



Ana Teresa Branco Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Epidemiologia de Carbapenemases na Europa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Manuel Sousa, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Teresa Branco Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Epidemiologia de Carbapenemases na Europa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Manuel Sousa, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Integridade

Eu, Ana Teresa Branco Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012152877, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Epidemiologia de Carbapenemases na Europa”, apresentado 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, 13 de julho de 2017.

Ana Teresa Branco Gomes

(Ana Teresa Branco Gomes)

“Live as if you were to die tomorrow.

Learn as if you were to live forever.”

- Mahatma Gandhi

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a toda a equipa técnica dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pela disponibilidade, apoio prestado e partilha de conhecimentos. Agradeço especialmente à Doutora Marília João Rocha por todo o tempo despendido a ajudar os estagiários a se sentirem devidamente integrados e esclarecidos, contribuindo assim para uma melhor aprendizagem e formação. Agradeço também à Doutora Ana Paula Dinis, a minha tutora da unidade funcional de Distribuição, por todos os conhecimentos transmitidos nessa área.

Agradeço à equipa da Farmácia Areosa por me terem recebido, acompanhado e ensinado ao longo dos quatro meses de estágio. Foi uma experiência muito enriquecedora fazer parte dessa equipa e aprender todos os dias algo de novo. Agradeço à Doutora Maria Manuel Sousa e a todos os seus colaboradores a oportunidade.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva por toda a ajuda, aconselhamento e orientação na parte da monografia.

Também agradeço aos meus pais, irmão, família, amigos e professores pelo incessante apoio e por me motivarem sempre a seguir em frente. Sem eles, nada disto seria possível.

A todos, o meu muito obrigada!

Índice

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. INTRODUÇÃO	9
2. FARMÁCIA COMUNITÁRIA	10
3. ANÁLISE SWOT DA REALIZAÇÃO DO ESTÁGIO	11
3.1. Pontos fortes	11
3.1.1. Equipa técnica, localização e horário	11
3.1.2. Inclusão do estagiário nas diversas funções existentes na FC.....	12
3.1.3. Farmácia dinâmica	12
3.1.4. SIFARMA 2000®.....	13
3.1.5. Receitas eletrónicas.....	13
3.2. Pontos fracos	14
3.2.1. Preparação de manipulados.....	14
3.2.2. Receitas manuais	14
3.2.3. Insegurança na comunicação e aconselhamento.....	14
3.3. Oportunidades	15
3.3.1. Formações.....	15
3.3.2. Gestão de entre farmácias	15
3.3.3. Contacto com utentes e com outros profissionais de saúde.....	15
3.3.4. Aquisição e aplicação de conceitos.....	16
3.4. Ameaças	16
3.4.1. Medicamentos rateados e esgotados	16
3.4.2. Insistência em tentar adquirir medicamentos sem receita médica.....	17
3.4.3. Conhecimentos limitados em algumas áreas de saúde	17
3.4.4. Relutância por parte dos utentes.....	17
4. CONCLUSÃO	18
5. BIBLIOGRAFIA:	18

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. INTRODUÇÃO	22
2. FARMÁCIA HOSPITALAR	23
a) Atividade Farmacêutica	23
b) Serviços Farmacêuticos	23
3. ANÁLISE SWOT DA REALIZAÇÃO DO ESTÁGIO HOSPITALAR	25
3.1. Pontos fortes	25
3.1.1. Equipa farmacêutica e técnica	25
3.1.2. Farmacêuticos em serviços especializados.....	26

3.1.3.	Colaboração em equipa com outros profissionais de saúde.....	26
3.1.4.	Integração do estagiário em diferentes unidades funcionais.....	26
3.1.5.	Realização de diversos projetos com os estagiários.....	27
3.1.6.	Sistema informático e bases de dados	27
3.1.7.	Rigor da validação, preparação e cedência	27
3.2.	Pontos Fracos	28
3.2.1.	Pouco tempo despendido aos estagiários devido ao elevado volume de trabalho em algumas valências.....	28
3.2.2.	Dois sistemas informáticos	28
3.3.	Oportunidades	28
3.3.1.	Aprendizagem em áreas especializadas.....	28
3.3.2.	Aplicação de conhecimentos previamente adquiridos.....	28
3.3.3.	Contacto com outros profissionais de saúde, com doentes e com a realidade do mundo de trabalho.....	29
3.4.	Ameaças	29
3.4.1.	Falta de conhecimentos prévios (radiofarmácia)	29
3.4.2.	Falta de exercício teórico-prático acerca de condições de assepsia.....	29
3.4.3.	Estágio de curta duração.....	29
4.	CONCLUSÃO	30
5.	BIBLIOGRAFIA	30
6.	ANEXOS	31

Monografia - Epidemiologia de Carbapenemases na Europa

%	INTRODUÇÃO	43
a)	A parede celular bacteriana	43
b)	Carbapenemos	43
c)	Resistência bacteriana	45
d)	Carbapenemases	45
♦	Carbapenemases Classe A	46
♦	Carbapenemases Classe B.....	46
♦	Carbapenemases Classe D.....	48
&	CARBAPENEMASES NA EUROPA	49
a)	EuSCAPE	49
b)	Relatório EARS-Net.....	53
c)	Outros dados epidemiológicos	53
'	CONCLUSÃO	60
(BIBLIOGRAFIA:	61

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Areosa

Orientadora - Doutora Maria Manuel Sousa

Resumo

A farmácia comunitária é uma das principais áreas de atuação do farmacêutico. A realização de estágio curricular nesta área é fundamental para completar a nossa formação, complementando e sedimentando os conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos cinco anos. O meu estágio teve a duração de aproximadamente quatro meses. Durante o primeiro mês, ensinaram-me e desempenhei funções de *back-office* (principalmente entrada de encomendas, organização do armazém, gestão de devoluções, controlo de prazos de validade, registo dos termohigrómetros) e assisti a atendimentos. No período seguinte, para além dessas funções também comecei a prestar atendimento à população (uma das funções mais complexas). Na duração do estágio, foram-me também mostradas situações mais específicas como o fecho da faturação e receituário e a gestão de medicamentos psicotrópicos. Durante o tempo que estagiei tive a oportunidade de fazer determinações analíticas (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e reconstituição de suspensões orais. Também pude participar em algumas formações, que esclareceram muitas das minhas dúvidas a nível de aconselhamento de produtos de venda livre.

Abstract

Community pharmacy is one of the most important fields for a pharmacist. A curricular internship in this area is fundamental to complete our development, complementing the concepts learned the last five years. My internship had duration of, approximately, four months. During the first month, I completed back-office functions (especially entering orders, organizing said orders, managing the devolutions, controlling the due dates, weekly registering the data of the thermohygrometers) and also observing the customer service. After that, I also started helping the customers (one of the most complex functions). During this internship, I also learned about specific situations such as the closing of the month and the management of psychotropic drugs. I was able to make analytic determinations (glycaemia, total cholesterol and triglycerides) and reconstitution of oral suspensions. I also had the opportunity to participate in lectures that helped answering my questions about over-the-counter (OTC) products.

I. INTRODUÇÃO

Existem diversas funções que um farmacêutico pode assumir no exercício da sua profissão (em farmácia hospitalar, distribuição grossista, indústria farmacêutica, análises clínicas, assuntos regulamentares, entre outros). Contudo, a atividade que a sociedade mais associa ao profissional farmacêutico é o aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde em Farmácia Comunitária.

A Farmácia Comunitária é uma área de extrema relevância devido ao contacto direto entre o profissional de saúde, farmacêutico ou técnico, e a população. Devido a este contacto tão próximo é possível fazer um aconselhamento (e até acompanhamento) específico, direcionado e individualizado ao doente. É comum encontrar utentes que se dirigem primeiro à farmácia para esclarecer as suas principais dúvidas no âmbito da saúde, utilização de medicamentos e de outros produtos (alimentares, cosméticos, ortopédicos, à base de plantas, homeopáticos, veterinários, suplementos, produtos publicitados na televisão, ...) em vez de contactar os seus médicos. Tal pode dever-se à confiança das pessoas na formação dos farmacêuticos e técnicos, na disponibilidade destes profissionais em esclarecer qualquer questão relacionada com saúde (e sem custos elevados associados), nos horários alargados e existência de farmácias em serviço (que possibilitam uma cobertura de atendimento a qualquer altura, sem grandes demoras nem listas de espera). Todos estes fatores contribuem para a elevada importância desta área do medicamento para a comunidade e implicam formação e conhecimentos adequados no exercício da atividade profissional.

De forma a complementar e aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do plano de estudos do curso de Ciências Farmacêuticas, é fundamental conciliar uma parte prática, o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária. Neste é possível compreender o funcionamento interno da farmácia, a sua relação com os fornecedores e laboratórios e, sobretudo, a sua relação com os utentes.

O seguinte relatório terá como objetivo fazer uma análise ao estágio decorrido em Farmácia Comunitária, falando das principais atividades desenvolvidas, e realizando uma apreciação crítica sob a forma de análise SWOT.

2. FARMÁCIA COMUNITÁRIA

O estágio em FC decorreu do dia 1 de abril até ao dia 16 de junho de 2017, na Farmácia Areosa (**Figura 1**). A farmácia, que comemorou no final de abril o seu segundo aniversário, situa-se numa das avenidas principais e mais movimentadas da freguesia de Areosa, em Viana do Castelo. Os principais utentes desta farmácia são habitantes desta freguesia, havendo também uma afluência de pessoas do centro e arredores da cidade de Viana do Castelo (por esta se encontrar aberta todos os dias, das oito horas da manhã até à meia-noite) e de turistas (devido à sua localização mais litoral, perto da praia).

A parte exterior da farmácia possui uma cruz verde, uma montra, e contém as informações mais pertinentes (como o horário de funcionamento e a calendarização das farmácias de serviço). O interior da farmácia é composto por uma zona de atendimento ao público, dois armazéns (inferior e superior), gabinetes para atendimento personalizado,



Figura 1: Fachada da Farmácia.

laboratório, escritório, zona de refeições e instalações sanitárias. A zona de atendimento ao público é composta por três balcões separados de atendimento (para garantir a privacidade do utente) e é onde estão expostos os produtos de venda livre (importante realçar que medicamentos não sujeitos a receita médica se encontram atrás do balcão, fora do alcance direto do utente). Nos armazéns estão acondicionados os medicamentos e outros produtos de saúde; é também no armazém inferior que se faz a gestão e entrada de encomendas. Como ainda não foi possível a implementação da produção de medicamentos manipulados, o laboratório ainda não está em funcionamento integral. Existem vários gabinetes onde são prestados cuidados mais especializados: num dos gabinetes são prestados alguns serviços como primeiros socorros, administração de alguns medicamentos injetáveis e vacinas, determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos) e testes rápidos à urina; os restantes gabinetes são geralmente utilizados por outros profissionais de saúde, que realizam consultas periódicas aos utentes interessados (nas áreas de acupuntura, osteopatia e fisioterapia, nutrição, psicologia).

A equipa é constituída por farmacêuticos e técnicos, sob a direção da Dra. Maria Manuel Sousa. Esta equipa, por ser composta tanto por elementos jovens como técnicos muito experientes, é muito dinâmica, motivada, proactiva e sobretudo altamente competente.

3. ANÁLISE SWOT DA REALIZAÇÃO DO ESTÁGIO

Como já foi referido, a análise SWOT compreende quatro fatores importantes: **Pontos fortes** (*Strengths*), **Pontos fracos** (*Weaknesses*), **Oportunidades** (*Opportunities*) e **Ameaças** (*Threats*). De seguida será apresentada a análise do meu estágio em Farmácia Comunitária.

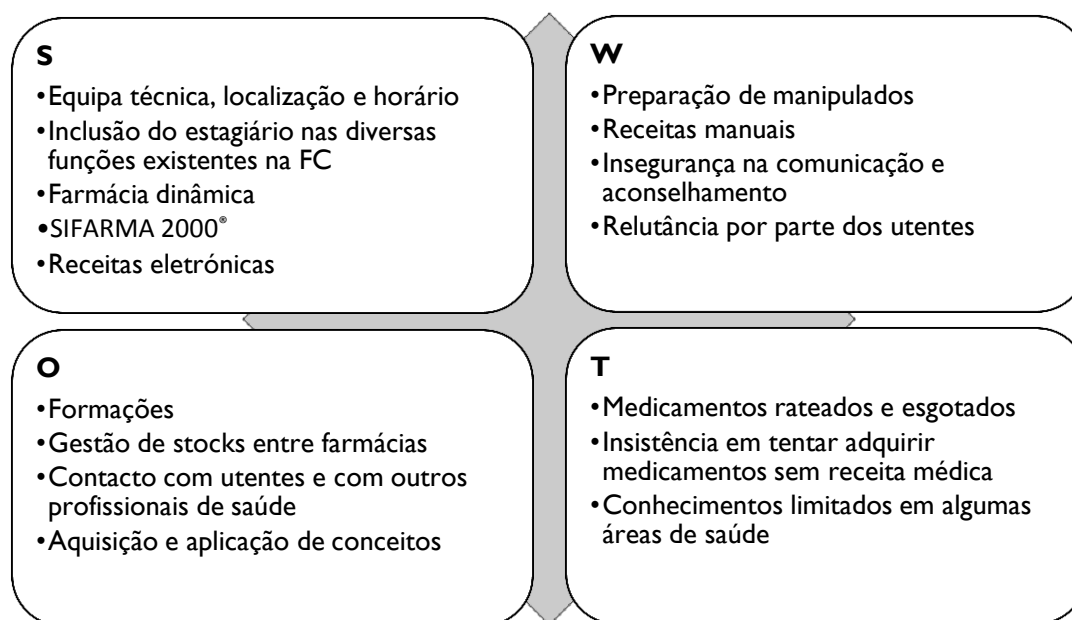


Figura 2: Diagrama resumo da análise SWOT.

3.1. Pontos fortes

3.1.1. Equipa técnica, localização e horário

A equipa técnica é sem dúvida um ponto forte no que diz respeito ao funcionamento da farmácia e também ao meu estágio. Os elementos desta equipa, com vastos conhecimentos na área da saúde, experiência na comunicação com o doente e boa-disposição, ajudaram-me, ensinaram-me e motivaram-me diariamente a aprender coisas novas.

A localização é uma mais-valia pois consegue satisfazer as necessidades da povoação da freguesia de Areosa, que teria de se deslocar até ao centro da cidade (3 km, que correspondem a 8 minutos de carro ou 30 minutos a pé) ou até à freguesia vizinha de Carreço (5 km, que correspondem a 7 minutos de carro ou 59 minutos a pé). O amplo parque de estacionamento gratuito ao lado da farmácia também é um ponto positivo, visto que não é comum no centro da cidade. Devido à sua proximidade da praia, durante os meses de verão foi possível receber vários turistas, que procuravam sobretudo aconselhamento em proteção solar e cuidados com os pés (devido às grandes caminhadas).

O horário alargado é outro ponto positivo a salientar. A maioria das farmácias da região tem uma hora de fecho entre as 20 horas e as 22 horas. A farmácia Areosa, que fecha sempre à meia-noite, recebe alguns utentes nesse período pré-fecho (vindos, por exemplo, do hospital). Outra vantagem é a abertura da farmácia todos os dias, incluindo fins-de-semana e feriados (são poucas as farmácias do distrito que estão abertas todos os dias em horário integral). O meu estágio decorreu sempre de segunda a sexta-feira, mas também pude ver o funcionamento durante dias de fim-de-semana.

3.1.2. Inclusão do estagiário nas diversas funções existentes na FC

Um dos pontos positivos que tenho a apontar foi que o meu estágio não foi puramente observacional. Senti-me totalmente integrada na equipa, que me deu toda a formação necessária para realizar as diversas tarefas que eram necessárias. Durante as três primeiras semanas de estágio, a minha formação decorreu na parte das encomendas, nas funcionalidades do programa SIFARMA 2000[®], e observação do atendimento por parte dos colegas; a partir desse período também comecei a fazer atendimento ao público.

Algumas das atividades desenvolvidas que tive oportunidade de ver e de aprender foram: entrada e gestão de encomendas, criação e gestão de devoluções, controlo dos prazos de validade, controlo de temperatura e humidade registados pelos termohigrómetros, a determinação de parâmetros bioquímicos, a organização de produtos no armazém, atendimento ao público, fecho do mês e gestão de psicotrópicos.

3.1.3. Farmácia dinâmica

A farmácia Areosa caracteriza-se por ser muito dinâmica, sempre a pensar em projetos e a inovar para prestar os melhores cuidados aos seus utentes. Durante os quatro meses de estágio, a farmácia realizou diversos passatempos (como no dia do pai e da mãe, que ofereciam prémios personalizados aos felizes contemplados), rastreios (capilares,

osteopatia, cardiovascular – no qual se realizava a medição da pressão arterial e determinação do colesterol total), consultas com profissionais de saúde e ainda uma caminhada solidária para celebrar o segundo aniversário (e cujas receitas reverteram na totalidade para o centro social e paroquial da freguesia).

A farmácia é aderente ao projeto VALORMED, que visa a recolha de medicamentos e embalagens fora de prazo ou que não vão ser mais utilizados, de modo a reduzir o impacto dos resíduos de medicamentos a nível ambiental. Ainda no âmbito da reciclagem, também é possível deixar na farmácia radiografias, que serão depois enviadas para a AMI (isto visa minimizar o impacto ambiental e para recuperar a prata, reduzindo as consequências negativas da exploração deste metal – menos destruição ambiental e menos exploração de pessoas de países em vias de desenvolvimento).

A farmácia é também aderente ao cartão Saúda (que traz muitos benefícios na ótica do consumidor, através da acumulação de pontos que podem ser trocados por produtos ou utilizados para diminuir o total da conta da farmácia), tendo uma elevada taxa de utentes utilizadores. A farmácia faz também parte da comunidade Lyonesse, na qual o utilizador recebe benefícios por fazer compras em empresas aderentes; em cada compra (em produtos de venda livre), o utente recebe *Cashback* (uma percentagem do valor de volta) e *Shopping points* (que podem ser usados para garantir descontos).

3.1.4. SIFARMA 2000®

O programa adotado, que tivemos oportunidade de falar na formação do 5º ano, é sem dúvida uma grande ajuda. A sua interface é bastante clara e intuitiva e com esse auxílio conseguimos fazer praticamente todas as tarefas necessárias ao funcionamento da farmácia. Durante o atendimento ao público, recorri muitas vezes às informações de posologia, informações pertinentes ao farmacêutico, interações e reações adversas para tentar responder a questões mais direcionadas dos utentes e para melhorar a minha capacidade de aconselhamento.

3.1.5. Receitas eletrónicas

As receitas eletrónicas, quer em papel quer pelo telemóvel, trazem benefícios para o utente (pois pode levantar a medicação à medida que é necessária) e para a farmácia também (minimização de erros). Para ter acesso à medicação prescrita é necessário termos o número de receita, o código de dispensa e, se o utente pretender exercer a sua opção, o código de direito de opção. As receitas eletrónicas minimizam erros que se verificam nas

receitas manuais, como ilegibilidade de partes da receita, falta de vinhetas e assinaturas, falta de número de beneficiário, prazo de validade, erros nos números de embalagens, entre outros.

3.2. Pontos fracos

3.2.1. Preparação de manipulados

Ainda não é possível a preparação de medicamentos manipulados nesta farmácia. Contudo, quando a farmácia recebe uma receita médica que requer um medicamento manipulado, a farmácia faz uma encomenda à farmácia Lemos ou à farmácia Aliança, ambas localizadas no Porto. Desta forma, é garantido que os utentes recebem a medicação que precisam.

3.2.2. Receitas manuais

Indo ao encontro do que foi abordado em 3.1.5, durante o estágio tive alguma dificuldade na interpretação de receitas manuais. Várias vezes tive de confirmar com os colegas mais experientes o que vinha escrito nestas, de forma a evitar dispensar o medicamento ou dose errada. As receitas manuais também têm muitas particularidades que devemos analisar com atenção na dispensa e na posterior correção (algumas já mencionadas previamente).

3.2.3. Insegurança na comunicação e aconselhamento

O atendimento do utente requer um bom domínio de conhecimentos de diversas áreas da saúde e uma excelente capacidade de comunicação, de modo a prestar o melhor e mais esclarecedor aconselhamento e a estabelecer uma boa relação farmacêutico-utente. Este foi um dos pontos em que, sem dúvida, tive mais dificuldades. Muitas vezes tive de pedir opiniões aos meus colegas devido à insegurança que tinha nos meus conhecimentos aliada à falta de experiência em lidar com diferentes tipos de pessoas. As áreas em que tive mais dificuldade em prestar aconselhamento foram em oftalmologia, ortopedia e dermofarmácia. Também tive algumas dificuldades em fazer *cross-selling* de produtos devido a falta de confiança no aconselhamento.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formações

Durante o tempo de estágio foi possível participar em varias formações, algumas que foram prestadas pelos Delegados de Informação Médica na farmácia (quando surgia um produto novo ou durante as suas visitas periódicas) ou por laboratórios. Algumas formações em que estive presente foram:

- “Cross e up selling” da **GSK**
- “A dor em Portugal” da **GSK**
- “Infeções vulvovaginais” da **Gedeon Richter**
- Suplementos da **PharmaNord** (BioActivo Q10, BioActivo Crómio, BioActivo LipoExit Xtra, BioActivo Slim Duo)
- OTCs da **Generis**
- Gama Photoderm[®] da **Bioderma**
- Jardiance[®] (empagliflozina) e Strattera[®] (atomoxetina) da **Lilly**

3.3.2. Gestão de entre farmácias

Segundo o DL 307/2007, de 31 de Agosto, as farmácias detidas, exploradas ou geridas pela mesma pessoa podem fazer uma gestão conjunta de medicamentos e trocas entre si (INFARMED, 2007). Desta forma, no caso de falhas de medicamentos e para garantir que eles não ficam em falta para o doente, a farmácia pode contactar as outras farmácias que têm o mesmo proprietário: Nelsina (Viana do Castelo), Central (Arcos de Valdevez) e Viso (Porto).

3.3.3. Contacto com utentes e com outros profissionais de saúde

Com este estágio contactei com variados utentes, de diversas faixas etárias, diferentes *backgrounds* sociais, opiniões e personalidades distintas. Para cada pessoa é essencial adaptarmos o nosso atendimento e comunicação, uma tarefa complicada e que requer bastante prática. O estágio ofereceu-me a oportunidade de praticar e tentar melhorar essa comunicação com o utente. Este contacto próximo também reforça o objetivo principal do farmacêutico, o sentido de ajudar a melhorar o estado de saúde do doente.

Para além do contacto estabelecido com os outros membros da equipa, também foi possível dialogar com médicos quando havia alguma dúvida relacionada com as prescrições

(resolver problemas de possíveis interações medicamentosas, esclarecer legibilidade da receita). Durante o estágio observei alguns casos de possíveis interações que tiveram de ser esclarecidas. Um desses casos foi de jovem alemão que lhe foi prescrito amoxicilina com ácido clavulânico para uma infeção bucodentária, mas que já estava a tomar sultamicilina (receitada na Alemanha) e não tinha referido ao médico na consulta; após confirmação, o médico propôs acabar o antibiótico que já tinha iniciado e não começar a amoxicilina.

3.3.4. Aquisição e aplicação de conceitos

No estágio verifica-se como é importante ter uma sólida formação, especialmente nas áreas de farmacologia, farmácia clínica, farmacognosia/plantas medicinais/fitoterapia, bioquímica clínica, nutrição, dermofarmácia e cosmética, bacteriologia, virologia e gestão e organização farmacêutica. Para além de reforçar os conceitos previamente adquiridos na faculdade nestas áreas e outras, foi também possível adquirir novos conhecimentos em áreas mais específicas: SIFARMA 2000[®], dispositivos médicos e ortopedia, nutrição infantil (farinhas lácteas e não-lácteas, leites anti-obstipantes, anti-cólicas ou hipoalergénicos, as diferentes idades), dermofarmácia mais aplicada (pele atópica, dermatite seborreica, cicatrizes), formulações para veterinária (desparasitantes internos e externos, anti-inflamatórios, pílulas), higiene oral e suplementos alimentares.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos rateados e esgotados

Os medicamentos rateados constituem uma das principais causas de falta de medicamentos na farmácia. Quando um medicamento se encontra rateado num distribuidor, isso significa que existe uma barreira na quantidade que pode ser fornecida à farmácia. Uma das causas associadas a este problema é o mercado paralelo nestes medicamentos (exportação para países com maior margem para os distribuidores). Diariamente, para além das encomendas diárias efetuadas pelo computador, era feita por telefone uma encomenda dos rateados. O problema de medicamentos esgotados nos laboratórios também foi encontrado ao longo do período que estagiei (como o Mysoline e Asacol supositórios). Quando nos deparamos com um utente que necessita de medicamentos que não temos em stock, primeiro vemos a disponibilidade destes nos nossos armazenistas (Cooprofar e Alliance Healthcare) e efetuamos a encomenda se tiverem disponíveis; se não tiverem disponíveis tentamos arranjar nas outras farmácias, referidas em 3.3.2.

3.4.2. Insistência em tentar adquirir medicamentos sem receita médica

Uma situação problemática que ocorria quase diariamente era lidar com utentes que queriam adquirir MSRMs (como antibióticos, benzodiazepinas e psicotrópicos) sem a devida receita médica. Para além de não dispensar o medicamento é fundamental explicar a razão pelo qual não o podemos fazer (exemplo mais comum observado: pedir antibióticos para constipações). Muitos utentes agradecem o esclarecimento, porém muitos outros ficam reticentes e afirmam que se vão dirigir a outras farmácias para comprar esses medicamentos. Um caso com que me deparei neste contexto foi de um pai que queria um colírio com antibiótico para o filho de quatro anos. Após algumas perguntas, ele refere que o menino apenas apresenta os olhos vermelhos (sem secreção ou outro sinal de infeção). Foi aconselhado um colírio à base de água do mar para hidratação e conforto. Foi explicado ao pai que o menino não apresentava sinais de infeção bacteriana por isso não seria indicado o antibiótico (a vermelhidão sem secreção poderia dever-se a algum produto irritante, conjuntivite viral ou outras causas). Foi aconselhado vigiar a situação e, se houvesse algum desenvolvimento ou se o problema se prolongasse, consultar o médico.

3.4.3. Conhecimentos limitados em algumas áreas de saúde

Inicialmente senti mais dificuldades na área da nutrição, dermofarmácia, dispositivos médicos, ortopedia, oftalmologia e veterinária. Muitas dessas áreas foram devidamente abordadas em contexto teórico na faculdade, outras faltaram desenvolver em contexto prático. Penso que a cadeira opcional de Dispositivos Médicos deveria ser obrigatória na nossa formação, pois verifiquei que não tinha bases para realizar qualquer tipo de aconselhamento nessa área. Foi também difícil associar as designações comuns aos nomes comerciais dos medicamentos no início, devido ao elevado número de medicamentos diferentes. Indicar as posologias mais adequadas para os diferentes medicamentos, patologias e doentes mostrou-se muito complexo, tendo sempre de confirmar com o indicado no SIFARMA 2000®, folheto informativo, resumo das características do medicamento ou com os colegas, para evitar ao máximo cometer erros.

3.4.4. Relutância por parte dos utentes

Este é um ponto que, felizmente, não verifiquei muitas vezes ao longo do estágio. Como a farmácia é relativamente recente, a população estava mais aberta à ideia de ter pessoas novas a aprender. Contudo, ainda assim, alguns utentes optavam por ser atendidos apenas por colegas mais experientes.

4. CONCLUSÃO

O estágio curricular é o primeiro contacto real com o mundo do trabalho, o primeiro contacto com utentes e com uma diversidade de medicamentos e produtos de saúde. É uma oportunidade única de aprendizagem prática e faz todo o sentido que esteja incluído na nossa formação académica.

Sabemos que a farmácia comunitária é uma área de extrema importância e é vista com grande confiança pela população. É importante garantir esta relação de confiança e proximidade com o utente e para isso é necessário desenvolver capacidades de comunicação e procurar sempre estar atualizado a nível científico.

A parte do atendimento ao público constituiu a maior dificuldade durante o estágio devido à imprevisibilidade da situação e falta de confiança e conhecimentos; contudo, graças à ajuda de toda equipa, foi a parte em que mais aprendi ao longo desta jornada.

Acabo este estágio sobretudo com mais sentido de responsabilidade, motivação e curiosidade para a próxima etapa.

5. BIBLIOGRAFIA

Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, Regime jurídico das farmácias de oficina,
Legislação Farmacêutica Compilada

VALORMED. Acedido a 4 de julho de 2017, em: <http://www.valormed.pt/>

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Orientadora - Doutora Marília João Rocha

Índice de abreviaturas e siglas

- **CCIH:** Comissão de Controlo de Infeção Hospitalar
- **CE:** Comissão de Ética
- **CFT:** Comissão de Farmácia e Terapêutica
- **CHC:** Centro Hospitalar de Coimbra
- **CHUC:** Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **DDDR:** *Dual Pacing, Dual Sensing, Dual Response, Rate Responsive*
- **Ghaf:** Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
- **LASA:** *Look-Alike Sound-Alike*
- **MBB:** Maternidade Bissaya Barreto
- **SF:** Serviços Farmacêuticos
- **SGIM:** Sistema de Gestão Integrado do Medicamento
- **UCIC:** Unidade de Cuidados Intensivos da Cardiologia
- **UMIV:** Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas
- **UPC:** Unidade de Preparação de Citotóxicos
- **USINPACE:** Unidade de Síncope e Pacing
- **VDD:** *Ventricular Pacing, Dual Sensing, Dual Response*

Resumo

O estágio curricular marca o primeiro contacto com a atividade profissional e o mundo do trabalho para o estudante finalista. Desta forma, para completar a minha formação académica optei por realizar uma parte do meu estágio final no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Os Serviços Farmacêuticos são compostos por diversas unidades funcionais, que atuam de forma bem coordenada para garantir que o medicamento certo chega ao doente certo na altura certa. O meu estágio decorreu em duas dessas unidades funcionais: na distribuição (onde se procede à validação das prescrições médicas e distribuição dos diferentes tipos de medicação aos doentes e serviços) e na farmacotecnia (composta por três áreas distintas de preparação de formas farmacêuticas – misturas intravenosas, citotóxicos e radiofármacos). Enquanto estagiária aprendi muito e consegui aplicar conhecimentos já previamente adquiridos, no dia-a-dia do funcionamento dos serviços farmacêuticos e graças à realização de trabalhos, apresentações e pesquisas diversas.

Abstract

The curricular internship marks the first contact with the professional activity and the world of work for a finalist student. Therefore, to complete my academic formation, I chose to do a part of my final internship in Hospital Pharmacy. The Pharmaceutical Services have many functional unities, that work together coordinately to assure that the right medication is used on the right patient at the right time. My internship occurred in two of those unities: on distribution (where medical prescriptions are validated and different medication is distributed to the patients or services) and on pharmacotechny (on three distinct areas – production of intravenous mixtures, cytotoxic preparations and radiopharmaceuticals). As an intern, I learned several things and I was able to apply some of my prior knowledge, by accompanying the daily work schedule on the pharmacy and by making some presentations and varied researches.

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico, enquanto especialista em medicamentos e produtos de saúde, pode exercer a sua atividade profissional em diversas áreas distintas: farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, distribuição grossista, assuntos regulamentares, análises clínicas, entre outras. Uma das áreas fundamentais de atuação do farmacêutico é nos serviços farmacêuticos (SF) hospitalares. De forma a consolidar os conhecimentos adquiridos nos últimos anos e também para complementar a minha aprendizagem, optei por realizar uma parte do meu estágio final nesta área. O estágio curricular, sendo o primeiro contato com a realidade profissional, deve ser encarado como uma excelente oportunidade de pôr em prática o que foi estudado na faculdade e de desenvolver não só competências técnicas e científicas, mas também sociais e humanas.

O meu estágio em Farmácia Hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC) (Figura %), mais concretamente nas valências de Distribuição e Farmacotecnia: Radiofarmácia, Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMIV) e Unidade de Produção de Citotóxicos (UPC) (Anexo I). O farmacêutico hospitalar é o responsável por todo o circuito do medicamento e, no caso das áreas mencionadas, o seu papel é determinante para a produção e distribuição de medicamentos, com um aconselhamento e acompanhamento individualizado ao doente, sempre com o objetivo de promoção da sua saúde.

O relatório tem como objetivo apresentar as atividades desenvolvidas e conhecimentos adquiridos durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos dos CHUC, fazendo uma análise crítica aos pontos fortes e fracos encontrados bem como oportunidades e ameaças sentidas neste período.



Figura % Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

2. FARMÁCIA HOSPITALAR

a) Atividade Farmacêutica

O farmacêutico hospitalar é responsável por todo o circuito do medicamento no hospital e tem um papel fundamental no acompanhamento do doente, enquanto profissional de saúde.

O Ato Farmacêutico (Ordem dos Farmacêuticos, 1998) faz referência às diversas atividades intrínsecas à profissão, das quais se destacam a nível hospitalar:

- “e) Preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano (...) e de dispositivos médicos (...)”;
- “f) Preparação de soluções antissépticas, de desinfetantes e de misturas intravenosas”;
- “g) Interpretação e avaliação das prescrições médicas”;
- “i) Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano (...) e de dispositivos médicos”;
- “j) Monitorização de fármacos, incluindo a determinação de parâmetros farmacocinéticos e o estabelecimento de esquemas posológicos individualizados”.

b) Serviços Farmacêuticos

De acordo com o Regulamento geral da Farmácia Hospitalar (INFARMED, 1962), os SF têm como funções a aquisição, preparação, verificação, armazenamento e distribuição de medicamentos, a cooperação com outros profissionais de saúde na promoção da saúde, investigação e participação na educação. De forma cumprir estas funções, os SF estão organizados em diferentes unidades funcionais altamente especializadas (Figura &).

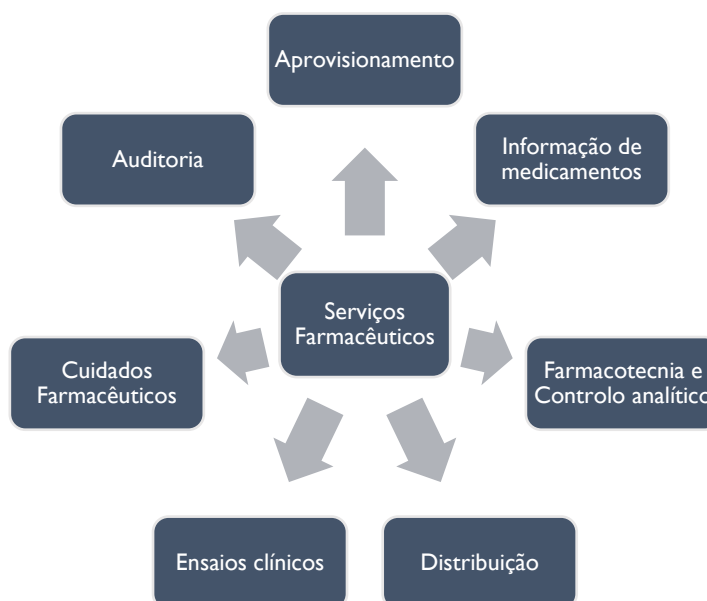


Figura & Unidades funcionais que constituem os Serviços Farmacêuticos do CHUC.

No **aprovisionamento** decorre o processo de aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos, tendo em consideração a gestão económica e de existências; esta também é responsável pela receção e armazenamento.

A **informação de medicamentos** recorre a fontes bibliográficas e literatura científica para resolver problemas relacionados com os medicamentos e para transmitir informações pertinentes aos doentes e profissionais de saúde.

A **farmacotecnia** compreende a produção e controlo de qualidade de formas farmacêuticas não-estéreis e estéreis (misturas endovenosas, nutrição parentérica, citotóxicos), tendo por base as boas práticas de produção.

Na **distribuição** decorre sobretudo após validação das prescrições e está dependente do tipo de: doente (internado, hospital de dia, ambulatório), medicamento (que pode ou não ser sujeito a um controlo especial – estupefacientes, hemoderivados, antibióticos), organização (reposição de stock, distribuição individual diária, entre outros).

Nos **ensaios clínicos** assegura-se que o circuito do medicamento experimental se realiza de acordo com as Boas Práticas Clínicas (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1996).

Os **cuidados farmacêuticos** permitem um acompanhamento mais individualizado e otimizado, recorrendo à monitorização de fármacos e sua avaliação farmacocinética, deteção de problemas relacionados com medicamentos e reconciliação da terapêutica.

A **auditoria** avalia o funcionamento das unidades dos SF, assegurando o cumprimento dos procedimentos, podendo otimizá-los continuamente.

3. ANÁLISE SWOT DA REALIZAÇÃO DO ESTÁGIO HOSPITALAR

A análise SWOT é uma ferramenta útil de gestão que permite caracterizar de forma crítica o ambiente e posicionamento estratégico, sendo muito utilizada por empresas. Esta compreende quatro fatores: **Pontos fortes** (*Strengths*), **Pontos fracos** (*Weaknesses*), **Oportunidades** (*Opportunities*) e **Ameaças** (*Threats*). Com esta análise é avaliado o ambiente interno (através dos pontos fortes e fracos) mas também fatores externos (como as oportunidades e ameaças).

De seguida irei apresentar a análise SWOT acerca do meu estágio em farmácia hospitalar.

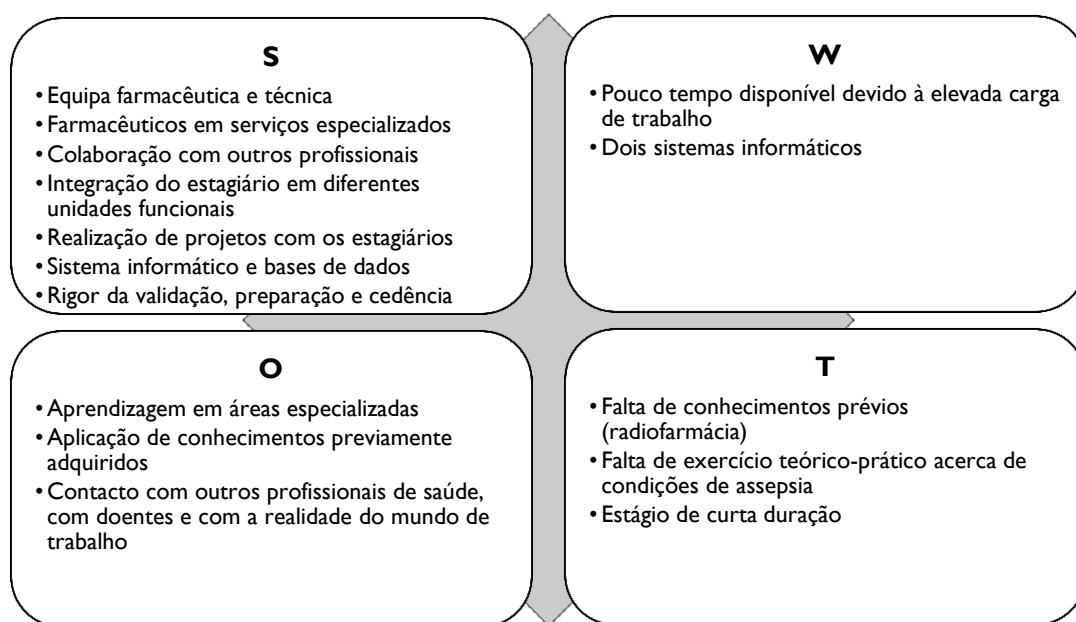


Figura 1 : Diagrama resumo da análise SWOT.

3.1. Pontos fortes

3.1.1. Equipa farmacêutica e técnica

Nos SF integram profissionais multidisciplinares competentes que trabalham diariamente em equipa de modo a garantir o bom funcionamento do serviço, o que se reflete nos cuidados e acompanhamento prestados ao doente. Apesar de possuírem funções distintas, farmacêuticos, técnicos e auxiliares trabalham em conjunto com o objetivo final do

doente. Enquanto estagiária fui bem acolhida por estes profissionais e todos eles me ensinaram muito acerca da atividade farmacêutica, mas também outros conceitos importantes: práticos, trabalho de equipa, responsabilidade. Um fator importante para o bom funcionamento de um serviço é a interajuda e graças a este grupo senti-me devidamente integrada na equipa.

3.1.2. Farmacêuticos em serviços especializados

Este estágio permitiu-me ver que o trabalho do farmacêutico não passa apenas por uma área; existem farmacêuticos em unidades distintas essenciais e especializadas (como nas diversas áreas da farmacotecnia). A atribuição de serviços fixos na distribuição também permite que os farmacêuticos adquiram conhecimentos mais aprofundados sobre determinadas temáticas, o que auxilia a avaliação da prescrição médica e o preenchimento das justificações clínicas (a minha tutora na distribuição, responsável pelos serviços de Cardiologia, transmitiu-me muitos conhecimentos acerca dessa área que eu desconhecia, como, por exemplo, relacionados com a hipertensão arterial pulmonar).

3.1.3. Colaboração em equipa com outros profissionais de saúde

O farmacêutico, para além de colaborar diariamente com técnicos e auxiliares nos SF, também tem uma posição importante junto dos médicos e enfermeiros em comissões técnicas (CFT, CE, CCIH) e nas diversas enfermarias. O farmacêutico garante a segurança e qualidade da medicação utilizada nas enfermarias através de visitas regulares (verificação de prazos de validade, stocks, identificação LASA e de medicamentos de alto risco). Alguns trabalhos que realizei na distribuição (resumo da posologia e indicação dos principais antibióticos, necessidade de proteção da luz de medicamentos injetáveis, resumo da constituição das diferentes bolsas de nutrição), com o auxílio da minha tutora dessa área ou de outras estagiárias, foram realizados devido à necessidade de esclarecimento da utilização desses medicamentos por parte de outros profissionais.

3.1.4. Integração do estagiário em diferentes unidades funcionais

O meu estágio realizou-se na distribuição e farmacotecnia (radiofarmácia, UMIV e UPC), duas unidades muito diferentes entre si; graças a isso pude adquirir conhecimentos teóricos e práticos em áreas distintas (o circuito do medicamento na distribuição, a preparação e controlo de formulações preparadas nestas unidades).

3.1.5. Realização de diversos projetos com os estagiários

Para além dos trabalhos desenvolvidos na distribuição referidos anteriormente, os estagiários também realizaram apresentações sobre a unidade funcional em que estavam inseridos, casos clínicos (Anexo 2) e artigos científicos (Anexo 3).

3.1.6. Sistema informático e bases de dados

O SGIM é um programa informático muito intuitivo que permite uma validação eficaz da prescrição médica, sendo possível aceder de forma rápida aos dados clínicos, análises e exames e outra informação relevante do doente. Isto permite diminuir problemas relacionados com medicamentos. Durante o estágio consegui visualizar possíveis interações (como o aumento do intervalo QT em doentes medicados com haloperidol, desequilíbrios hidroeletrólíticos devido ao uso concomitante de múltiplos fármacos espoliadores ou poupadores de potássio). As bases de dados científicas ajudaram-me a realizar o caso clínico (Anexo 2), os trabalhos da distribuição e tirar dúvidas.

3.1.7. Rigor da validação, preparação e cedência

A existência de profissionais altamente qualificados e de tecnologias eficazes permitem garantir o rigor destes três pontos. A prescrição é criada pelo médico, sendo posteriormente avaliada e validada por um farmacêutico (e, se necessário, preparada pelo farmacêutico ou técnico de farmácia) para que um enfermeiro proceda à administração da medicação; este circuito e, como descrito anteriormente, a presença de um programa informático previnem a ocorrência de erros (durante este processo, o erro pode ser detetado e corrigido por um destes profissionais, evitando que chegue ao doente). Durante a preparação existem protocolos e guias de preparação a seguir para garantir a qualidade e segurança do produto; alguns pontos fulcrais para o sucesso nesta fase passam pelo controlo de qualidade (por exemplo, a avaliação da pureza radioquímica de um radiofármaco através de uma cromatografia em camada fina ou uma análise microbiológica de uma amostra de uma bolsa de nutrição parentérica), dupla verificação, conhecer a conservação e estabilidade físico-química das matérias-primas e dos produtos finais e preparação de rótulos com toda a informação pertinente (do produto acabado, do doente, do serviço). A cedência em ambulatório também é extremamente rigorosa; é necessário dar muita informação aos doentes de acordo com as patologias (de forma simples, concreta e concisa) e é necessário ainda avaliar a utilização pelos doentes (por exemplo, avaliar a adesão à terapêutica na hepatite C).

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouco tempo despendido aos estagiários devido ao elevado volume de trabalho em algumas valências

Ocorreu sobretudo nas áreas de farmacotecnia e nas urgências (distribuição). Enquanto estagiária compreendo a importância do trabalho dos farmacêuticos e percebo que em determinadas alturas não têm o tempo necessário para parar e nos explicar tudo o que estão a fazer. É positivo, por um lado, para fomentar a nossa capacidade de observação, de raciocínio e de pesquisa. Contudo, devo realçar que todos eles me esclareceram qualquer dúvida minha e que me explicaram o seu trabalho, posteriormente em períodos mais calmos.

3.2.2. Dois sistemas informáticos

O CHUC resulta de um processo fusão entre diversas instituições: Hospitais da Universidade de Coimbra, E. P. E. (HUC), do Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E. (CHC), e do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra (Ministério da Saúde, 2011). Nas instituições que pertenciam ao HUC utilizavam o sistema informático SGIM e nas que pertenciam ao CHC usavam o GHAF. Ainda não foi possível haver uma harmonização de sistemas informáticos o que dificulta a tracibilidade e a operacionalidade das diferentes atividades.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aprendizagem em áreas especializadas

Com este estágio pude aprender muitas coisas novas (em radiofarmácia, acerca de ciclos de quimioterapia, cardiologia) e relembrar outras mais esquecidas. Sobretudo foi importante para ter uma ideia geral e bases científicas dessas áreas, desenvolver um interesse por essas áreas novas para depois poder pesquisar em bases de dados e artigos a fim de consolidar esses conhecimentos.

3.3.2. Aplicação de conhecimentos previamente adquiridos

Especialmente durante a validação das prescrições na distribuição e nos trabalhos apresentados pelos estagiários (farmacologia, bacteriologia, farmácia clínica e bioquímica clínica e hematologia), na preparação e controlo de qualidade de formas farmacêuticas (farmácia galénica e tecnologia farmacêutica).

3.3.3. Contacto com outros profissionais de saúde, com doentes e com a realidade do mundo de trabalho

Neste ponto destaco o contacto com os Técnicos de Radiologia e Diagnóstico por Imagem que, na Medicina Nuclear, me mostraram e explicaram o decurso dos diferentes exames e bem como das imagens obtidas.

Também me marcou o contacto direto com os doentes, em especial os que recorriam ao ambulatório do CHUC, MBB e São Jerónimo; é importante não esquecermos que todo o nosso trabalho está centrado na melhoria da saúde e qualidade de vida do doente. É fundamental aconselhar e dar todas as informações pertinentes ao doente e seus familiares, porém também é importante escutar o que estes têm a dizer, de um ponto de vista profissional (potenciais queixas podem retratar efeitos adversos, falta de adesão à terapêutica, interações medicamentosas) e de um ponto de vista humano (muitos sentem a necessidade de desabafar com o farmacêutico ou de pedir o seu conselho).

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de conhecimentos prévios (radiofarmácia)

Quando cheguei a esta área tive de aprender praticamente tudo do zero, desde os tipos de radiação (α , β^+ , β^- , γ), o funcionamento do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, a importância e formas de proteção contra a radiação (reduzir o tempo de exposição, aumentar a distância da fonte, utilizar contentores, protetores de seringa e outros entre a fonte e o operador que reduzam a emissão de radiação) e os radiofármacos mais utilizados para diagnóstico e para terapêutica (Ballinger *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2006).

3.4.2. Falta de exercício teórico-prático acerca de condições de assepsia

Apesar de nos ter sido explicado de forma teórica a importância da assepsia, foi uma experiência muito diferente trabalhar nessas condições (nas câmaras de fluxo laminar vertical e horizontal), nas unidades de preparação de misturas intravenosas e citotóxicos.

3.4.3. Estágio de curta duração

Em apenas dois meses só foi possível passar por duas unidades dos SF. Contudo, graças às apresentações das outras estagiárias e do caderno do estagiário, conseguimos ficar com uma ideia geral de todo o circuito do medicamento e de todas as unidades funcionais.

4. CONCLUSÃO

Este estágio permitiu-me ver uma realidade profissional diferente, contactar com uma equipa de trabalho multidisciplinar e aprender muitas coisas novas acerca do funcionamento de um hospital. Sobretudo permitiu-me ter nova ideia das funções de um farmacêutico hospitalar e da sua importância em todo o circuito do medicamento e na melhoria das condições de saúde dos doentes. Descobri toda uma nova janela de opções futuras onde o farmacêutico pode exercer a sua atividade para além da farmácia convencional. Sinto que este estágio marcou muito a minha formação profissional; sinto-me com mais bases, mais conhecimentos e mais curiosidade em aprender. Em conclusão, agradeço muito a oportunidade de poder ter realizado o estágio num dos melhores hospitais do país.

5. BIBLIOGRAFIA

BALLINGER, J. et al. (2008). *The Radiopharmacy - A technologist's guide. European Association of Nuclear Medicine.*

Decreto-Lei nº 30/2011 de 2 de Março. *Diário da República – 1ª série.* 1274-1275.

Decreto-Lei nº 44 204, de 2 de Fevereiro. *Legislação Farmacêutica Compilada.* (1962).
INFARMED.

ICH (1996). *Guideline for good clinical practice E6. ICH Harmonised Tripartite Guideline.*

OLIVEIRA, R. et al. (2006). *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* **42**: 151-165.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. (1998). *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.* 1-9.

6. ANEXOS

Anexo I: Cronograma do estágio em Farmácia Hospitalar.

	Tutor	Local	Atividade	Tutor	Local	Atividade
9	Marília João / Adelaide Cabral	Biblioteca HUC	Conhecimento do serviço e Apresentação dos principais sectores			
10	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Urgência Farmacêutica - verificação atividade	idem	idem	Urgência Farmacêutica - atendimento
11	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Urgência Farmacêutica - atendimento	idem	idem	Urgência Farmacêutica - atendimento
12	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Enferm. - visualizar preparações, e qualit e quantit. Stocks	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
13	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Enferm. - visualizar preparações, e qualit e quantit. Stocks	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
sab domin						
16	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
17	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
18	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
19	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
20	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.	idem	idem	Validação de prescrições e Atendimento de Estupez. e Hemod.
sab domin						
23	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Clinicas/Geral	idem	idem	Preparação caso clinico
24	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Clinicas/Geral	idem	idem	Preparação caso clinico
25	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Enferm. - visualizar preparações, e qualit e quantit. Stocks	idem	idem	Preparação de ficha dos medicamentos
26	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Enferm. - visualizar preparações, e qualit e quantit. Stocks	idem	idem	Preparação de ficha dos medicamentos

27	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Visitas Enferm. - visualizar preparações, e qualit e quantit. Stocks	idem	idem	Preparação do tema de Apresentação
sab domin						
30				Ana Paula Dinis	Distri. HUC	Ambulatório
31				Ana Paula Dinis	Distri. HUC	Ambulatório
1	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Ambulatório	Marília João	Biblioteca HUC	Apresentações - 3
2	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Ambulatório	Marília João	Biblioteca HUC	Apresentações - 3
3	Ana Paula Dinis	Distribuição HUC	Ambulatório	Marília João	Biblioteca HUC	Apresentações - 3
sab domin						
6	Lisete	Farm.- Radiofarmácia	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
7	Lisete	Farm.- Radiofarmácia	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
8	Lisete	Farm.- Radiofarmácia	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
9	Lisete	Farm.- Radiofarmácia	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Preparação de caso clínico
10	Lisete	Farm.- Radiofarmácia	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Preparação de caso clínico
sab domin						
13	Lisete	Farm.- UMIV	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
14	Lisete	Farm.- UMIV	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
15	Lisete	Farm.- UMIV	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
16	Lisete	Farm.- UMIV	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Preparação de ficha de medicamento
17	Lisete	Farm.- UMIV	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Preparação de ficha de medicamento
sab domin						
20	Lisete	Farm.- UPC	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
21	Lisete	Farm.- UPC	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
22	Lisete	Farm.- UPC	Seguir Caderno de Estagiário	idem	idem	Seguir Caderno de Estagiário
23	Lisete	Farm.- UPC	Seguir Caderno de Estagiário	Marília João	Biblioteca HUC	Apresentações - 5
24	Lisete	Farm.- UPC	Seguir Caderno de Estagiário	Marília João	Biblioteca HUC	Apresentações - 4

Anexo 2: Conclusões do caso clínico resolvido.

A doente DGSP, de 63 anos, tem antecedentes pessoais de hipertensão arterial e dislipidémia (estando medicada para estes fatores de risco cardiovascular com bisoprolol e rosuvastatina), foi submetida a uma valvuloplastia mitral em 1999 e é portadora de *pacemaker* definitivo do tipo DDDR implantado a 2013 por BAV (bloqueio auriculoventricular) de 3º grau.

Esta foi transferida do Hospital de Aveiro para os CHUC (USINPACE) no dia 21/09/2016, onde estava internada por endocardite de eletrocáteter. Ecocardiograma transesofágico revelou lesão sugestiva de vegetação ao nível do eletrocáteter na aurícula direita. No Hospital de Aveiro realizou antibioterapia com Ampicilina e Flucloxacilina (recomendados para o tratamento empírico inicial da endocardite infecciosa em doentes gravemente afetados antes da identificação patogénica, pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia). Repetiu Ecocardiograma TE, que mostrou aumento das dimensões da vegetação bem como aparecimento de novas lesões.

Na USINPACE realizou vários exames complementares: as análises revelaram uma anemia, nas hemoculturas não se conseguiu isolar o agente infeccioso e o ecocardiograma transtorácico revelava algum grau de insuficiência valvular. Fez explante de *pacemaker* DDDR (*Dual Pacing, Dual Sensing, Dual Response, Rate Responsive*) a 06/10/2016, tendo ficado sob *pacing* provisório até 13/10/2016, quando realiza implantação de *pacemaker* VDD (*Ventricular Pacing, Dual Sensing, Dual Response* definitivo). A 16/10/2016 é transferida para a UCIC, até ao final do internamento, a 28/10/2016. Durante todo o período de internamento realiza antibioterapia com vancomicina e gentamicina, que também estão indicadas para endocardites bacterianas, fazendo a monitorização das suas concentrações séricas para ajustar e otimizar a terapêutica (podendo evitar sub- e sobredosagens). À saída da UCIC a doente apresentava sinais vitais normais no exame objetivo, bem como um eletrocardiograma e RX torácico sem alterações, podendo-lhe ser dada alta hospitalar.

As interações mais comuns que provocavam alterações dos níveis de potássio foram ultrapassadas pela monitorização dos seus níveis, com a adição de cloreto de potássio (injetável ou comprimidos) à medicação. Os efeitos adversos mais comuns observados (náuseas e obstipação) também foram ultrapassados recorrendo a um antiemético e laxante.

É de extrema importância também a realização da reconciliação da terapêutica, que permite avaliar a medicação habitual do doente, a medicação iniciada no internamento e a medicação a ser aconselhada após a alta médica. Esta avaliação consegue diminuir erros de duplicação, omissão e interação entre os diversos fármacos. Como não temos acesso à

medicação que foi prescrita para a doente iniciar após a alta, não foi possível avaliar completamente a existência destes problemas. Durante o internamento e à saída, a doente teve pressões arteriais um pouco baixas, pelo que seria importante verificar se a terapêutica anti-hipertensora adotada estaria adequada. É essencial ainda a doente realizar consultas periódicas de acompanhamento do *pacemaker*, para verificar o seu funcionamento.

Anexo 3: Resumo do artigo científico.



CHUC
CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA

FEUC
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Estágio pré-licenciatura

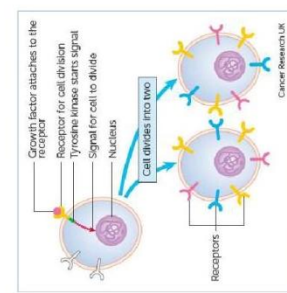
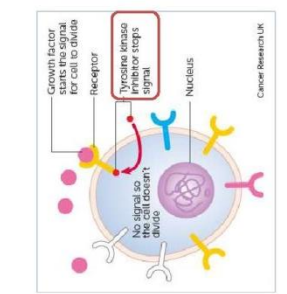
Amostragem óptima de TKIs



Estagiário: Ana Gomes
Número de aluno: 2012152877
Tutor: Doutora Marília João;
 Doutora Ana Paula Dinis

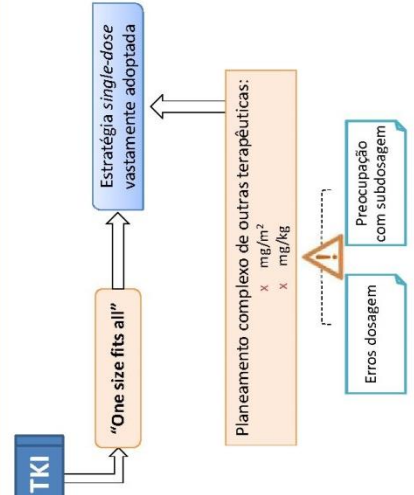
1-Introdução

Inibidores da Tirosina Cinase

Cancer Research UK

1-Introdução



1-Introdução

Apesar das recomendações *single-dose*, verificou-se com o tempo que o alcance de uma **concentração-alvo**:

Retardava progressão

Maximizava sobrevivência

Diminuiu toxicidade

Necessidade de monitorização da terapêutica?

1-Introdução

Necessidade de monitorização da terapêutica?

- ❏ Difícil desenvolvimento de uma população-modelo;
- ❏ Existem pequenos estudos mas apenas em:
 - Uma das muitas doenças nas quais a terapêutica é utilizada;
 - Um dos vários tipos de doentes;
 - Medindo um número limitado de parâmetros farmacocinéticos;
- ❏ Tempos de amostragem e alvos farmacocinéticos ideais pouco esclarecidos.

5

2- Escolha da variável farmacocinética

TKIs com relação PK/PD bem explorada

C_{min} no steady-state

- Facilidade de recolha
- Conveniência clínica

Importante saber a sua relação com:

- A exposição total (AUC)
- O resultado clínico

Também é importante perceber:

a relação desse fármaco naquele resultado para uma patologia em particular

- **IML** 1000 ng/mL
- **GIST** não está bem definido

Exemplo

Imatinib → C_{min} no steady-state

OUTROS: AUC, C_{max} , razão entre concentrações durante dias de tratamento

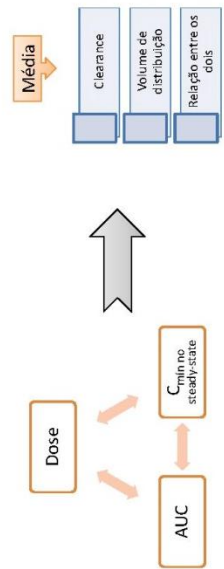
6

3- Escolha de variáveis e time-points

3.1. Escolher a variável farmacocinética clinicamente relevante

C_{min} no steady-state foi proposto como um substituto do AUC, “como tanto o AUC como o C_{min} no steady-state aumentam proporcionalmente com a dose, estes parâmetros devem-se relacionar um com o outro”.

Esta conclusão é baseada na **média** de dados dos doentes.



7

3- Escolha de variáveis e time-points

3.1. Escolher a variável farmacocinética clinicamente relevante

Relação entre AUC e C_{min} no steady-state permite:



Enquanto que é importante para a monitorização da terapêutica ajustes de dose dentro de um mesmo indivíduo, não significa que uma C_{min} no steady-state alto corresponda a um AUC específico em todos os doentes, particularmente devido à **variabilidade interindividual** considerável tanto nos parâmetros da clearance como no volume de distribuição destes fármacos.

8

3- Escolha de variáveis e time-points

3.2. Escolher os time-points práticos para a clínica

Avaliação com apenas um time-point:

- Mais sujeita a imprecisões
 - ✓ Hospitalizado
 - ✓ Ambulatório
- Sub/sobre-estimativa dos valores reais

Métodos Bayesianos

- incorporam dados individuais reais de concentração-tempo com um modelo populacional farmacocinético previamente estabelecido para estimar os verdadeiros parâmetros PK do doente, desse modo tendo em atenção a variabilidade dentro da população;
- Permitem o cálculo de parâmetros PK mais complexos, como a AUC, através da concentração num único time-point.

9

4- A incerteza na amostragem ideal e interpretação

4.1. Variabilidade interindividual

Imatinib	32,9%
Erlotinib	35,5%
Sunitinib	34,5%
Pazopanib	24,7%
Sorafenib	31%
Vemurafenib	28%

Impacto da variabilidade interindividual na AUC

10

4- A incerteza na amostragem ideal e interpretação

4.1. Variabilidade interindividual

Estudo do impacto da dieta

No Erlotinib e Pazopanib

Resultados: Após refeição a exposição é 2x superior

Recomendação: não ingerir alimentos 2h antes e 1h depois da administração

11

4- A incerteza na amostragem ideal e interpretação

4.2. Variação durante o dia

Nilotinib

Administração de manhã

Administração à noite

Monitorização PK à noite

Monitorização PK na manhã seguinte

}

Diferença de 20-25% nos valores PK

12

4- A incerteza na amostragem ideal e interpretação

4.3. *Variações nos parâmetros PK ao longo do tempo*

Imatinib → GIST

29% de decréscimo da exposição após 29 dias de tratamento

4.4. *Número de doentes necessário*

Para um benefício de 80% na sobrevivência em GIST

3000 doentes

13

5- Conclusão

Estão a emergir cada vez mais estudos, mas ainda é necessária muita investigação!

- Timing da amostragem;
- Frequência da amostragem;
- Diferentes parâmetros PK;
- Variações dos parâmetros PK ao longo do tempo;
- Factores conhecidos (ex: alimentação e variação diurna);
- Factores aleatórios (ex: compliance).

14

Bibliografia

- Ward, Michael B. et al., "How 'Optimal' are Optimal Sampling Times for Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer? Practical Considerations" (2016), Springer International Publishing Switzerland
- <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/biological/types/cancer-growth-blockers> acessado em 27/01/2016

15

Monografia

**Epidemiologia de Carbapenemases
na Europa**

Tutora - Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva

Índice de abreviaturas e siglas

- **CHUC:** Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **CPE:** *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*
- **CRAb:** *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*
- **EARS-Net:** *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*
- **ECDC:** *European Centre for Disease Prevention and Control*
- **EDTA:** Ethylenediamine tetraacetic acid
- **EuSCAPE:** *European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*
- **GES:** *Guiana extended spectrum*
- **GIM:** *German imipenemase*
- **HUC:** Hospitais da Universidade de Coimbra
- **IMI:** *Imipenem-hydrolyzing β -lactamase*
- **IMP:** *Active on imipenem*
- **KPC:** *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*
- **MRSA:** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
- **NDM:** *New Delhi metallo- β -lactamase*
- **NMC:** *Not metalloenzyme carbapenemase*
- **OXA:** *Oxacilin-hydrolyzing*
- **SIM:** *Seoul imipenemase*
- **SME:** *Serratia marcescens enzyme*
- **SPM:** *São Paulo metalo- β -lactamase*
- **ST:** *Sequence type*
- **VIM:** *Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*

Resumo

Os carbapenemos fazem parte da classe de antibióticos β -lactâmicos; estes atuam inibindo a síntese da parede bacteriana, estrutura de grande importância para a sobrevivência das bactérias. Ao longo do tempo, algumas bactérias desenvolveram mecanismos de resistência, como forma de sobreviver à ação bactericida destes agentes; um dos mecanismos de maior relevo é a produção de carbapenemases (β -lactamases que degradam diversos β -lactâmicos, incluindo os carbapenemos).

As β -lactamases podem ser classificadas de acordo com características enzimáticas (funcional) ou através da homologia de aminoácidos (molecular). Na classificação molecular de Ambler, as carbapenemases encontram-se nas classes A, B e D (sendo que A e D têm serina no local ativo e B tem zinco). As carbapenemases mais relevantes de cada classe são: SME, NMC, IMI, KPC e GES (classe A), VIM, IMP, GIM, SIM, SPM, NDM (classe B), OXA (classe D). Estas carbapenemases têm espectros de ação diferentes, comportamentos diferentes a nível da inibição enzimática e distribuições geográficas diferentes.

Nos últimos anos, a resistência a carbapenemos tem crescido a nível europeu, especialmente observado em *Acinetobacter* spp. e *Enterobacteriaceae*. Os países mediterrânicos são os mais afetados por esta problemática, que é responsável por elevada mortalidade e morbilidade. O Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) é uma entidade europeia que promove a monitorização dos padrões de resistência e a adoção de medidas que ajudem a ultrapassar este grave problema.

Palavras-chave: *Acinetobacter*; Carbapenemase; Carbapenemo; *Enterobacteriaceae*; Europa; Resistência; β -lactamase; β -lactâmico.

Abstract

Carbapenems are part of the β -lactam class; they inhibit the synthesis of the bacteria cell wall, an important structure for the survival of bacteria. Some bacteria have developed, over time, mechanisms of resistance in order to survive to the bactericide action of these agents; one of the most important mechanisms is the production of carbapenemases (β -lactamases that hydrolyze a variety of β -lactams, including carbapenems).

The β -lactamases can be classified according to enzymatic characteristics (functional) or amino acid homology (molecular). In Ambler's molecular classification, carbapenemases are found in three classes: A, B and D (A and D have serine at the active-site and B requires zinc at the active-site). The most relevant carbapenemases of each class are: SME, NMC, IMI, KPC e GES (class A), VIM, IMP, GIM, SIM, SPM, NDM (class B), OXA (class D). These carbapenemases have different hydrolysis spectrums, different behaviors of enzymatic inhibition and different geographic spread.

In the last years, carbapenem resistance has increased in Europe, especially in *Acinetobacter* spp. and *Enterobacteriaceae*. Mediterranean countries appear to be the most affected by this problem that is responsible to high mortality and morbidity rates. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) is a European organization that promotes the monitoring of resistance patterns and the adoption of measures that help diminish this serious problem.

Keywords: *Acinetobacter*; Carbapenemase; Carbapenem; *Enterobacteriaceae*; Europe; Resistance; β -lactamase; β -lactam.

I. INTRODUÇÃO

a) A parede celular bacteriana

A parede celular bacteriana é uma estrutura rígida que rodeia o exterior da membrana citoplasmática. Esta tem um papel fundamental para a sobrevivência de grande parte destes microrganismos pois mantém a pressão osmótica intracelular, evitando a lise (é importante referir que algumas bactérias não possuem parede celular, como *Mycoplasma* sp.). É constituída por polímeros de polissacáridos (N-acetilglucosamina e ácido N-acetilmurâmico) com ligações cruzadas peptídicas, o peptidoglicano (também conhecido por mureína) (Chambers, 2009; Liu *et al.*, 2016; Lupoli *et al.*, 2010; Scheffers e Pinho, 2005).

A biossíntese da parede celular pode ser resumida em três passos (Figura I):

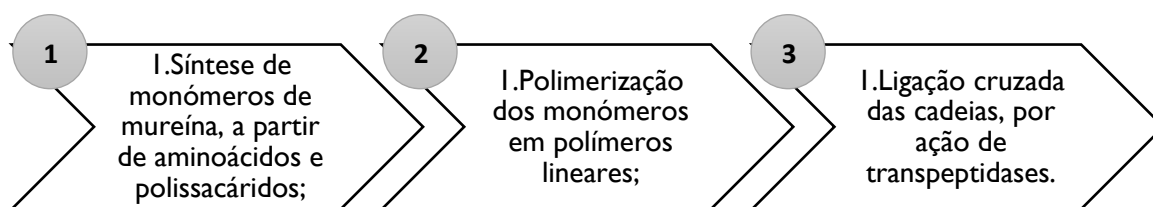


Figura I: Principais etapas na síntese da parede celular.

A coloração de Gram é uma técnica laboratorial que permite diferenciar as bactérias em dois grupos (Gram-positivas ou Gram-negativas) de acordo com a arquitetura e composição da sua parede celular (Lupoli *et al.*, 2010):

- ◆ As bactérias **Gram-positivas** (que adquirem cor púrpura devido ao violeta de genciana) caracterizam-se por possuir uma parede celular composta por uma espessa camada de mureína;
- ◆ As bactérias **Gram-negativas** (que, após atuação do diferenciador, perdem a cor púrpura do violeta de genciana e adquirem a cor rosa da fucsina) possuem uma camada dupla de lípidos, mais externa à camada de mureína (menos espessa). Também possuem porinas (que permitem a entrada de nutrientes e saída de produtos de degradação hidrofílicos) e lipopolissacáridos (que contribuem para a patogenicidade destas bactérias).

b) Carbapenemos

Devido à grande importância da parede na sobrevivência das bactérias, muitos agentes farmacológicos foram desenvolvidos para inibir passos específicos da sua síntese.

A classe dos β -lactâmicos atua inibindo a ligação cruzada dos polímeros de mureína; inibem as transpeptidases de forma irreversível, o que, conseqüentemente resulta na lise bacteriana (são bactericidas). Fazem parte deste grupo de antibióticos: as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenemos; todos possuem um anel β -lactâmico, mas diferem nos substituintes desse anel (Figura 2). Os espectros de ação destes agentes dependem sobretudo da capacidade de penetração na parede celular e extensão de ligação às transpeptidases (Chambers, 2009; Lupoli *et al.*, 2010).

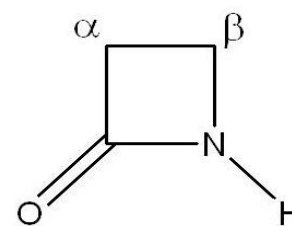


Figura2: Anel β -lactâmico

Os carbapenemos possuem um amplo espectro de ação, atuando na maioria das bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbicas. São muitas vezes utilizados como antibióticos de última linha, em pessoas gravemente doentes ou em caso de suspeita de infecção com bactérias multirresistentes. Os carbapenemos demonstram também benefícios quando usados em combinação com outros antibióticos, de forma a tratar infecções mais graves (Daikos *et al.*, 2014; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Existem vários carbapenemos disponíveis na clínica, e outros a ser atualmente desenvolvidos e estudados (como carbapenemos anti-pseudomonas/anti-MRSA, com biodisponibilidade oral e trinemos) (Papp-Wallace *et al.*, 2011). Os carbapenemos com mais importância a nível clínico são: imipenem, ertapenem e meropenem (Tabela I).

Tabela I: Algumas características relevantes dos carbapenemos mais utilizados na clínica.

Carbapenemo	Espectro de ação	Administração	Efeitos adversos
Imipenem	Amplo espectro (maioria Gram-negativos, Gram-positivos, anaeróbios).	O imipenem é degradado pela enzima renal humana desidropeptidase I: necessário administrar com cilastatina.	Náuseas, vômitos, diarreia, erupções cutâneas, reações no local de administração. Convulsões (níveis plasmáticos elevados).
Meropenem	Atividade ligeiramente maior contra Gram-negativos e ligeiramente menor contra Gram-positivos, comparativamente ao imipenem.	Não necessita de ser administrado com cilastatina.	
Ertapenem	Menos ativo que os anteriores em <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter</i> .	Não necessita de ser administrado com cilastatina. Administração de uma única dose diária.	

c) Resistência bacteriana

A resistência a antibióticos constitui um grave problema de saúde pública, sendo responsável por um aumento de morbidade, mortalidade e custos no tratamento destas doenças infecciosas. Os principais fatores que podem contribuir para esta realidade são o aumento da utilização de antibióticos (em humanos e veterinária), a maior movimentação de pessoas entre países e industrialização (Almeida e Rios, 2014; Hawkey e Jones, 2009; Martínez-Martínez e González-López, 2014).

A resistência pode ser codificada por genes intrínsecos (cromossómicos) ou extrínsecos (adquiridos), podendo ser, respetivamente, resultante de uma mutação (erro aleatório na cópia do material genético que escapa aos mecanismos de deteção/correção) ou por transferência de DNA (fator de extrema importância no problema da disseminação) (Livermore, 2003; Lupoli *et al.*, 2010).

O principal método de resistência aos β -lactâmicos verifica-se pela formação de β -lactamases, enzimas que inativam estes agentes por clivagem do anel β -lactâmico. As bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, devido à diferença estrutural da parede, apresentam diferenças ao nível da resistência a β -lactâmicos: as Gram-positivas secretam β -lactamases, mas, nas Gram-negativas, estas ficam retidas em grande concentração no espaço periplasmático (conferindo maior resistência à atuação destes antibióticos). Existem outros meios de resistência a este grupo, menos comuns, como mutações em genes codificadores das transpeptidases (que interferem na afinidade de ligação do antibiótico), bombas de efluxo ou mutações na expressão de porinas (Ambler, 1980; Girmenia, Serrao e Canichella, 2016; Lupoli *et al.*, 2010; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

d) Carbapenemases

β -lactamases podem ser classificadas segundo a sua eficiência hidrolítica face aos antibióticos (Classificação de Bush e Jacoby) ou segundo a estrutura molecular aminoacídica (classificação de Ambler). Estas duas classificações estão correlacionadas (embora a molecular não apresente informação sobre a atividade enzimática como a funcional) (Tabela 2)

A classificação funcional, proposta por Bush em 1989, foi depois atualizada em 2010, e divide as β -lactamases em quatro grupos (1 a 4), através da determinação do ponto isoelétrico e de estudos enzimáticos (Bush e Jacoby, 2010; Bush, Jacoby e Medeiros, 1995; Queenan e Bush, 2007).

A classificação molecular, primeiramente proposta por Ambler em 1980, que assenta na homologia da sequência de aminoácidos, separa-as em quatro classes (A a D); as classes moleculares A, C e D possuem serina no local-ativo; a classe B (que se subdivide em três subclasses) é composta por metalo-enzimas com zinco no local-ativo (Ambler, 1980; Hall e Barlow, 2005).

Tabela 2: Relação entre a classificação funcional e a molecular de β -lactamases.

Classificação funcional (Bush-Jacoby 2009)	Classificação molecular
1, 1e	C
2a, 2b, 2be, 2br, 2ber, 2c, 2ce, 2e, 2f	A
2d, 2de, 2df	D
3a	B1, B3
3b	B2

Carbapenemases são β -lactamases que se caracterizam por serem capazes de hidrolisar não apenas carbapenemos, mas uma grande parte dos antibióticos β -lactâmicos e por a sua maioria ser resilientes à ação dos inibidores das β -lactamases comercializados (Almeida e Rios, 2014; Martínez-Martínez e González-López, 2014; Queenan e Bush, 2007).

♦ **Carbapenemases Classe A**

As bactérias que expressam estas enzimas caracterizam-se por possuir suscetibilidade reduzida ao imipenem (com MIC que podem variar entre ligeiramente elevadas até completamente resistentes). Existem quatro famílias importantes de carbapenemases de classe A: enzimas NMC/IMI, SME, KPC e GES. O mecanismo hidrolítico requer uma serina no local-ativo, na posição 70 da numeração de Ambler. Todas têm a capacidade de hidrolisar uma grande variedade de β -lactâmicos (incluindo carbapenemos, cefalosporinas, penicilinas, aztreonam) e muitas são inibidas pelo ácido clavulânico e tazobactam (colocando-as no subgrupo funcional 2f). Estas enzimas podem estar codificadas em cromossomas (SME, NMC e IMI) ou em plasmídeos (KPC e GES) (NOTA: foram descobertas enzimas IMI-2 codificadas em plasmídeos, nos EUA e China) (Almeida e Rios, 2014; Martínez-Martínez e González-López, 2014; Queenan e Bush, 2007) (Tabela 3).

♦ **Carbapenemases Classe B**

Esta classe de carbapenemases, também denominadas de metalo- β -lactamases, caracteriza-se por ter a capacidade de hidrolisar carbapenemos, resistência à ação dos

inibidores de β -lactamases disponíveis, mas suscetíveis à ação de agentes quelantes de iões metálicos (a ação destas enzimas depende da interação dos β -lactâmicos com os iões de zinco presentes no local-ativo; o EDTA, quelante de Zn^{2+} , inibe esta interação). A maioria destas enzimas consegue hidrolisar cefalosporinas e penicilinas, contudo não apresenta a capacidade de hidrolisar o aztreonam. As primeiras enzimas desta classe foram detetadas em amostras de *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*, estando codificadas em cromossomas. Mais recentemente, tem-se verificado um aumento na deteção e expansão destas enzimas graças à sua codificação em elementos móveis, como plasmídeos. As famílias principais de metalo- β -lactamases incluem: VIM, IMP, GIM, SIM e NDM (Almeida e Rios, 2014; Duin, van e Doi, 2016; Martínez-Martínez e González-López, 2014; Queenan e Bush, 2007) (Tabela 4).

Tabela 3: Resumo de algumas das características mais importantes das carbapenemases de classe A (Adaptado de Bush, 2013; Cayô et al., 2017; Chiara et al., 2016; Queenan e Bush, 2007).

Codificação	Carbapenemase	Subtipos	Origem	Propagação	Espécies
Cromossoma	SME (“ <i>Serratia marcescens</i> enzyme”)	4 (Cayô et al., 2017)	SME-I: Inglaterra, 1982	Casos isolados ou pequenos surtos nos EUA	<i>Serratia marcescens</i>
	NMC (“not metalloenzyme carbapenemase”)	NMC-A	França, 1990	Casos raros nos EUA, França, Espanha, Croácia, Finlândia, Irlanda, Argentina, China	<i>Enterobacter cloacae</i>
	IMI (“imipenem-hydrolyzing β -lactamase”)	9 (Chiara et al., 2016)	IMI-I: EUA, 1996		
Plasmídeos	KPC (“ <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase”)	12 (Bush, 2013)	KPC-I: EUA, 1996	Rápida expansão: EUA, França, Escócia, Colômbia, Israel, China	Sobretudo <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; também em: <i>Enterobacter</i> spp. e <i>Salmonella</i> spp.
	GES (“Guiana extended spectrum”) / IBC (“integron-borne cephalosporinase”)	22 (Bush, 2013)	GES-I (<i>Klebsiella pneumoniae</i>): Guiana Francesa, 2000; IBC-I (<i>Enterobacter cloacae</i>): Grécia, 2000.	Casos raros, mas encontrados a nível mundial.	Sobretudo: <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Tabela 4: Resumo de algumas das características mais importantes das carbapenemases de classe B (Adaptado de Bush, 2013; Duin, van e Doi, 2016; Queenan e Bush, 2007; Wendel e Mackenzie, 2015; Zou *et al.*, 2015).

Carbapenemase	Subtipos	Origem	Propagação	Espécies
VIM (“Verona integron-encoded metallo- β -lactamase”)	37 (Bush, 2013)	VIM-1: Itália, 1997 VIM-2: França, 1996	Mundial	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
IMP (“active on imipenem”)	42 (Bush, 2013)	IMP-1: Japão	Mundial: Japão, EUA, Austrália, Europa	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , e outras <i>Enterobacteriaceae</i>
GIM (“German imipenemase”)	2 (Wendel e Mackenzie, 2015)	Alemanha, 2002	Apenas no país de origem	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SPM (“São Paulo metallo- β -lactamase”)		Brasil	Apenas no país de origem	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SIM (“Seoul imipenemase”)		Coreia do Sul	Apenas no país de origem	<i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Acinetobacter sp.</i>
NDM (“New Delhi metallo- β -lactamase”)	14 (Zou <i>et al.</i> , 2015)	Índia, 2007	Mundial: Índia, Paquistão, Bangladesh, China, Japão Europa (em especial Roménia, Polónia e Dinamarca), EUA e Canadá	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> e outras <i>Enterobacteriaceae</i>

◆ **Carbapenemases Classe D**

As OXA- β -lactamases (“oxacilin-hydrolyzing”) representam uma das famílias mais importantes e prevalentes de carbapenemases codificadas por plasmídeos. São pouco inibidas pelo ácido clavulânico e EDTA. A maioria tem sido identificada em *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e especialmente *Acinetobacter baumannii*. Existem mais de 255 variantes sequenciais descritas, sendo que cerca de 37 são carbapenemases. A primeira carbapenemase deste grupo foi identificada na Escócia, em 1985, numa estirpe multirresistente de *Acinetobacter baumannii*. Existem 9 subgrupos de OXA-carbapenemases baseados na sua homologia de aminoácidos (Tabela 5) (Bush, 2013; Queenan e Bush, 2007).

Tabela 5: As principais OXA-carbapenemases de cada grupo (Adaptado de Queenan e Bush, 2007).

Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
OXA	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	OXA-55	OXA-48	OXA-50	OXA-60	OXA-62

A carbapenemase OXA-48 foi isolada na Turquia, em 2003, numa amostra de *Klebsiella pneumoniae*. Desde então, nos últimos anos, tem-se verificado um aumento na sua disseminação em países do Norte de África e Europa (grande movimentação de pessoas entre estes países), tendo-se tornado na carbapenemase mais predominante em algumas regiões; na América, Rússia, China e Austrália os casos são mais raros (Almeida e Rios, 2014; Duin, van e Doi, 2016; Martínez-Martínez e González-López, 2014).

2. CARBAPENEMASES NA EUROPA

Na última década tem-se verificado, na Europa e a nível mundial, um aumento na resistência de bactérias Gram-negativas (exemplo: *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter* spp.) a antibióticos de primeira e segunda linha (β -lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos). Como anteriormente referido, carbapenemos são uma classe de β -lactâmicos com uma ampla atividade, e por isso têm sido utilizados como tratamento de última linha, especialmente em infeções provocadas por bactérias produtoras de ESBL (“Extended-spectrum beta-lactamases”) e em *Acinetobacter* spp. multirresistente (ECDC, 2013).

As carbapenemases mais encontradas a nível europeu em *Enterobacteriaceae* são: KPC, VIM, IMP, NDM e OXA-48. Em *Acinetobacter* spp. o mecanismo de resistência mais comum é causado por carbapenemases do grupo D adquiridas. As primeiras infeções descritas provocadas por “carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*” (CPE) na Europa eram casos ou pequenos surtos hospitalares importados de outros países; contudo, o que se tem verificado é um aumento de casos adquiridos na comunidade. A expansão, rápida e global, de CPE e “carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*” (CRAB) é uma ameaça à saúde e segurança mundial, reduzindo as opções terapêuticas para infeções bacterianas e levando a uma elevada mortalidade (ECDC, 2013; Magiorakos et al., 2013).

a) EuSCAPE

Tendo em consideração a gravidade, em Abril de 2012 o “European Centre for Disease Prevention and Control” (ECDC) decidiu criar um projeto de forma a compreender

a epidemiologia e ocorrência de bactérias produtoras de carbapenemases na Europa: projecto “*European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*” (EuSCAPE).

O projeto pretendia também avaliar as respostas de saúde pública e deteção, vigilância, prevenção e controlo destas infeções a nível nacional e europeu. Para cada país participante foi selecionado um responsável (com experiência laboratorial/epidemiológica reconhecida). Através do preenchimento de questionários de avaliação foi possível classificar cada país com base no estado epidemiológico da expansão de CPE e CRAB (Tabela 6). Este tipo de avaliação pode estar associado a alguma incerteza visto que os peritos que participam nos diferentes questionários não são sempre os mesmos e pode existir alguma subjetividade na auto-avaliação (ECDC, 2013).

Tabela 6: Classificação epidemiológica da expansão de CPE e CRAB, (Adaptado da EuSCAPE.).

Nível	Escala epidemiológica
0	Sem casos reportados.
1	Ocorrência esporádica.
2a	Surto num único hospital.
2b	Surtos hospitalares esporádicos.
3	Disseminação regional.
4	Disseminação inter-regional.
5	Situação endémica.

Os resultados obtidos neste questionário em 2013 foram comparados com um estudo feito em alguns países europeus em 2010. No ano de 2015, houve uma nova reunião de peritos tendo sido realizado novamente o inquérito e análise de resultados; desta forma foi possível avaliar a evolução da disseminação da resistência. Os resultados que avaliam a expansão de CPE demonstram claramente um aumento na disseminação um pouco por toda a Europa ao longo dos cinco anos avaliados, chegando em 2015 ao valor máximo em quatro países: Grécia, Itália, Malta e Turquia. Esta tendência verificou-se em Portugal, que começou no nível 1 e que alcançou o nível 2b (Figura 3). A bactéria da família *Enterobacteriaceae* mais reportada foi *Klebsiella pneumoniae* e as carbapenemases mais frequentes foram: IMP, KPC, NDM, OXA-48 e VIM (ECDC, 2013, 2016).

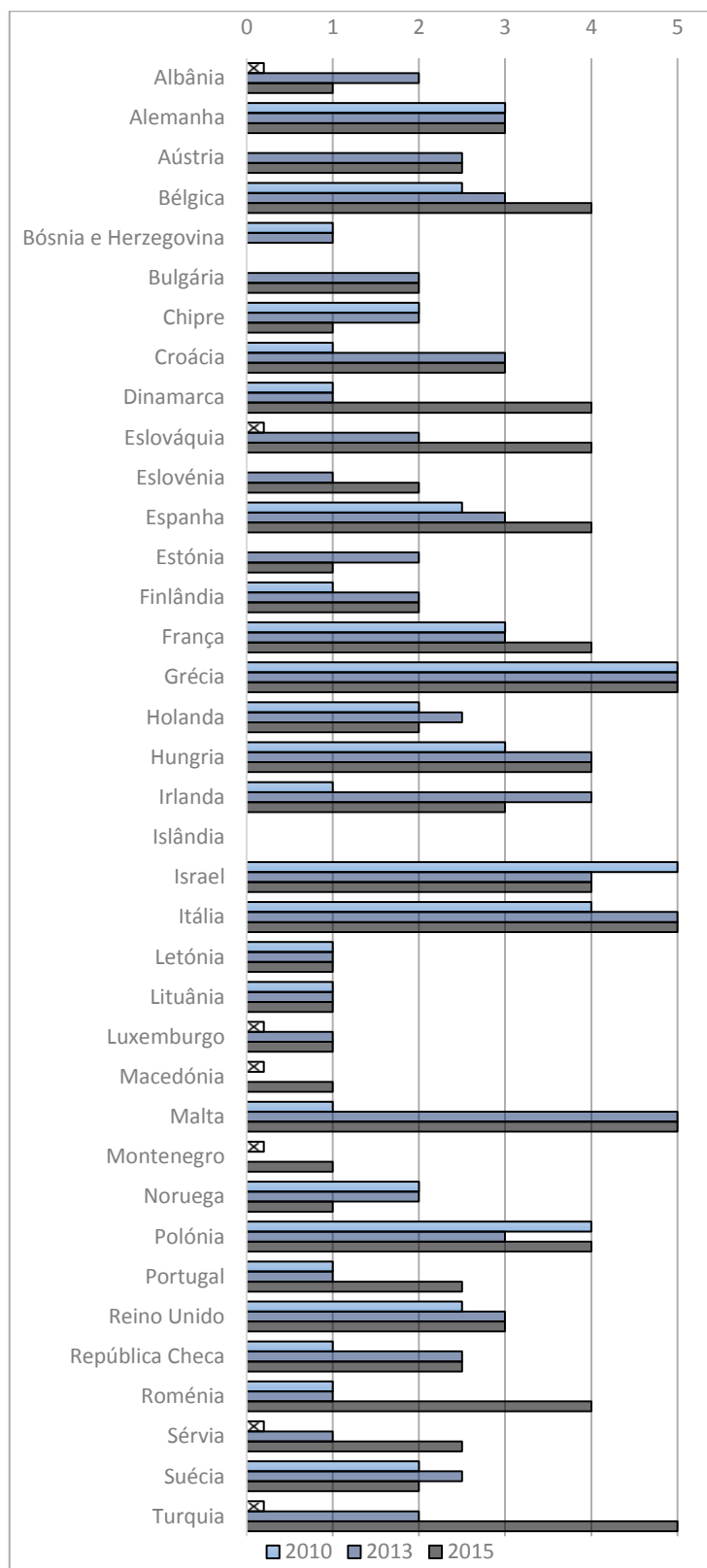


Figura 3: Resultados do projeto EuSCAPE para CPE por país. Nota: os países com uma cruz são os que não participaram no inquérito de 2010, mas participaram no projeto EuSCAPE em 2013 e 2015 (Adaptado de ECDC, 2013, 2017).

A avaliação de CRAb em 2013 também mostrou valores preocupantes, com o nível máximo a aparecer em 6 países: Croácia, Grécia, Israel, Itália, Letónia e Lituânia. Portugal apresenta disseminação de CRAb em diferentes regiões, num alarmante nível 4 (Figura 4) (ECDC, 2013).

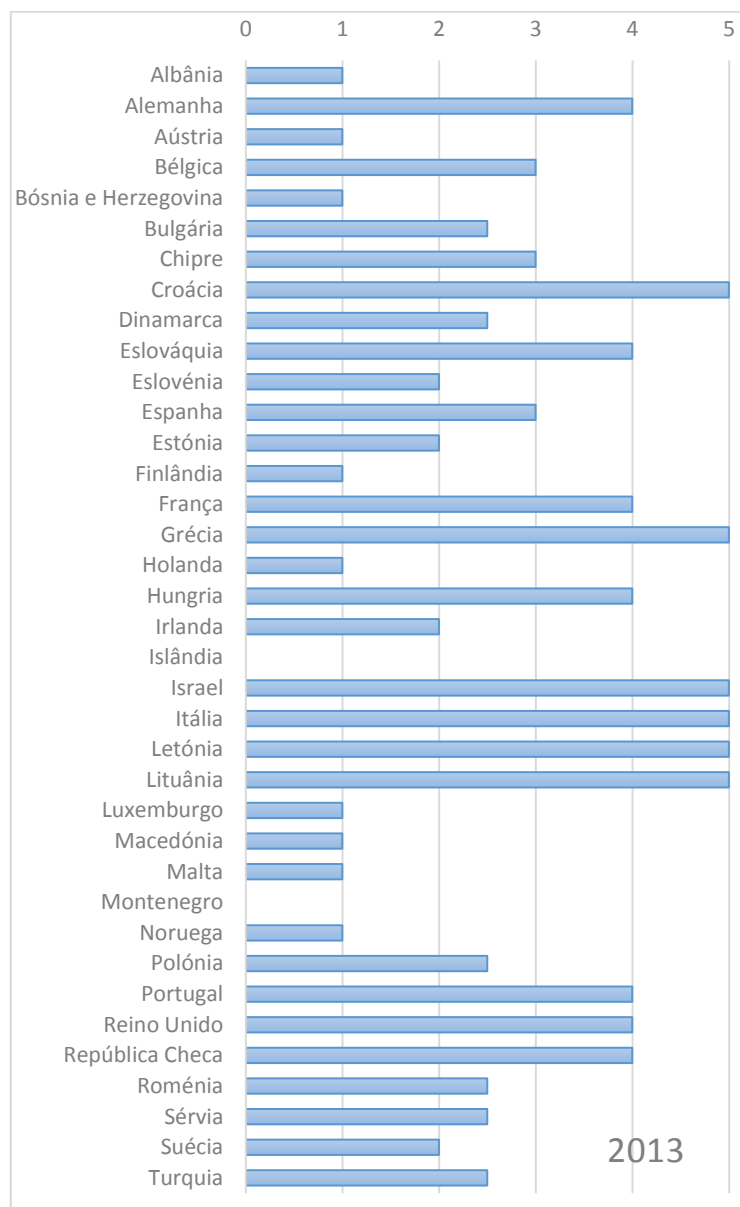


Figura 4: Resultados do projeto EuSCAPE para CRAb por país, em 2013 (Adaptado de ECDC, 2013).

Outro facto que podemos constatar é que, caso geral, os países mais afetados pela resistência a carbapenemos se encontram na região Sul da Europa (como os da Região Mediterrânea: Itália e Grécia) e os que têm menor prevalência se encontram no Norte do continente (como os países da Escandinávia) (Canton *et al.*, 2012; Duin, van e Doi, 2016; ECDC, 2013, 2016).

b) Relatório EARS-Net

A “European Antimicrobial Resistance Surveillance Network” (EARS-Net) é a entidade responsável pela monitorização da resistência antimicrobiana na Europa. Os objetivos principais são: a recolha de dados, análise espacial e temporal da resistência antimicrobiana, a transmissão de informação relevante, o incentivo à criação, manutenção e melhoramento de legislação que promova uma melhor monitorização a nível nacional e a melhoria dos métodos de deteção por parte de cada país. Anualmente, publicam um relatório que resume as informações mais relevantes desta temática. O último, publicado em Janeiro de 2017, faz referência ao ano de 2015. Alguns dos resultados mais importantes do ponto de vista da resistência a carbapenemos foram (ECDC, 2016, 2017):

- ◆ *E. coli* resistente a carbapenemos mantém-se a um nível baixo (média EU/EEA 0.1 %). Apenas dois países, Grécia e Roménia, apresentaram níveis superiores a 1 %. Portugal encontra-se na média da EU/EEA.
- ◆ *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos aumentou de 6.2 % (2012 a 2015) para 8.1 % em 2015. Alguns países apresentavam uma percentagem de 0 (Dinamarca, Estónia, Finlândia, Islândia, Letónia, Lituânia, Luxemburgo e Suécia). A maior percentagem encontrada (61.9 %) pertence à Grécia. A Croácia, Portugal, Roménia e Espanha apresentaram um crescimento no número de casos encontrados. A percentagem de resistência em Portugal cresceu de 0.7 % (em 2012) para 1.8 % (2013 e 2014), e alcançando o valor de 3.4 % (em 2015).
- ◆ *P. aeruginosa* resistente a carbapenemos manteve-se no nível de 17.8 % (média EU/EEA). As percentagens variaram de 0 % (Islândia) a 66.3 % (Roménia). Portugal apresenta-se acima da média europeia, com 17.8 % de resistência, embora apresente uma diminuição progressiva desta percentagem ao desde 2012.
- ◆ A percentagem de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenemos variou de 0 % (Bélgica) até 93.5 % (Grécia). Portugal apresentou, em 2015, 57.7 % de amostras resistentes.

c) Outros dados epidemiológicos

De seguida, serão apresentados alguns dados epidemiológicos de CPE e CRAB por localização geográfica, dentro do continente europeu, resumindo alguns dos surtos mais relevantes (Brízio *et al.*, 2006; Canton *et al.*, 2012; French *et al.*, 2016; Grundmann *et al.*, 2010; Jeannot *et al.*, 2014; Johnson e Woodford, 2013; Kempf e Rolain, 2012; Laveleye, de *et al.*, 2017; Manageiro *et al.*, 2015; Munoz-Price *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2002; Vubil *et al.*, 2016):

◆ **Alemanha**

Em 2008, *K. pneumoniae* produtor de KPC causou um surto que envolveu 8 doentes (e que causou a morte de 3 deles). Em 2010, uma estirpe produtora de KPC-2 e VIM-I provocou um surto envolvendo 7 doentes (3 dos quais apresentaram infeções invasivas). De 2010 a 2012, desenvolveram-se 72 casos (aproximadamente metade colonizações e metade infeções) de *K. pneumoniae* produtor de KPC-2; o primeiro doente teria sido transferido de um hospital grego. De 2010 a 2013, apareceram 103 casos de *K. pneumoniae* produtor de KPC-2. Em 2012 e 2013 surgiram 12 casos de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48 em múltiplas enfermarias de um hospital (pensa-se que 6 desses casos ocorreram devido a equipamento de duodenoscopia infetado).

◆ **Áustria**

Surto de *K. oxytoca* produtor de KPC-2, de 2011 a 2013, no serviço de hematologia de um hospital. O doente inicial estava colonizado, mas não apresentava infeção ativa. Apesar de terem sido adotados métodos de diminuir a propagação da bactéria, neste período de tempo surgiram mais 10 casos nesta enfermaria (6 dos quais viriam a desenvolver infeção).

◆ **Bélgica**

Em 2004 e 2005, um surto de *A. baumannii* produtor de OXA-58 levou à morte de 6 dos 17 doentes. A proporção de isolados CPE detetados tem vindo a aumentar (2 isolados em 2007, 18 isolados em 2010 e 60 em 2011). Foram encontradas diversas carbapenemases nestes isolados: OXA-48, VIM e KPC. As bactérias mais prevalentes foram *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* e *E. coli*. A nível hospitalar, incidência de isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes a carbapenemos aumentou de 0.124 (2013) para 0.112 (2014), por cada 1000 admissões. Atualmente a carbapenemase mais comum é OXA-48.

◆ **Croácia**

Em 2009, 24 doentes internados foram colonizados/infetados com *A. baumannii* produtor de OXA-72. Em 2012, numa unidade de cuidados intensivos, 5 doentes foram infetados por *E. cloacea* produtor de VIM-I (e 1 doente foi colonizado); dos doentes infetados, 4 faleceram.

◆ **Eslovénia**

Pouca informação disponível, mas a maioria dos casos deve-se a *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. Também descrito pelo menos um caso de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48. A carbapenemase mais prevalente nos isolados é NDM-1.

◆ **Espanha**

Em 2009, foram encontradas 55 amostras clínicas positivas para *K. pneumoniae* produtor de VIM-1, em duas unidades de cuidados intensivos. De 2009 a 2010, num hospital, foram detetados 7 doentes colonizados ou infetados com *K. pneumoniae* produtor de KPC-3. De 2009 a 2011, ocorreu um surto de *K. oxytoca* produtor de IMP-8 que afetou 42 doentes; o sistema de drenagem dos lavatórios daquela ala foi apontado como causa do surto. No ano de 2013, 63 casos (infecções e colonizações) foram encontrados na unidade de cirurgia digestiva por *K. pneumoniae* produtor de OXA-48.

◆ **Finlândia**

No ano de 2013, foram encontradas 4 pessoas colonizadas com KPC, num hospital de cuidados continuados. Após um follow-up de 6 meses, não se verificou desenvolvimento de infeção em nenhum deles.

◆ **França**

Num centro de transplantes, em 2003, ocorreu um surto de *K. pneumoniae* produtor de VIM-1, provocada pela entrada de um doente vindo da Grécia; 7 pessoas foram colonizadas. Em 2009 ocorreu um surto de *K. pneumoniae* produtor de KPC-2 em diversos hospitais. O doente inicial tinha sido transferido de um hospital grego. No total, 4 pessoas ficaram infetadas e 9 ficaram colonizadas a nível gastro-intestinal. Do que se conseguiu apurar, 5 dos casos foram causados por contato com outras pessoas infetadas e 7 casos resultaram de contaminação com um duodenoscópio (usado num exame ao doente inicial). Surto de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48, em 2010, infetou 7 doentes da unidade de cuidados intensivos. De 2010 a 2011, ocorreram 37 surtos de CRAb, correspondendo a 242 casos (as carbapenemases mais encontradas nestes isolados correspondiam a OXA-23, OXA-24 e OXA-58). De 2009 a 2011, foram encontrados alguns casos isolados de *E. coli* e *C. freundii* produtores de NDM (em doentes que visitaram a Índia). Em 2011, verificou-se o aparecimento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos numa unidade de obstetrícia, que teve origem com o internamento de uma grávida infetada vinda da Turquia. De 2013 a 2014,

um surto de *K. pneumoniae* produtor de carbapenemases afetou várias enfermarias de um hospital e resultou em 72 casos secundários.

◆ Grécia

De acordo com dados de EARS-Net, é o país europeu com maior incidência de CPE e o epicentro de disseminação de *Enterobacteriaceae* produtores de VIM-I para outros países europeus. De 2001 a 2006, a proporção de *K. pneumoniae* resistente a imipenem aumentou de <1 % para 20 % (em isolados hospitalares) e para 50 % (em isolados recolhidos em unidades de cuidados intensivos). A resistência a carbapenemos neste país foi inicialmente causada pela disseminação da cassete *bla_{VIM-I}* em plasmídeos, em várias estirpes de *K. pneumoniae* e *Enterobacteriaceae*. Apesar de inicialmente esta resistência parecer policlonal, desde 2007 tem-se verificado um aumento de *K. pneumoniae* ST258.

De 2007 a 2009, 53 doentes dos cuidados intensivos foram colonizados com *K. pneumoniae* produtor de KPC. Também em 2007 e 2008, 32 doentes foram colonizados e 18 infetados com *K. pneumoniae* produtor de KPC-2. Em 2011, um surto de *P. stuartii* produtor de VIM-I e panresistente, na unidade de cuidados intensivos de um hospital, levou à transmissão a outros 15 doentes. Em 2011, em diversas enfermarias do mesmo hospital, ocorreu um surto de 21 casos de *K. pneumoniae* e *E. cloacae* produtores de carbapenemases. De 2011 a 2013, verificaram-se dois surtos num hospital de *K. pneumoniae* produtor de NDM-I, nos quais estiveram envolvidos 71 doentes. Nos anos de 2011 e 2012, foram encontrados isolados de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48 em 9 doentes, em todo o hospital.

◆ Holanda

De 2009 a 2011, foram reportados dois casos de *Enterobacteriaceae* produtor de OXA-48. Em 2013, foi reportada *K. pneumoniae* produtor de carbapenemases e resistente à colistina. O primeiro doente teria sido admitido de um hospital grego. Apesar das medidas de isolamento, mais dois doentes apresentaram isolados positivos para esta bactéria. Uma das enzimas mais prevalentes na atualidade é OXA-48.

◆ Hungria

Entre Abril de 2008 e 2009, foram detetados 9 isolados de *K. pneumoniae* ST258 produtor de KPC-2 (sendo 8 desses também resistentes à colistina); todos os doentes infetados morreram.

◆ **Irlanda**

Em 2011, dois hospitais encontraram casos de *K. pneumoniae* produtor de KPC-2. O mesmo doente foi internado em duas ocasiões nestes dois hospitais. No mesmo ano, verificaram-se alguns surtos de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48 em diferentes hospitais. No total, 40 pessoas foram colonizadas ou infetadas.

◆ **Israel**

Em 2005 ocorreu o primeiro caso esporádico de *Enterobacteriaceae* produtor de KPC-2. Em 2005 e 2006, houve um aumento de *K. pneumoniae* produtor de carbapenemases e os doentes infetados foram tratados em condições de isolamento. Em 2006, *K. pneumoniae* produtor de KPC-3 tornou-se prevalente, assumindo proporções epidémicas (clone ST258). Medidas de controlo da infeção foram acionadas e o número de casos novos reduziu de 180 (pico máximo verificado em Março de 2007) para cerca de 30.

◆ **Itália**

Desde 2002, têm sido reportados diversos casos esporádicos de *Enterobacteriaceae* produtores de VIM. Em 2008, foi detetado o primeiro caso de *K. pneumoniae* ST258 produtor de KPC-2, na região da Toscana. Em 2003 e 2004, um surto hospitalar de *A. baumannii* produtor de OXA-58 envolveu 74 doentes, conduzindo à morte de 24 deles. Em 2009, 16 doentes apresentaram isolados positivos para *K. pneumoniae* produtor de KPC-3, na unidade de cuidados intensivos de um hospital. De 2006-2009 a 2010 ocorreu um crescimento repentino da proporção de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos (de 1 % para 15 %), que se deveu à disseminação de *K. pneumoniae* produtor de KPC ao longo do país. Em 2010, ocorreu um surto de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos (em 11 doentes de um hospital) e um surto de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos e colistina (em 8 doentes e dois hospitais). Nos anos de 2011 e 2012 verificou-se um surto de *K. pneumoniae* produtor de KPC, na unidade de cuidados intermédios de um hospital; nos primeiros dois meses registaram-se 41 casos, seguindo-se uma média de 8 novos casos por mês nos cinco meses seguintes. Em 2012, verificou-se o aparecimento de *K. pneumoniae* produtor de carbapenemases na unidade neonatal de um hospital; 54 recém-nascidos foram examinados, dos quais 10 estavam colonizados. Em 2013, apareceram 14 casos de *K. pneumoniae* produtor de KPC numa ala geriátrica; as 7 pessoas que apresentavam infeção foram tratadas. Tem-se verificado o aparecimento de alguns casos de infeção provocada por

E. coli e *K. pneumoniae* produtores de NDM-1 e OXA-48 (provavelmente com origem noutro país).

◆ **Luxemburgo**

Casos esporádicos de carbapenemases VIM, encontradas em doentes provenientes da Grécia.

◆ **Noruega**

Carbapenemase mais prevalente: KPC em *K. pneumoniae*, com, pelo menos, 14 casos reportados. Poucos casos associados a VIM e NDM-1.

◆ **Polónia**

De 2006 a 2010, foram encontrados isolados positivos para *Enterobacteriaceae* recolhidos em 35 ocasiões (geralmente produtores de metalo- β -lactamases). Em 2008 ocorreu o primeiro caso de *K. pneumoniae* ST258 produtor de KPC-2. No final de 2009, 10 hospitais da capital apresentavam casos. Em 2010, foram reportados casos em 30 hospitais e 6 clínicas, em 16 cidades diferentes.

◆ **Portugal**

Em 1998, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), foi detetada pela primeira vez em Portugal uma carbapenemase do tipo IMP (*A. baumannii* produtor de IMP-5). Também de 2001 a 2003, foram isolados em três hospitais do país oito estirpes de *K. pneumoniae* produtoras de IMP-5. Em ambos os casos, verificou-se que o gene *bla*_{IMP-5} estava inserido em integroes.

Vários isolados de *P. aeruginosa* produtor de VIM. Descrito pelo menos um caso de *K. oxytoca* produtor de VIM-2.

Encontrado a nível aquático, em 2011, *E. coli* produtor de KPC-2 (alarmante pois sugere que as fontes de CPE já se encontram fora do hospital, no meio ambiente e na comunidade).

Num estudo entre 2006 e 2013, foram analisadas 2105 amostras de *Enterobacteriaceae*; os resultados apontavam para uma resistência a carbapenemos em 165 dessas amostras (a carbapenemase mais comum, cujo gene foi encontrado em 35 isolados, foi KPC-3).

No ano de 2013, no CHUC, foi detetado um surto de *K. pneumoniae* produtor de KPC-3, envolvendo 27 amostras (com elevada resistência a β -lactâmicos e ertapenem, e, a maioria, com resistência intermédia ao imipenem).

◆ **Reino Unido**

A carbapenemase dominante neste país é NDM-1 (origem na Índia), embora se verifiquem casos esporádicos de KPC, VIM e OXA-48. *K. pneumoniae* produtor de OXA-48 foi encontrada em 13 doentes, de 2008 a 2010, numa unidade de diálise. Numa unidade de urologia, em 2010, foram encontrados 12 casos de *Klebsiella* produtor de NDM-1; a causa da disseminação entre doentes foi a câmara de vídeo endoscópica utilizada naquela unidade.

◆ **República Checa**

Aumento de casos positivos para metalo- β -lactamases (na sua maioria VIM-1) e KPC. Foram detetados alguns casos esporádicos e pequenos surtos de *K. pneumoniae* produtor de KPC (que tiveram origem, na sua maioria, em doentes vindos de Itália ou Grécia).

◆ **Roménia**

Casos esporádicos de *Enterobacteriaceae* produtores de KPC e NDM (sendo que o último está sobretudo associado a viajantes).

◆ **Suécia**

Carbapenemase mais relevante: KPC em *K. pneumoniae*, com pelo menos 14 casos descritos. Outros carbapenemases encontradas, menos comuns, foram VIM e NDM-1.

◆ **Suíça**

O primeiro CPE isolado foi *Serratia marscescens* produtor de SME-2. Alguns casos de bactérias produtoras de KPC foram detetados, a sua maioria com origem em doentes de outros países (como a Grécia e Itália). Também ocorreram casos esporádicos de infeções de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48 (provavelmente importados do Norte de África).

◆ **Turquia**

Isolados de *K. pneumoniae* produtor de OXA-48, NDM-1 e KPC-2, *E. cloacae* produtor de NDM-1 e *E. coli* produtor de OXA-48 encontrados em 22 isolados, em várias alas de um hospital, em 2013.

3. CONCLUSÃO

A resistência bacteriana é um assunto preocupante na atualidade europeia. O aumento da deteção de bactérias resistentes a carbapenemos, considerados antibióticos de última linha, está diretamente relacionado com um aumento da morbidade, mortalidade e custos de saúde. São poucas as opções terapêuticas disponíveis para tratar este tipo de infeção, sendo necessário muitas vezes recorrer a terapêuticas combinadas ou a antibióticos mais antigos, como a colistina (nem sempre eficazes por também já se verificar o aparecimento de resistência a este agente nos relatórios da EARS-Net). Devemos ter em especial consideração a elevada percentagem de isolados bacterianos de *Enterobacteriaceae* (sendo a mais alarmante a *K. pneumoniae*) e *Acinetobacter* spp. resistentes a esta classe de antibióticos (que atingiu os 61,9 % e 93,5 %, respetivamente, na Grécia).

A adoção de medidas de controlo de infeção provou-se eficiente em vários hospitais europeus. Algumas destas medidas incluíam: o “screening” na admissão hospitalar (exemplo: “screening” retal da colonização por CPE), admissão de doentes para enfermarias específicas, monitorização de doentes durante surtos hospitalares, as condições de limpeza em ambiente hospitalar, a educação do pessoal clínico para a problemática da resistência e sua transmissão, a notificação de novos casos, o isolamento ou coorte de doentes (doentes com infeção provocada pelo mesmo agente são colocados juntos), o coorte do pessoal clínico (como enfermeiros dedicados exclusivamente àqueles doentes), precauções no contacto de doentes (higiene das mãos, uso de luvas e batas) e o uso racional de antibióticos (como a restrição ou redução da utilização destes antibióticos de última linha) (ECDC, 2014).

4. BIBLIOGRAFIA

- ALMEIDA, M. e RIOS, V. (2014). Carbapenemases: um problema em evolução. Acedido a 7 de fevereiro 2017, em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_I_carbapenemases.pdf.
- AMBLER, R. P. (1980). The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. **B289**: 321–331.
- BRÍZIO, A. et al. (2006). High-level expression of IMP-5 carbapenemase owing to point mutation in the -35 promoter region of class I integron among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **27**: 27–31.
- BUSH, K. (2013). Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Annals of The New York Academy of Sciences: Antimicrobial Therapeutics Reviews*. **1277**: 84–90.
- BUSH, K. e JACOBY, G. (2010). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **54**: 969–976.
- BUSH, K. et al. (1995). Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **39**: 1211–1233.
- CANTON, R. et al. (2012). Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. **18**: 413–431.
- CAYÔ, R. et al. (2017). *Serratia marcescens* harboring SME-4 in Brazil: A silent threat. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. **87**: 357–358.
- CHAMBERS, H. (2009) Beta-lactam & Other Cell Wall- & Membrane-Active Antibiotics. Em: KATZUNG, B. et al. (eds.), *Basic and Clinical Pharmacology*. 11^a edição, McGraw Hill Professional. 774–790.
- CHIARA, M. et al. (2016). Identification of a novel IMI carbapenemase variant (IMI-9) in *Enterobacter cloacae* complex. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **48**: 764–765.
- DAIKOS, G. et al. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **58**: 2322–2328.
- DUIN, D. e DOI, Y. (2016). The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. **8**: 460–469.

- ECDC. (2014). *Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients*. Acedido a 17 de junho 2017, em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/CPE-systematic-review-effectiveness-infection-control-measures-to-prevent-transmission-2014.pdf>.
- ECDC. (2014). *Carbapenemase-producing bacteria in Europe*. Acedido a 17 de junho 2017, em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>.
- ECDC. (2016). *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Main conclusions and options for response*. Acedido a 17 de junho 2017, em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf>.
- ECDC. (2016). *Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union*. Acedido a 17 de junho 2017, em: [http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-ESAC-Net Summary 2016.pdf](http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-ESAC-Net%20Summary%202016.pdf).
- ECDC. (2017). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015*. Acedido a 17 de junho 2017, em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.
- FRENCH, C. et al. (2016). Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: An evidence review. *Journal of Hospital Infection*. **95**: 3–45.
- GIRMENIA, C. et al. (2016). Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in Mediterranean countries. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. **8**: 1–9.
- GRUNDMANN, H. et al. (2010). Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Eurosurveillance*. **15**: 1–13.
- HALL, B. e BARLOW, M. (2005). Revised Ambler classification of β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **55**: 1050–1051.
- HAWKEY, P. e JONES, A. (2009). The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **64**: i3–i10.

- JEANNOT, K. et al. (2014). Molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in France. *PLoS ONE*. **9**: 1–11.
- JOHNSON, A. e WOODFORD, N. (2013). Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *Journal of Medical Microbiology*. **62**: 499–513.
- KEMPF, M. e ROLAIN, J. M. (2012). Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: Clinical impact and therapeutic options. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **39**: 105–114.
- LAVELEYE, M. et al. (2017). Increasing incidence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Belgian hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. **36**: 139–146.
- LIU, Y. et al. (2016). The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics*. **5**.
- LIVERMORE, D. (2003). Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infectious Diseases*. **36**: 11–23.
- LUPOLI, T. et al. (2010). Pharmacology of Bacterial and Mycobacterial: Cell Wall Synthesis. Em: GOLAN, D. et al. (eds.). *Principles of pharmacology: The pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins. 599–605.
- MAGIORAKOS, A. et al. (2013). The rise of carbapenem resistance in Europe: just the tip of the iceberg? *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. **2**.
- MANAGEIRO, V. et al. (2015). Predominance of KPC-3 in a Survey for Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **59**: 3588–3592.
- MARTÍNEZ, L. e LÓPEZ, J. (2014). Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Types and molecular epidemiology. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. **32**: 4–9.
- MUNOZ-PRICE, L. et al. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*. **13**: 785–796.
- PAPP-WALLACE, K. et al. (2011). Carbapenems: Past, present and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **55**: 4943–4960.

- QUEENAN, A.M. e BUSH, K. (2007). Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. **20**: 440–458.
- SCHEFFERS, D. e PINHO, M. (2005). Bacterial Cell Wall Synthesis: New Insights from Localization Studies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **69**: 585–607.
- SILVA, G. et al. (2002). Molecular characterization of bla_{IMP-5} , a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. *FEMS Microbiology Letters*. **215**: 33–39.
- VUBIL, D. et al. (2016). Outbreak of KPC-3-producing ST15 and ST348 *Klebsiella pneumoniae* in a Portuguese hospital. *Epidemiology and Infection Journal*. **145**: 595–599.
- WENDEL, A. e MACKENZIE, C. (2015). Characterization of a Novel Metallo- β -Lactamase Variant, GIM-2, from a Clinical Isolate of *Enterobacter cloacae* in Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **59**: 1824–1825.
- ZOU, D. et al. (2015). A Novel New Delhi Metallo- β -Lactamase Variant, NDM-14, Isolated in a Chinese Hospital Possesses Increased Enzymatic Activity against Carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **59**: 2450–2453.