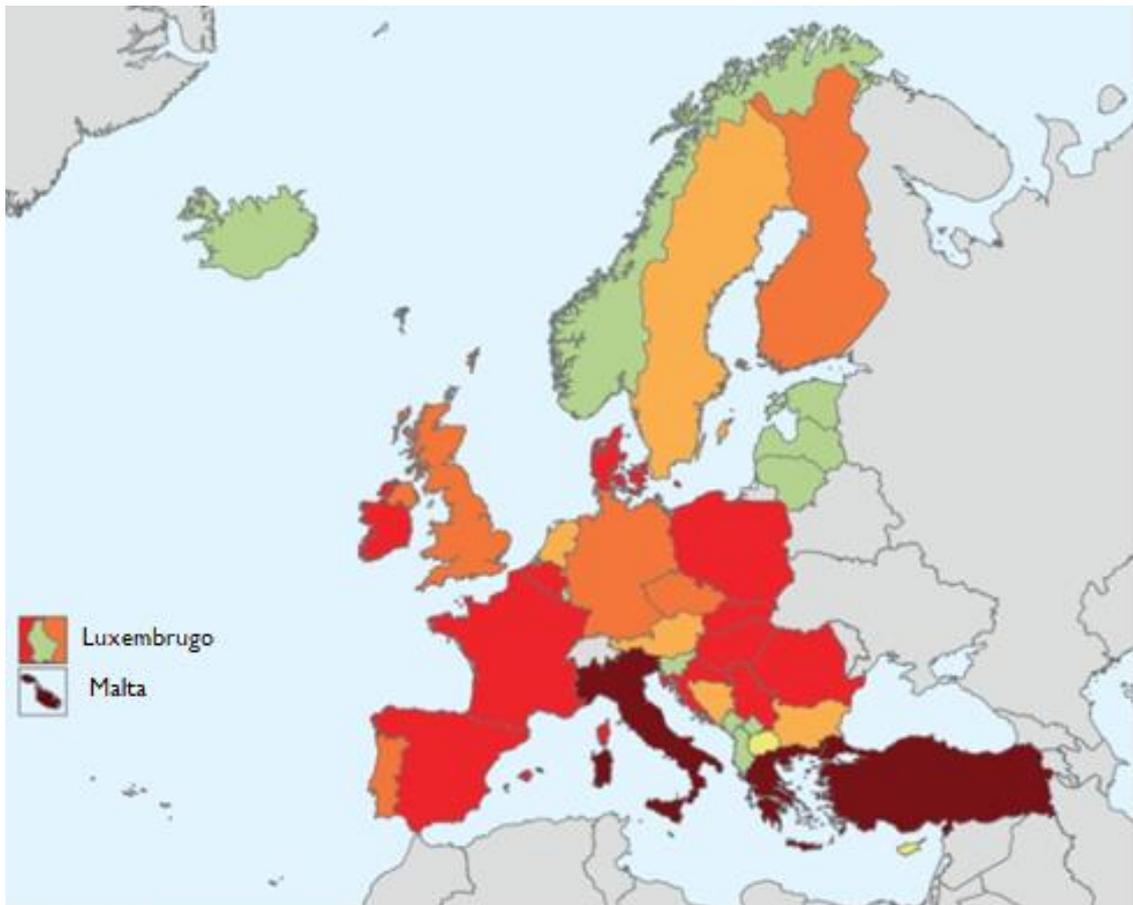
## 4. Epidemiologia

No início dos anos 90 surgiram os primeiros relatos de isolados de enterobactérias resistentes aos carbapenemos, desde então estas estirpes têm-se disseminado pelo mundo. A disseminação das enterobactérias produtoras de carbapenemases (CPE) está a aumentar cada vez mais rápido o que as torna uma potencial ameaça para os sistemas de saúde mundiais e para a própria saúde dos utentes.<sup>55;56;57</sup>

O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) desenvolveu em 2017 a Rede Europeia de Vigilância de Genes de Resistência Antimicrobiana (EURGen-Net) com o intuito de avaliar e pesquisar a presença de enterobactérias resistentes a carbapenemos e/ou colistina na Europa.<sup>55;57</sup>

O sistema de estadiamento epidemiológico é utilizado para avaliar a extensão da CPE nos sistemas de saúde. Este sistema abrange sete estádios (0, 1, 2a, 2b, 3, 4 e 5) que descrevem a disseminação de CPE por país, sendo que o estádio 0 corresponde a nenhum caso e o estádio 5 corresponde a situação endémica. Infelizmente, em 2018 nenhum dos 37 países europeus que participaram no estudo se encontrava no estádio 0, embora em 2015 três países situavam-se nesse estádio. Dos 37 países que participaram no estudo, 16 países relataram propagação regional e inter-regional da CPE. Grécia, Malta, Itália e Turquia desde 2015 que se encontram no estádio 5. Comparando com a avaliação realizada em 2015, 11 países apresentam um estádio epidemiológico mais elevado, o que indica que ocorreu disseminação entre 2015 e 2018. Portugal em 2018 encontrava-se no estádio 2b, isto é, surtos hospitalares esporádicos (Figura 5).<sup>55;56;57</sup>

Resultados provenientes da EURGen-Net e do Inquérito Europeu sobre *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemase (EuSCAPE) evidenciam que a situação geral das CRE tem vindo a piorar de 2010 até 2018 nos vários países da UE / EEE.<sup>57</sup>



#### Estádios epidemiológicos

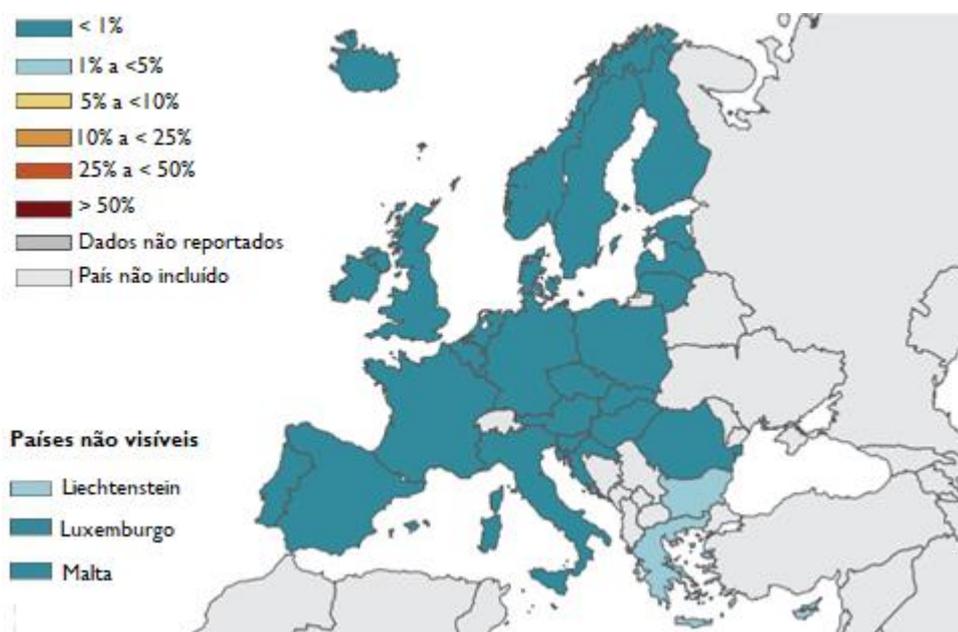
- **Estádio 1:** ocorrência esporádica (casos únicos e epidemiologicamente não relacionados)
- **Estádio 2a:** surto hospitalar único (dois ou mais casos na mesma instituição e epidemiologicamente associados)
- **Estádio 2b:** surtos hospitalares esporádicos (surtos hospitalares não relacionados, sem transmissão inter-instituições reportadas)
- **Estádio 3:** propagação regional (mais de um surto hospitalar epidemiologicamente relacionados em hospitais que pertencem à mesma região)
- **Estádio 4:** propagação inter-regional (múltiplos surtos epidemiologicamente relacionados que ocorrem em diferentes distritos)
- **Estádio 5:** situação endêmica (a maioria dos hospitais do país tem casos admitidos)

**Figura 5:** Situação epidemiológica das *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases na Europa (julho de 2018) (n=37). (Adaptado de<sup>57</sup>)

#### 4.1. Epidemiologia da *E. coli*

Em 2018 na UE/EEE mais de metade dos isolados de *E. coli* (58,3%) que foram relatados à EARS-Net apresentavam resistência a pelo menos uma das classes de antibióticos que se encontram em vigilância regular (aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenemos).<sup>29</sup>

Na UE/EEE, em 2018, a maior percentagem de resistência da população foi apresentada para a aminopenicilinas (57,4%), sucedida pelas fluoroquinolonas (25,3%), cefalosporinas de terceira geração (15,1%) e, por fim, os aminoglicosídeos (11,1%). A resistência aos carbapenemos em *E. coli* permanece muito baixa (Figura 6).<sup>29</sup>



**Figura 6:** Percentagem de isolados da espécie *E. coli* que apresentam resistência aos carbapenemos em cada um dos países da UE/EEE (julho 2018). (Adaptado de<sup>29</sup>)

Em média na UE/EEE a percentagem de isolados invasivos de *E. coli* resistentes a carbapenemos tem vindo a diminuir de 2015 (0,2%) a 2018 (0,1%). Embora este decréscimo seja pequeno é bastante significativo. O Reino Unido e a Eslovênia apresentaram durante este período um decréscimo significativo na percentagem de isolados de *E. coli* resistentes aos carbapenemos, enquanto que, Portugal, Itália e Chipre demonstraram um aumento significativos.<sup>29;55;56</sup>

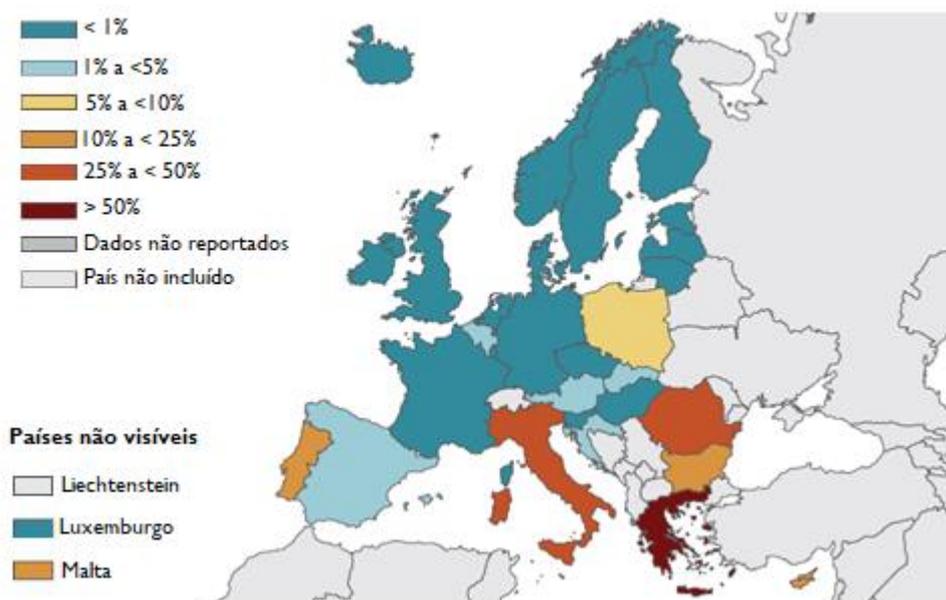
De acordo com relatórios da Direção Geral de Saúde (DGS) e relatórios do ECDC, de 2014 até 2018 a percentagem de isolados de *E. coli* resistentes a carbapenemos tem vindo a aumentar significativamente, já que em 2014 essa percentagem era nula e em 2018 se encontrava em 0,5%. Assim sendo, a percentagem de isolados resistentes a carbapenemos em Portugal é superior à média da UE/EEE.<sup>55;56;58;59</sup>

#### 4.2. Epidemiologia da *K. pneumoniae*

Em 2018, na UE/EEE mais de um terço dos isolados de *K. pneumoniae* que foram reportados à EARS-Net são resistentes a um ou mais antibióticos que se encontram em

vigilância regular (cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenemos). De acordo com os dados obtidos em 2018, as cefalosporinas de terceira geração apresentavam maior percentagem média de resistência (31,7%), sendo sucedidas pelas fluoroquinolonas (31,6%), pelos aminoglicosídeos (22,7%) e pelos carbapenemos (7,5%).<sup>29</sup>

Os países representados na Figura 7 exibem uma variação elevada no que diz respeito às percentagens de isolados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemos. O sul e o leste da Europa apresentam maiores percentagens em comparação com o norte da Europa.<sup>29</sup>



**Figura 7:** Percentagem de isolados da espécie *K. pneumoniae* que apresentam resistência aos carbapenemos em cada um dos países da UE/EEE (julho 2018). (Adaptado de<sup>29</sup>)

Entre 2015 e 2018 houve um aumento nas percentagens médias de isolados de *K.pneumoniae* resistentes a carbapenemos, variando de 6,8% para 7,5% na UE/EEE. O único país que apresentou um decréscimo significativo, durante este período, de isolados resistentes foi a Itália. Portugal encontra-se entre os países onde ocorreu um aumento significativo juntamente com Espanha, Polónia, Malta, Dinamarca, Reino Unido, Noruega, Dinamarca, Finlândia, Eslováquia e Bulgária.<sup>29;55;56</sup>

Até 2007, em Portugal, não tinha sido reportada nenhuma estirpe de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos. Em 2008 foi reportada pela primeira vez a nível nacional uma estirpe que possuía esses atributos. De 2014 a 2018, em Portugal, a percentagem de isolados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemos aumentou exponencialmente de 1,8% até 11,7%.<sup>58;59</sup>

Em suma, a disseminação da resistência em *K. pneumoniae* na UE/EEE é bastante problemática. Apesar do aumento denotado durante o período de 2015 a 2018 tenha sido mais moderado do que no período de 2010 a 2014 existe uma necessidade de melhorar as medidas de monitoramento e aumentar os esforços para tentar travar este aumento da resistência.<sup>29;60</sup>

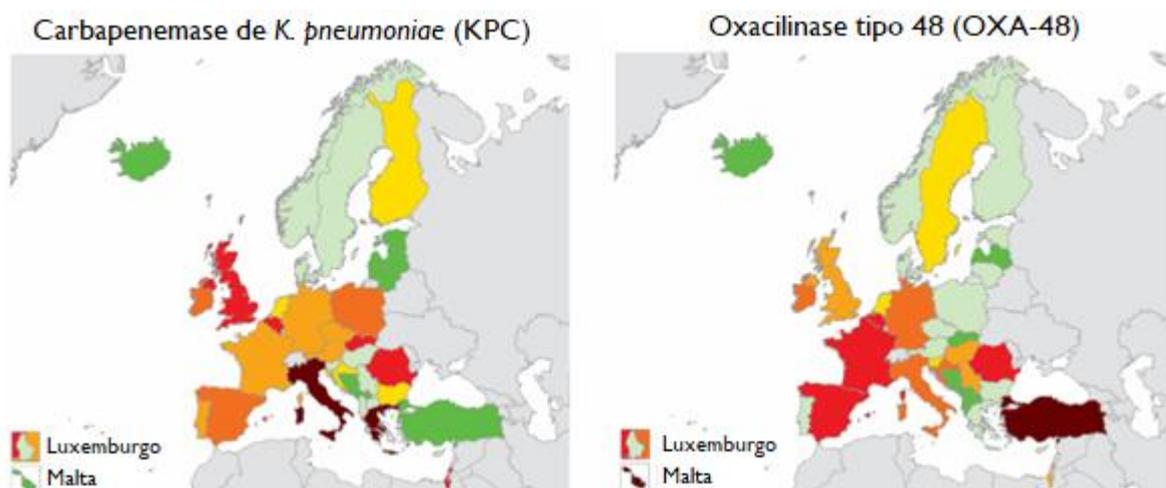
#### **4.3. Situação epidemiológica da OXA-48 e da KPC na Europa**

Yigit e colaboradores foram os primeiros a descobrir em 2001 um isolado de *K. pneumoniae* que continha uma a KPC. No ano de 2000 as *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC tinham-se disseminados pelo nordeste dos EUA, onde se tornaram endêmicas. A partir daí esta estirpe propagou-se pelos EUA e, mais tarde, por todo o mundo. Atualmente, são as carbapenemases mais predominantes na Argentina, Colômbia, Itália, Brasil, Grécia, China e Israel.<sup>22</sup>

Poirel e colaboradores, em 2004, descreveram pela primeira vez a OXA-48 através de um isolado clínico na Turquia. Hoje em dia, as *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 são endêmicas no Norte de África, no Médio Oriente e na Índia.<sup>22</sup>

Segundo uma avaliação realizada por especialistas de 38 países realizada em maio de 2015, as *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC apresentava maior disseminação no território europeu. A disseminação das *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 tem aumentado em comparação com fevereiro de 2013, visto que 8 países apresentam propagação regional ou inter-regional e 2 países apresentam situação endêmica (Figura 8).<sup>61</sup>

A distribuição europeia de *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 e KPC varia, por exemplo, em Malta observa-se exclusivamente *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 e na Grécia são mais predominantes as *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC.<sup>29;61;62</sup>



### Estádios epidemiológicos

- **Estadio 1:** ocorrência esporádica (casos únicos e epidemiologicamente não relacionados)
- **Estadio 2a:** surto hospitalar único (dois ou mais casos na mesma instituição e epidemiologicamente associados)
- **Estadio 2b:** surtos hospitalares esporádicos (surtos hospitalares não relacionados, sem transmissão inter-instituições reportadas)
- **Estadio 3:** propagação regional (mais de um surto hospitalar epidemiologicamente relacionados em hospitais que pertencem à mesma região)
- **Estadio 4:** propagação inter-regional (múltiplos surtos epidemiologicamente relacionados que ocorrem em diferentes distritos)
- **Estadio 5:** situação endêmica (a maioria dos hospitais do país tem casos admitidos)

**Figura 8:** Distribuição geográfica das *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC e OXA-48 em 38 países europeus, maio de 2015. (Adaptado de<sup>62</sup>)

Em Portugal, foram reportados casos hospitalares únicos ou isolados esporádicos. As CPE mais relatadas foram as *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC; as *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 foram relatadas recentemente.<sup>63;64</sup>

Um estudo publicado em 2020 realizado por Elizeth Lopes e colaboradores sobre a epidemiologia das carbapenemases em enterobactérias no Norte de Portugal demonstrou que a carbapenemase predominante nos isolados de *K. pneumoniae* é a KPC-2 (91%) seguida pela OXA-48 (9%).<sup>65</sup> No resto do país predomina a KPC-3.<sup>24;65</sup>

## 5. Fatores de risco

A taxa de mortalidade associada a infeções graves por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos varia entre 30% e 75%.<sup>66</sup> O número de mortes devido a infeções causadas por

*K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes a carbapenemos na UE/EEE em 2015 foi estimado em 2 118 e 141, respetivamente.<sup>67</sup>

Como foi indicado anteriormente, as infeções causadas por estas estirpes de bactérias apresentam uma mortalidade elevada e existem vários fatores que podem aumentar o risco de colonização ou infeção por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos e/ou produtoras de carbapenemases. No entanto, nenhum destes fatores constitui um risco independente para causar uma infeção por CPE. Estas estirpes são disseminadas para novos pacientes a partir do contacto direto com um indivíduo infetado ou através de profissionais de saúde.<sup>68</sup>

As infeções causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos surgem principalmente em indivíduos que residem em hospitais, em unidades de cuidados continuados ou em lares, sendo os idosos um importante reservatório para estas bactérias. O tempo de internamento continuado nestes locais, a presença de comorbilidades, a idade avançada e a necessidade de ventilação mecânica estão relacionadas com a aquisição de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemos.<sup>68;69;70</sup>

Uma das características destas bactérias é que elas são oportunistas e conseguem entrar no nosso corpo através de feridas (por exemplo, estomas e úlceras de pressão) ou através da inserção de cateteres intravenosos e de algália. Assim, utentes algaliados, que possuam cateteres ou que são sujeitos a múltiplos procedimentos cirúrgicos constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de infeções causadas por estas bactérias.<sup>68;69;70</sup>

Outro fator de risco muito importante é a utilização anterior de algum antibiótico como por exemplo as fluoroquinolonas, os carbapenemos, algumas penicilinas, a vancomicina e os inibidores dos beta-lactâmicos, pois pode levar ao aparecimento de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemos e/ou produtoras de KPC.<sup>60;69;70</sup>

Indivíduos transplantados ou imunodeprimidos têm maior probabilidade de desenvolver uma infeção causada por estas bactérias.<sup>69;70</sup>

Por último, a transferência de doentes entre serviços diferentes dentro do mesmo hospital e entre instituições de saúde está relacionada com um aumento da disseminação das CPE. Além disso, a transferência de doentes entre países está relacionada com o aumento da disseminação destas estirpes principalmente, quando um dos países é uma região endémica de CPE.<sup>71;72</sup> Existem relatos epidemiológicos que indicam que o aparecimento das KPC em determinadas regiões se deve à entrada de indivíduos portadores nesses países.<sup>46;72</sup>

## 6. Medidas de prevenção

As CRE apresentam um elevado impacto na saúde humana, uma vez que apresentam uma frequência de ocorrência de infeções elevada, as opções de tratamento são limitadas, a taxa de mortalidade é significativa e possuem potencial de propagação tanto na comunidade como no meio hospitalar.<sup>55;56</sup>

Deste modo é importante implementar determinadas medidas que visem o controlo da transmissão destas bactérias tanto em meio hospitalar como na comunidade.<sup>55;56</sup>

### 6.1. Medidas de prevenção da transmissão das CRE em hospitais ou noutros serviços de saúde

A correta higienização das mãos embora possa parecer uma medida simples é fundamental para o controlo e prevenção de infeções e, também, no controlo da transmissão cruzada de muitas bactérias.<sup>55;56</sup>

As precauções no contacto com os doentes infetados são muito importantes para tentar controlar as infeções hospitalares. Estas precauções incluem o isolamento do doente, limitar as transferências dos doentes entre serviços ou enfermarias do mesmo hospital ou transferências de doentes entre hospitais, utilização de equipamento de proteção individual (tais como aventais e luvas), utilização de equipamentos apenas dedicados àquele doente ou, em alternativa, equipamentos descartáveis e a limpeza e desinfeção regular dos quartos dos doentes.<sup>55;56</sup>

Para além disso, é necessário realizar a triagem dos doentes com elevado risco de serem portadores de CRE, para que sejam implementadas as mais corretas medidas de controlo e prevenção de infeções.<sup>73</sup> Podem ser consideradas populações adicionais de risco os doentes que foram sujeitos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas ou recém-nascidos, principalmente se lhes foi administrado anteriormente carbapenemos.<sup>74;75</sup>

Em doentes com infeção confirmada por CRE é necessário implementar medidas de controlo melhoradas, tais como as precauções no contacto com os doentes anteriormente referidas, isolamento dos doentes e consciencialização das equipas médicas e de enfermagem que irão estar em contacto com estes doentes para que tomem todas as medidas necessárias para evitar um surto hospitalar.<sup>55;56</sup>

## 6.2. Medidas de prevenção da transmissão comunitária das CRE

É fundamental evitar a disseminação das CRE a partir da cadeia alimentar. A contínua proibição da utilização de antibióticos como os carbapenemos em animais produtores de alimentos seria uma medida simples, mas eficaz para evitar o desenvolvimento e transmissão de CRE.<sup>76</sup>

Os genes responsáveis pela produção de carbapenemases em *Enterobacteriaceae* são mediados por plasmídeos, assim sendo a co-resistência pode ser um fator preponderante na propagação destes mecanismos de resistência. Deste modo é imperativo a diminuição do uso de antibióticos na produção animal na UE.<sup>76</sup>

O parecer científico elaborado em conjunto pela EMA e pela EFSA demonstra que melhores condições de higiene nos locais de criação animal e implementação de opções alternativas aos antibióticos diminuíam a necessidade de usar antibióticos e, por sua vez, o aparecimento de estirpes de bactérias resistentes a antibacterianos em animais produtores de alimentos e, posteriormente, nos seres humanos.<sup>55;56</sup>

Nos locais públicos partilhados e nos lares devem ser seguidas determinadas regras de higiene pessoal para impedir a disseminação entre pessoas, bem como as boas práticas de higiene e segurança alimentar para impedir a contaminação de alimentos.<sup>55;56</sup>

## 6.3. Medidas de prevenção para impedir a transmissão entre países

Os hospitais da UE/EEE devem ter em conta aquando da admissão hospitalar o histórico de hospitalizações e de viagens do utente pois este pode ser um transportador de CRE.<sup>55;56</sup>

É aconselhado o isolamento preventivo e a vigilância nas seguintes situações:

- Doentes que foram diretamente transferidos ou hospitalizados em países que possuam elevada prevalência de CRE.<sup>55;56</sup>
- Doentes internados no seu próprio país, mas num hospital ou região com elevada prevalência.<sup>55;56</sup>

Quando há uma transferência de um doente entre hospitais é crucial uma boa comunicação entre eles, para assegurar que são tomadas medidas eficazes para limitar a propagação das CRE no hospital que irá receber o doente.<sup>55;56</sup>

## 7. Resistência aos carbapenemos: quais as alternativas?

A resistência aos carbapenemos é definida como a não suscetibilidade *in vitro* a nenhum carbapenemo e/ou produção de uma carbapenemase.<sup>77</sup>

Cada vez mais as bactérias Gram-negativas são resistentes aos carbapenemos, levando a uma diminuição das opções terapêuticas no tratamento de infecções bacterianas.<sup>78</sup> A OMS emitiu um aviso de que nos estamos cada vez mais a aproximar de uma era “pós-antibiótica”, o que põem em risco a saúde dos seres humanos.<sup>79</sup>

Atualmente, já existem alguns agentes antibacterianos disponíveis que atuam especificamente contra as carbapenemases.<sup>80;81;82</sup> Infelizmente, esses agentes não são ativos contra todas as classes e tipos de carbapenemases.<sup>83</sup>

A maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos têm efeitos limitados no tratamento de infecções causadas por CRE e as carbapenemases não são inibidas pelos inibidores das  $\beta$ -lactamases, à exceção das carbapenemases da classe A que são parcialmente inibidas pelo ácido clavulânico. Alguns antibióticos podem ser ativos contra as CRE como a polimixina, a fosfomicina e a tigeciclina. Algumas estirpes produtoras de OXA-48 e KPC também são sensíveis aos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina). Contudo, o uso em monoterapia destes antibióticos não é totalmente eficaz assim, atualmente, as infecções por CRE são tratadas com terapias combinadas. A taxa de mortalidade associada à terapia combinada é menor em comparação com a monoterapia.<sup>84</sup>

O avibactam é um inibidor das  $\beta$ -lactamases novo e inibe a KPC, ESBL, AmpC e OXA-48. É utilizado em terapia combinada juntamente com a ceftazidina e é eficaz contra estirpes produtoras de KPC e OXA-48.<sup>84</sup>

A combinação ceftazidina-avibactam demonstrou ser mais eficaz, ter menor taxa de mortalidade e menos efeitos secundários em comparação com a colistina, quando utilizado no tratamento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC.<sup>84</sup> A Comissão Europeia aprovou em junho de 2016 a combinação de antibióticos ceftazidina-avibactam que apresenta atividade contra as CRE, exceto em infecções por CRE produtoras de metalo- $\beta$ -lactamases, como as VIM e as NDM, para tratamento de infecções do trato urinário complicadas, intra-abdominais complicadas, pneumonias adquiridas em meio hospitalar e infecções causadas por bactérias Gram-negativas aeróbias, onde as opções de tratamento são escassas.<sup>85</sup> As limitadas evidências demonstram resultados promissores, embora exista sempre a preocupação com o desenvolvimento de resistência.<sup>86</sup>

O meropenemo-vaborbactam e o imipenemo-relebactam são duas novas combinações de carbapenemos-inibidores de  $\beta$ -lactamases que foram desenvolvidos para o tratamento de infecções causadas por CPE. Dados obtidos através de estudos in vitro demonstraram que estas combinações são altamente ativas contra *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC, mas pouco ativas contra MBL e carbapenemases do tipo OXA.<sup>84</sup> A Comissão Europeia também aprovou o uso do meropenemo-vaborbactam para as mesmas indicações terapêuticas que a ceftazidima-avibactam.<sup>87</sup>

Com o objetivo de aumentar o espectro bacteriano foi desenvolvido o aztreonam-avibactam que é ativo contra várias carbapenemases da classe A, B e D.<sup>84</sup>

A cefepima-zidebactam pode inibir as carbapenemases das classes A, B e D; a cefepima-enmetazobactam que se encontra em fases iniciais de desenvolvimento pode representar uma nova opção terapêutica em detrimento dos carbapenemos.<sup>84</sup>

Hoje em dia, existem vários compostos e combinações de compostos em várias fases de desenvolvimento como por exemplo a plazomicina, o cefiderecol e a eravaciclina.<sup>84;88</sup> A eravaciclina que pertence à classe das tetraciclinas e a plazomicina que é um aminoglicosídeo de última geração têm demonstrado atividade in vitro.<sup>89</sup>

## 8. Conclusão e perspectivas futuras

Em primeiro lugar é importante salientar que a resistência aos antibióticos leva a perdas monetárias, de meios de sobrevivência e de vidas e, põem em causa a eficácia dos serviços de saúde prestados. Deste modo, a resistência bacteriana é muitas vezes descrita como uma ameaça à estabilidade global e à segurança nacional.<sup>90</sup>

As *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos são uma ameaça crescente para a saúde pública não apenas na Europa mas em todo mundo. Estas bactérias são detentoras de diversos mecanismos de resistência a vários antibióticos, dificultando a deteção precoce e o controlo destas estirpes.<sup>25;26</sup>

Os carbapenemos são considerados antibióticos de último recurso e a sua eficácia clínica está a ser posta à prova devido à disseminação global de carbapenemases. Assim sendo, a comunidade científica deve trabalhar em parceria com os profissionais de saúde para tentar travar a disseminação da resistência bacteriana.<sup>25;26</sup>

Diversas medidas foram implementadas com o objetivo de impedir a propagação da resistência bacteriana incluindo métodos de vigilância melhorados, diminuição do uso de antibióticos e até incentivos às indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de novos antibióticos.<sup>91</sup>

Nesta altura, o uso correto de antibióticos não reverterá totalmente as tendências atuais das CRE nem as tendências gerais da resistência bacteriana. Isto porque, a resistência bacteriana reverte-se muito lentamente ou, na maioria dos casos é irreversível. Neste momento é necessário introduzir no mercado novos agentes antibacterianos ativos contra bactérias multirresistentes, como é o caso das CRE.<sup>55;56</sup>

Contudo, o desenvolvimento de novos antibióticos tem sido moroso tendo em conta a urgente necessidade de obtenção de novos antibacterianos eficazes contra bactérias multirresistentes.<sup>89</sup> Mas, enquanto não são introduzidos novos antibióticos é essencial conservar a eficácia dos antibióticos existentes.<sup>25</sup>

Atualmente existe uma vasta variedade de métodos de deteção fenotípicos e genéticos para uma deteção melhorada e rápida de carbapenemases em isolados clínicos.<sup>84</sup>

Para além disso, espera-se que num futuro próximo os antibióticos que se encontram neste momento em várias fases de desenvolvimento e que apresentam perfis de segurança e atividade favoráveis possam ser utilizados no tratamento de infeções causadas por estas bactérias multirresistentes.<sup>84</sup>

## Referências Bibliográficas

1. CDC, Centers for Disease Control and Prevention – **Antibiotic Resistance Threats in the United States**. 2019. [Acedido a 26 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
2. DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH & CONSUMERS - **Communication from the Commission to the European Parliament and the Council, Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance**. Bruxelas, 2011. [Acedido a 2 de março 2020]. Disponível em: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_foodsafety/docs/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_foodsafety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf)
3. Davies, Julian; Davies, Dorothy. – **Origins and Evolution of Antibiotic Resistance**. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74:3. (2010). 417–433.
4. LIN, Jun; NISHINO, Kunihiko; ROBERTS, Marilyn; TOLMASKY, Marcelo; AMINOV, Rustam; ZHANG, Lixin. – **Mechanisms of antibiotic resistance**. Frontiers in Microbiology, 34 (2015) 5-7.
5. MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. – **Medical microbiology E-book**, 8th. ed. Canadá: Elsevier Health Sciences, 2016 [Acedido a 10 de março 2020]. Disponível em: [https://books.google.pl/books?id=j-qeCgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ptPT&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.pl/books?id=j-qeCgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ptPT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) ISBN9780323359528.
6. IREDELL, Jon; BROWN, Jeremy; TAGG, Kaitlin - **Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications**. BMJ, 352 (2016) 1-19.
7. PARTRIDGE, Sally R. - **Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae**. Pathology, 47:3 (2015) 276-284.
8. WHO, World Health Organization - **Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics** [Acedido a 10 de abril 2020]. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
9. SHAIKH, Sibghatulla; FATIMA, Jamale; SHAKIL, Shazi; RIZVI, Syed; Kamal, Mohammad – **Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment**. Saudi Journal of Biological Sciences, 22 (2015) 90–101.

10. NORDMANN, Patrice; DORTET, Laurent; POIREL, Laurent - **Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm!** Trends in Molecular Medicine, 18:5 (2012) 263–272.
11. VEIGA, Rui Pedro; PAIVA, José-Artur - **Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients.** Critical Care, 22:1 (2018) 1-34.
12. SOUSA, João C.; MACHADO, Elisabete; NOVAIS, Carla; PEIXE, Luísa; AMORIM, José; MONTEIRO, Nuno – **Antibióticos.** Volume I. 1ª Edição. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2016. ISBN 9789896431396. p. 165-189.
13. KONG, Kok-Fai; SCHNEPER, Lisa; MATHEE, Kalai - **Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology.** APMIS, 118:1 (2010) 1-36.
14. PHILIPPON, Alain; SLAMA, Patrick; DÉNY, Paul; LABIA, Roger - **A Structure-Based Classification of Class A  $\beta$ -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes.** Clinical Microbiology Reviews, 29:1 (2016) 29-57.
15. BUSH, Karen; JACOBY, George A. - **Updated Functional Classification of  $\beta$  - Lactamases.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54:3 (2010) 969-976.
16. BONOMO, Robert A. -  **$\beta$ -Lactamases: A Focus on Current Challenges.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 7:1 (2017) 1-15.
17. BUSH, Karen; BRADFORD, PATRICIA A. – **Interplay between  $\beta$ -lactamases and new  $\beta$ -lactamases inhibitors.** Nature Reviews Microbiology, 17:5 (2019) 295-306.
18. RAWAT, Deepti; NAIR, Deepthi - **Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in gram-negative bacteria.** Journal of Global Infectious Diseases, 2:3 (2010) 263.
19. MADEC, J-Y; HAENNI, M., NORDMANN, P.; POIREL, L. - **Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans?.** Clinical Microbiology and Infection, 23:11 (2017) 826-833.
20. MEIJE, Yolanda et al. - **Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) or AmpC  $\beta$ -lactamase: A propensity score study.** International Journal of Antimicrobial Agents, 54:2 (2019) 189-196.

21. RIZZO, Kyle; HORWICH-SCHOLEFIELD, Sam; EPSON, Erin - **Carbapenem and Cephalosporin Resistance among Enterobacteriaceae in Healthcare-Associated Infections, California, USA.** *Emerging Infectious Diseases*, 25:7 (2019) 1389-1393.
22. LUTGRING, Joseph D. – **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat.** *Seminars in Diagnostic Pathology*, 36 (2019) 182-186.
23. LOGAN, Latania K.; WEINSTEIN, Robert A. – **The Epidemiology of Carbapenem-Resistance Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace.** *The Journal of Infectious Diseases*, 215 (2017) 28-36.
24. VUBIL, D.; FIGUEIREDO, R; REIS, T; CANHA, C; BOAVENTURA, L; SILVA, G. J. DA - **Outbreak of KPC-3-producing ST15 and ST348 Klebsiella pneumoniae in a Portuguese hospital.** *Epidemiology and Infection*, 45:3 (2017) 595-599.
25. NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent - **Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae.** *Emerging Infectious Diseases*, 17:10 (2011) 1791–1798.
26. NORDMANN, P. - **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge.** *Médecine et maladies infectieuses*, 44:2 (2014) 1-6.
27. NAAS, Thierry; DORTET, Laurent; IORGA, Bogdan I. - **Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases.** *Current Drug Targets*, 17:9 (2016) 1006-1028.
28. AOKI, Kotaro et al. - **Molecular Characterization of IMP-1-Producing Enterobacter cloacae Complex Isolates in Tokyo.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62:3 (2018) 1-17.
29. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control – **Surveillance of antimicrobial resistance in Europe.** 2018. [Acedido a 15 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
30. HALAT, Dalal Hammoudi; MOUBARECK, Carole Ayoub - **The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria.** *Antibiotics*, 9:4 (2020) 1-34.
31. DESHPANDE, L. M.; RHOMBERG, P. R.; SADER, H. S.; JONES, R. N. - **Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: Report from**

- the **MYSTIC Program (1999–2005)**. *Diagnostic and Microbiology Infectious Diseases*, 56:4 (2006) 367–372.
32. VAN, Beek J.; RÄISÄNEN, K.; BROAS, M.; KAURANEN, J.; KÄHKÖLÄ, A.; LAINE, J.; MUSTONEN, E.; NURKKALA, T.; PUHTO, T.; SINKKONEN, J. et al. - **Tracing local and regional clusters of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST512 with whole genome sequencing, Finland, 2013 to 2018**. *Eurosurveillance*, 24:38 (2019) 1-9.
33. GIDDINS, M.J.; MACESIC, N.; ANNAVAJHALA, M. K.; STUMP, S.; KHAN, S.; MCCONVILLE, T. H.; MEHTA, M.; GOMEZ-SIMMONDS, A.; UHLEMANN, A. C. - **Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in blaKPC-2-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62:3 (2018) 1-8.
34. BALM, M. N. D.; NGAN, G.; JUREEN, R.; LIN, R. T. P.; TEO, J. - **Molecular characterization of newly emerged blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Singapore**. *Journal of Clinical Microbiology*, 50:2 (2012) 475–476.
35. NAAS, T.; CUZON, G.; VILLEGAS, M. V.; LARTIGUE, M. F.; QUINN, J. P.; NORDMANN, P. - **Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase blaKPC gene**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52:4 (2008) 1257–1263.
36. LANDMAN, D.; BRATU, S.; QUALE, J. - **Contribution of OmpK36 to carbapenem susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae***. *Journal of Medical Microbiology*, 58:10 (2009) 1303–1308.
37. ZHANG, Y.; JIANG, X.; Wang, Y.; LI G.; TIAN Y.; LIU, H.; AI, F.; MA, Y.; WANG, B.; RUAN, F. et al. - **Contribution of  $\beta$ -lactamases and porin proteins OmpK35 and OmpK36 to carbapenem resistance in clinical isolates of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae***. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58:2 (2014) 1214–1217.
38. TACÃO, Marta; ARAÚJO, Susana; VENDAS, Maria; ALVES, Artur; HENRIQUES, Isabel - **Shewanella species as the origin of bla<sub>OXA-48</sub> genes: insights into gene diversity, associated phenotypes and possible transfer mechanisms**. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51:3 (2018) 340-348.

39. TURTON, J. F.; DOUMITH, M.; HOPKINS, K. L.; PERRY, C.; MEUNIER D.; WOODFORD, N. - **Clonal expansion of *Escherichia coli* ST38 carrying a chromosomally integrated OXA-48 carbapenemase gene.** *Journal of Medical Microbiology*, 65:6 (2016) 538–546.
40. CARRÈR, A.; POIREL, L.; ERAKSOY, H.; CAGATAY, A. A.; BADUR, S.; NORDMANN P. - **Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52:8 (2008) 2950–2954.
41. POIREL, L.; BONNIN, R. A.; NORDMANN, P. - **Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56:1 (2012) 559–562.
42. PITOUT, J. D. D.; PEIRANO, G.; KOCK, M. M.; STRYDOM, K.-A.; MATSUMURA, Y. - **The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases.** *Clinical Microbiology Reviews*, 33:1 (2019) 1-19.
43. POTRON, A.; NORDMANN, P.; LAFEUILLE, E.; AL MASKARI, Z.; AL RASHDI, F.; POIREL, L. - **Characterization of OXA-181, a carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae*.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55:10 (2011) 4896–4899.
44. DARWICH, L.; VIDAL, A.; SEMINATI, C.; ALBAMONTE, A.; CASADO, A.; LÓPEZ, F.; MOLINA-LÓPEZ, R. A.; MIGURA-GARCIA, L. - **High prevalence and diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and emergence of OXA-48 producing Enterobacterales in wildlife in Catalonia.** *PLOS ONE*, 14:8 (2019) 1-15.
45. PULSS, S.; STOLLE, I.; STAMM, I.; LEIDNER, U.; HEYDEL, C.; SEMMLER, T.; PRENGER-BERNINGHOFF, E.; EWERS, C. - **Multispecies and Clonal Dissemination of OXA-48 Carbapenemase in Enterobacteriaceae From Companion Animals in Germany, 2009–2016.** *Frontiers in Microbiology*, 9:1265 (2018) 1-12.
46. ROGERS, B. A.; AMINZADEH, Z.; HAYASHI, Y.; PATERSON, DL. - **Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection.** *Clinical Infectious Diseases*, 53:1 (2011) 49-56.
47. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control – **Outbreak of carbapenemase-producing (NDM-1 and OXA-48) and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST307, north-east Germany, 2019.** 2019. [Acedido a 15 de

- junho 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Klebsiella-pneumoniae-resistance-Germany-risk-assessment.pdf>
48. LEE, Chang-RO; LEE, Jung Hun; PARK, Kwang Seung; KIM, Young Bae; JEONG, Byeong Chul; LEE, Sang Hee - **Global Dissemination of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods**. *Frontiers in Microbiology*, 7:895 (2016) 1-30.
  49. RYE, Connie; WISE, Robert; JURUKOVSKI, Vladimir; DESAIX, Jean; CHOI, Jung; AVISSAR, Yael - **Biology: Chapter 9 Cell communication**. Houston, Texas: OpenStax, 2013. [Acedido a 18 de junho 2020]. Disponível em: <https://openstax.org/details/books/biology> ISBN 9781938168093.
  50. BOCKSTAEL, Katrijn; AEROSCHOT, Arthut Van – **Antimicrobial resistance in bacteria**. *Central European Journal of Medicine*, 4:2 (2019) 141-155.
  51. LERMINIAUX, Nicole A.; CAMERON, ANDREW D. S. - **Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments**. *Canadian Journal of Microbiology*, 65:1 (2019) 34-44.
  52. MATHERS, Amy J.; Peirano, Gisele; PITOUT, Johann D. D. - **The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae**. *Clinical Microbiology Reviews*, 28:3 (2015) 565-591.
  53. WINTERSDORFF, Christian J. H. von; PANDERS, John; NIEKERK, Julius M. van; MILLIS, Nathan D.; MAJUMDER, Snehal; ALPHEN, Lieke B. van; SVELKOU, Paul H.M.; WOLFFS, Petra F.G. - **Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer**. *Frontiers in Microbiology*, 7:173 (2016) 1-10.
  54. PARTRIDGE, Sally R. - **Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria**. *FEMS Microbiology Reviews*, 35:5 (2011) 820–855.
  55. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control – **Carbapenem -resistant Enterobacteriaceae –second update**. 2019. [Acedido a 25 de junho 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>
  56. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control – **Carbapenem -resistant Enterobacteriaceae –first update**. 2018. [Acedido a 25 de junho 2020]. Disponível

em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-Enterobacteriaceae-Carbapenems-European-Union-countries.pdf>

57. BROLUND, Alma, LAGERQVIST, Nina; BYFORS, Sara; STRUELENS, Marc J.; MONNET, Dominique L.; ALBIER, Barbara; KOHLENBERG, Anke - **Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018**. Eurosurveillance, 24:9 (2019) 1-8.
58. DGS, Direção-Geral da Saúde – **Infeções e Resistência aos Antimicrobianos. Relatório Anual do Programa Prioritário**. 2018. [Acedido a 26 de junho 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1003038-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAA AAABAARYszltzVUy8IMsTUIMDAFAHzFEfkPAAAA>
59. DGS, Direção-Geral da Saúde – **Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números**. 2015. [Acedido a 26 de junho 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-controlo-da-infecao-e-resistencia-aos-antimicrobianos-em-numeros-2015-pdf.aspx>
60. MANAGEIRO, Vera; ROMÃO, Raquel; MOURA, Inês Barata; SAMPAIO, Daniel A.; VIEIRA, Luís; FERREIRA, Eugénia; CANIÇA, Manuela - **Molecular Epidemiology and Risk Factors of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates in Portuguese Hospitals: Results From European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE)**. Frontiers in Microbiology, 9:2834 (2018) 1-8.
61. ALBIGER, Barbara; GLASNER, Corinna; STRUELENS, Marc J.; GRUDMANN, Hajo; MONNET, Dominique L. et al. - **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015**. Eurosurveillance, 20:15 (2015) 1-18.
62. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control - **Carbapenemase-producing (OXA-48) Klebsiella pneumoniae ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain 2018**. 2019. [Acedido a 30 de junho 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/28-06-2018-RRA-Klebsiella-pneumoniae-Spain-Sweden-Finland-Norway.pdf>
63. Antibiotic Resistance Surveillance Program in Portugal (ARSIP); MANAGEIRO, V.; FERREIRA, E.; ALMEIDA J.; BARBOSA, S.; SIMÕES, C.; BONOMO, R. A. et al. -

- Predominance of KPC-3 in a survey for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Portugal.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59:6 (2015) 1-92.
64. MANAGEIRO, V.; FERREIRA, E.; PINTO, M.; CANIÇA, M. - **First description of OXA-48 carbapenemase harbored by Escherichia coli and Enterobacter cloacae from a single patient in Portugal.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58:12 (2014) 1-4.
65. LOPES, Elizeth; SAAVEDRA, Maria José; COSTA, Eliana; LENCASTRE, Hermínia de; POIREL, Laurent; AIRES-DE-SOUSA, Marta - **Epidemiology of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48.** Journal of Global Antimicrobial Resistance, 22:349 (2020) 349-353.
66. TISCHENDORF, J.; DE AVILA, R. A.; SAFDAR, N. - **Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review.** American Journal of Infections Control, 44:5 (2016) 539-43.
67. CASSINI, A.; HOGBERG, L. D.; PLACHOURAS, D.; QUATTROCCHI, A.; HOXHA, A.; SIMONSEN, G. S. et al. **Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.** The Lancet Infectious Diseases, 19:1 (2019) 56-66.
68. PREDIC, Marko; DELANO, John P.; TREMBLAY, Elizabeth; IOVINE, Nicole; BROWN, Scott; PRINS, Cindy et al. - **Evaluation of patient risk factors for infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.** American Journal of Infection Control, 65:3:19 (2019) 1-4.
69. BHARGAVA, Ashish et al. - **Risk Factors for Colonization due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae among Patients Exposed to Long-Term Acute Care and Acute Care Facilities.** Infection Control and Hospital Epidemiology, 35:4 (2014) 398-405.
70. MARIAPPAN, Shanthi; SEKAR, Uma; KAMALANATHAN, Arunagiri - **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes.** International Journal of Applied and Basic Medical Research, 7:1 (2017) 32-39.

71. KALPOE, J. S.; AL NAIEMI, N.; POIREL, L.; NORDMANN, P. - **Detection of an Ambler class D OXA-48-type beta-lactamase in a Klebsiella pneumoniae strain in The Netherlands.** Journal of Medical Microbiology, 60:5 (2011) 677-678.
72. RUPPE, E.; ARMAND-LEFEVRE, L.; ESTELLAT, C.; CONSIGNY, P. H.; EL MNIAI, A.; BOUSSADIA, Y. et al. - **High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the Tropics.** Clinical Infectious Diseases, 61:4 (2015) 593-600.
73. MAGIORAKOS, A. P.; BURNS, K.; RODRIGUEZ, B. J.; BORG, M.; DAIKOS, G.; DUMPIS, U. et al. - **Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial Resistance and Infection Control, 6:113 (2017) 1-17.
74. AVERBUCH, D.; TRIDELLO, G.; HOEK, J.; MIKULSKA, M.; AKAN, H.; YANEZ, L. et al. - **Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group.** Clinical Infectious Diseases, 65:11 (2017) 1819-28.
75. NOUR, I.; ELDEGLA, H. E.; NASEF, N.; SHOUMAN, B.; ABDEL-HADY, H.; SHABAAN, A. E. - **Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit.** The Journal of Hospital Infection, 97:1 2017 52-58.
76. EFSA, European Food Safety Authority - **Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems.** EFSA Journal, 11:12 (2013) 1-70.
77. DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. - **Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections.** Clinical Microbiology and Infection, 25 (2019) 943-950.
78. MATSUMURA, Y.; PITOUT, J. D. - **Recent advances in the laboratory detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.** Expert Review of Molecular Diagnostics, 16:7 (2016) 783-794.
79. WHO, World Health Organization - **Surveillance of antimicrobial drug resistance in disease-specific programmes.** 2014. [Acedido a 2 de julho 2020]. Disponível em:

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=2B9F876BBDF8B1C254A8DE6764E323D0?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=2B9F876BBDF8B1C254A8DE6764E323D0?sequence=1)

80. KARAISKOS, I.; GALANI, I.; SOULI, M.; GIAMARELLOU, H. - **Novel beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens.** Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 15:2 (2019) 133-149.
81. BASSETTI, M.; VENA, A.; CASTALDO, N.; RIGHI, E.; PEGHIN, M. - **New antibiotics for ventilator-associated pneumonia.** Current Opinion in Infectious Diseases, 31:2 (2018) 177-186.
82. BUSH, K.; BRADFORD, P. A. - **Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors.** Nature Reviews Microbiology, 17:5 (2019) 295-306.
83. SIMON, Michaela; KOESTLER, Josef; REISCHL, Udo; GESSNER, André; JANTSCH, Jonathan - **Detection of carbapenemase-producing Enterobacterales and the BD Phoenix CPO Detect panel.** Expert Review of Molecular Diagnostics, 19:8 (2019) 659-665.
84. CUI, Xiaoyan; ZHANG Haifang; DU, Hong - **Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy.** Frontiers in Microbiology, 10-1823 (2019) 1-12.
85. EMA, European Medicines Agency - **Zavicefta -ceftazidime / avibactam.** 2016. [Acedido a 5 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zaviceftam>
86. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control - **Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Stockholm.** 2018. [Acedido a 5 de julho 2020]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Emergence-of-resistance-to%20CAZ-AVI-in-CRE-Enterobacteriaceae.pdf>
87. EMA, European Medicines Agency - **Vaborem -meropenem / vaborbactam.** 2018. [Acedido a 6 de julho 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem>
88. RODRIGUEZ-BANO, J.; GUTIERREZ-GUTIERREZ, B.; MACHUCA, I.; PASCUAL, A. - **Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-,**

- AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae.** Clinical Microbiology Reviews, 31:2 (2018) 1-42.
89. BOUCHER, H. W.; TALBOT, G. H.; BENJAMIN, D. K. Jr.; BRADLEY, J.; GUIDOS, R. J.; JONES, R. N. et al. - **10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America.** Clinical Infectious Diseases, 56:12 (2013) 1685-1694.
90. WHO, World Health Organization - **WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.** 2011. [Acedido a 7 de julho 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf)
91. WACLAW, B. - **Evolution of Drug Resistance in Bacteria.** Advances in Experimental Medicine and Biology, 915 (2016) 49-67.