



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nélio Gaspar Cordeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cefiderocol: uma nova cefalosporina-siderófora contra bactérias Gram-negativo multirresistentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Diana Carreira 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 de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nélio Gaspar Cordeiro

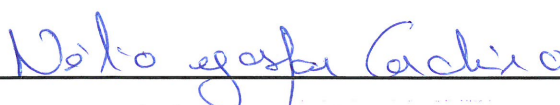
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cefiderocol: uma nova cefalosporina-siderófora contra bactérias Gram-negativo multirresistentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Diana Carreira e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022

Eu, Nélio Gaspar Cordeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017257903, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cefiderocol: uma nova cefalosporina-siderófora contra bactérias Gram-negativo multirresistentes” 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, 12 de julho de 2022.



(Nélio Gaspar Cordeiro)

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os docentes que, em algum momento, me acompanharam no meu percurso académico, e por isso contribuíram para que seja um melhor profissional de saúde, e a todo o pessoal não docente. Agradeço também a todos pela disponibilidade e simpatia que expressaram desde o início.

À Doutora Marília João Rocha, do CHUC, que coordenou o meu estágio em farmácia hospitalar de forma excepcional, e a todos os farmacêuticos que me acompanharam nesses dois meses, pela forma próxima e proativa com que me receberam, a mim e aos restantes estagiários, proporcionando uma experiência que superou largamente as minhas expectativas.

À Dra. Diana Carreira, da Farmácia SOL, que coordenou o meu estágio em farmácia comunitária de forma irrepreensível e me introduziu ao mundo que é esta saída profissional, e a toda a restante equipa que me apoiou nesses quatro meses, todas acompanhando sempre a minha aprendizagem com a sua simpatia e disponibilidade.

À Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva, pela excelente orientação que me proporcionou e pelo apoio, disponibilidade e simpatia que mostrou durante o desenvolvimento da monografia, tornando esta etapa mais tranquila, eficiente e agradável.

A todos os amigos que me acompanharam, acompanham e com quem partilhei esta jornada que é um curso superior, me proporcionando uma passagem por Coimbra muito mais agradável e memorável, nomeadamente, a Ana Margarida, a Carla, a Catarina, a Dania, a Daniela, a Eliana, o Gonçalo, a Hanadi, a Jéssica e a Joana. A todos um muito obrigado e que tenham um futuro brilhante pela frente.

A todos os amigos que, em outras cidades e noutros cursos superiores, me apoiaram, ao partilharmos as nossas experiências mutuamente, quer relativas aos cursos, quer relativas ao contexto de um universitário deslocado, especialmente a Oriana, a Mariana e a Ana Laura.

Finalmente, aos meus pais, Isilda e Carlos, que no fundo foram os grandes impulsionadores da minha entrada na universidade e particularmente na Universidade de Coimbra, e que me suportaram incondicionalmente nesta etapa da minha vida, sem o seu apoio emocional eu não estaria hoje a escrever estes agradecimentos nem a formar-me como farmacêutico. Espero um dia ser capaz de retribuir tamanha dedicação.

A todos vós o meu sincero e especial Obrigado!

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. ANÁLISE SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	10
a) Passagem por muitos setores	10
b) Trabalhos realizados durante o estágio	13
c) Dimensão do CHUC	13
d) Colegas estagiários	13
2.2. Pontos Fracos	14
a) Duração do estágio / estágio observacional	14
b) Sistema informático (SGICM-LF):	14
c) Instalações subdimensionadas	14
d) Carga de trabalho dos farmacêuticos	14
2.3. Oportunidades	15
a) Residência farmacêutica	15
b) Residência universitária	15
2.4. Ameaças	15
a) Covid-19	15
b) Plano curricular MICEF	15
c) Personalidade própria	16
3. CONCLUSÃO	16
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
5. ANEXOS	18

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	29
1. INTRODUÇÃO	30
2. ANÁLISE SWOT	31
2.1. Pontos Fortes	31
a) Equipa da Farmácia	31
b) Participação em todas as atividades	32
c) Dimensão da Farmácia	33
d) Localização da Farmácia	34
e) Filosofia KAIZEN	34
f) Grupo BIDS	34
g) Farmácia EZFY	34
h) Utentes	35

2.2. Pontos Fracos	35
a) Dimensão Física da Farmácia	35
b) Sistema informático duplo (SIFARMA® 2000 e SIFARMA® “novo”)	35
c) Horário de Funcionamento	36
d) Comunicação entre a equipa	36
2.3. Oportunidades	36
a) Formações disponibilizadas pelos parceiros da Farmácia	36
b) Prémios Quadrimestrais	37
c) Estágios IEFP	37
2.4. Ameaças	37
a) Covid-19	37
b) Posto Médico	37
c) Plano curricular MICF	38
d) Personalidade própria	38
3. CASOS PRÁTICOS	39
4. CONCLUSÃO	41
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

PARTE III – Monografia “Cefiderocol: uma nova cefalosporina-siderófora contra bactérias Gram-negativo multirresistentes”

Índice de Figuras	44
Lista de Abreviaturas	45
Abstract	46
Resumo	47
1. INTRODUÇÃO	48
2. ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA	49
2.1. Vias de disseminação de resistências.	49
2.2. Mecanismos de disseminação de resistências	50
2.3. Tipos de Antibióticos por mecanismo de ação	51
2.4. Mecanismos de Resistência Bacteriana	53
3. BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES – “A PANDEMIA SILENCIOSA”	57
3.1. Importância do Surgimento de Antibióticos com Novo Mecanismo de Ação	57
3.1.1. Lista Prioritária de Bactérias Resistentes para I&D – OMS	58
3.1.1.1. Prioridade Crítica	58
a. <i>Acinetobacter baumannii</i>	58
b. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58
c. <i>Enterobacteriaceae</i>	59
3.1.1.2. Opções Terapêuticas de Última Linha Atuais	59
a. <i>Acinetobacter baumannii</i>	59
b. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60
c. <i>Enterobacteriaceae</i>	60

4. CEFIDEROCOL – “A CEFALOSPORINA INTELIGENTE/SIDERÓFORA”	61
4.1. Cefalosporinas	61
4.1.1. Categorias de Cefalosporinas	62
4.2. Principais Fatores de Virulência	63
4.2.1. Sideróforos e o Metabolismo Bacteriano do Ferro	65
4.3. Caracterização Geral e Química do Cefiderocol	66
4.4. Mecanismo de Ação	68
4.4.1. Entrada no Periplasma – “A Inovação Férrica”	68
4.4.2. Bloqueio da Formação da Parede Celular	69
5. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS	70
6. RESISTÊNCIAS POTENCIAIS	71
7. FARMACOCINÉTICA	72
8. SEGURANÇA	73
9. CONCLUSÃO.	74
10. BIBLIOGRAFIA	76

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Estágio orientado pela
Doutora Marília João Rocha

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH - Serviços de Farmácia Hospitalar

SGICM-LF - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento – Logística Farmacêutica

SWOT - “*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*”

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

No segundo semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), e no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular”, foi dada aos estudantes a liberdade de escolher a constituição do seu estágio curricular. Aproveitei, por isso, para explorar uma saída profissional que considerei, infelizmente, pouco abordada no decorrer do MICF, e que me suscitava grande curiosidade, a farmácia hospitalar. Para minha alegria, tive a oportunidade de realizar esse estágio nos Serviços de Farmácia Hospitalar (SFH) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), um dos maiores do país, nomeadamente nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), com início a 10 de janeiro de 2022, término a 28 de fevereiro de 2022 e excelentemente orientado pela Doutora Marília João Rocha.

Esta vertente de ensino levada a cabo pelos SFH do CHUC é uma enorme mais-valia, quer para os mesmos, ao aumentar os potenciais candidatos a vagas de emprego futuras nos SFH, quer, principalmente, para os estagiários, que beneficiam desta oportunidade única de se aproximarem à farmácia hospitalar, entenderem a sua dinâmica singular e compreenderem a importância da mesma no seio de um hospital, enquanto também contactam proximamente com a realidade do mercado de trabalho e das questões laborais.

Nos dois primeiros dias teve lugar a realização de algumas sessões introdutórias de cada um dos setores dos SFH do CHUC e uma visita às instalações dos mesmos, enquanto o restante período de estágio foi organizado de forma a permitir a passagem de cada um dos estagiários pela maioria dos setores dos SF. Essa distribuição, no que me diz respeito, encontra-se plasmada no Anexo I, e possibilitou-me o contacto com os seguintes setores: radiofarmácia, unidade de misturas intravenosas (UMIV) e laboratório de preparações não estéreis, unidade de preparação de citotóxicos (UPC) e ambulatório do hospital de dia de oncologia, distribuição, ensaios clínicos, gestão e aprovisionamento e cuidados farmacêuticos.

Este relatório é constituído, de seguida, por uma análise SWOT (“*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*”), que compila de forma sucinta a minha perspetiva deste estágio nos SFH do CHUC e o impacto que o mesmo causou na minha perceção da farmácia hospitalar em geral, e do papel do farmacêutico na mesma em particular.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma estratégia relativamente simples que nos permite sistematizar e trabalhar os fatores internos e externos que interagem com uma dada instituição, ou neste caso, aplicando a análise ao estágio, que influenciaram o decorrer do mesmo, sendo uma das ferramentas mais usadas como base para a tomada de decisões e para retratar, de forma geral, determinada empresa ou evento, fixando objetivos à partida. Esta análise procura ajudar na construção dos pontos fortes (S), na minimização dos pontos fracos (W), no aproveitamento das oportunidades (O) e na reação às ameaças (T). (1)

TABELA I: Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">▪ Passagem por muitos setores▪ Trabalhos realizados durante o estágio▪ Dimensão dos HUC▪ Colegas estagiários	<ul style="list-style-type: none">▪ Duração do estágio / estágio observacional▪ Sistema informático▪ Instalações subdimensionadas▪ Carga de trabalho dos farmacêuticos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">▪ Residência farmacêutica▪ Residência universitária	<ul style="list-style-type: none">▪ Covid-19▪ Plano curricular do MICEF▪ Personalidade própria

2.1. Pontos Fortes

a) Passagem por muitos setores

Neste estágio tive a oportunidade de passar por sete setores distintos, que de seguida apresento sucintamente, e que me proporcionaram uma “viagem” pelos SFH do CHUC, o que considero ter sido o ponto forte essencial deste estágio e que me possibilitou um conhecimento da farmácia hospitalar que me surpreendeu por completo.

Semana I – Radiofarmácia: Este era um setor do qual não tinha de todo noção da sua atuação, e estou por isso agradecido à Dra. Adelaide Lima por me receber e explicar o que é a radiofarmácia e o papel do farmacêutico na mesma. Aprendi, por exemplo, o que é e como funciona um gerador de ^{99m}Tc a partir de ^{99}Mo , o mecanismo de ação de um radiofármaco, e as suas diversas utilizações, principalmente em diagnóstico. Conheci também as regras de segurança específicas deste setor e a importância do seu cumprimento.

Semana 2 – UMIV/Laboratório de preparações não estéreis: Na UMIV, com a Dra. Lourdes Caetano, contactei com inúmeras preparações que desconhecia, e com as medidas de segurança aplicáveis e circuitos utilizados. São exemplos, o soro autólogo para uso ocular, os vários anticorpos monoclonais, antifúngicos, e nutrições parentéricas personalizadas. Tive aqui também o meu primeiro contacto com o SGICM-LF e com a sua dinâmica. No laboratório, com a Dra. Paula Pina, assisti a preparações com as quais tive maior contacto no MICF, com a diferença de serem realizadas em maior quantidade, sendo muitas para uso pediátrico.

Semana 3 – UPC/Ambulatório do Hospital de dia de Oncologia: Na UPC, com o Dr. Nuno Marques e as Dras. Margarida Queirós e Eunice Cunha, contactei com mais fármacos que desconhecia e com a utilização de protocolos predefinidos de tratamento do cancro. Observei a quase omnipresença de antieméticos nas prescrições médicas contendo antineoplásicos, que eram dos poucos medicamentos neste setor que conhecia. Acompanhei o circuito, unidirecional, do medicamento na unidade, desde a validação, passando pela individualização da preparação, até à libertação do lote e disponibilização do medicamento nas duas salas de tratamento adjacentes à UPC. No ambulatório, com as Dras. Rute Salvador, Helena e Margarida Marques, pude ver o papel do farmacêutico no contacto com o utente e na promoção da adesão à terapêutica, conhecendo os principais fármacos cedidos neste regime para o tratamento do cancro.

Semana 4 – Distribuição: Com a Dra. Clara Sequeira tive um agradável contacto com o setor da distribuição dos SFH do CHUC. Acompanhei de perto a cedência de medicamentos cujo circuito está à inteira responsabilidade do farmacêutico, os hemoderivados e os psicotrópicos e estupefacientes, tendo nestes últimos, por exemplo, ajudado na reposição dos stocks das diferentes enfermarias do hospital e na cedência dos medicamentos pedidos posteriormente por serviço para cada doente. Participei também na avaliação de justificações clínicas de medicamentos, para os quais estas são obrigatórias, e que, entre outros, necessitam do parecer dos SFH para a sua utilização. Neste setor conheci mais a fundo o SGICM-LF, particularmente na realização de validações e na resposta aos pedidos dos diferentes serviços hospitalares.

Semana 5 – Ensaios Clínicos: Este setor pode-se considerar como uma farmácia dentro da farmácia hospitalar, já que o circuito do medicamento experimental é segregado da restante estrutura dos SFH. Pude acompanhar a Dras. Marta Nabais e Alexandra Figueira na receção, cedência e devolução/destruição da medicação, observando o preenchimento dos registos correspondentes, muitas vezes em suporte papel. Tive ainda a oportunidade de assistir a 2 visitas de início de ensaios clínicos, onde estes são introduzidos e explicados aos farmacêuticos.

Semana 6 – Gestão e Aprovisionamento: Com a Dra. Rosa Baptista acompanhei uma outra área que passa despercebida durante o MICEF, mas que é essencial à farmácia hospitalar, a aquisição de todos os medicamentos necessários a um hospital. Acompanhei a gestão de stocks, quer utilizando indicadores como o stock mínimo e máximo e o consumo médio mensal, quer através de controlo direto do stock no armazém, avaliando a existência de PO's, ou seja, ruturas de stock. Estive também próximo da gestão das AUE's, que são abundantes no CHUC, e que se subdividem em diferentes tipos – por doente, com AIM em Portugal; por doente, sem AIM em Portugal nem em países reconhecidos; e AIM de “importação”.

Acrescento que, nesta semana, participei na realização do registo da inutilização de estupefacientes e psicotrópicos (Anexo 2), sob orientação da Dra. Clara Sequeira, e na recolha de dados acerca do uso da associação piperacilina/tazobactam no CHUC (Anexo 3), sob orientação da Doutora Marília João Rocha.

Semana 7 – Cuidados Farmacêuticos: No setor de Cuidados Farmacêuticos, com a Dra. Paula Dinis, tive a oportunidade de contactar proximamente com o serviço de ambulatório dos HUC e com as diferentes tarefas dos farmacêuticos no mesmo, desde a validação da prescrição, que várias vezes necessita de alterações de doses e dosagens, por exemplo, até ao atendimento propriamente dito do doente, ao qual devemos destacar a posologia do tratamento e as condições de conservação e administração dos medicamentos. Neste setor realizei também a análise de um Caso Clínico (Anexo 4), que alerta para a importância da reconciliação terapêutica, para a qual, infelizmente, não há pessoal suficiente nos SFH.

b) Trabalhos realizados durante o estágio

A realização do caderno de estagiário (Anexo 5) e de 5 fichas de monitorização sérica de antifúngicos, uma das quais se encontra no Anexo 6, foram duas tarefas que, apesar de requerem algum tempo, foram importantes por motivos diferentes. O primeiro foi importante para a minha orientação, enquanto estagiário, durante a passagem por tantos setores, funcionando como uma “espinha dorsal” em formato papel que organizou o estágio, apresentando um leque de atividades e informação que eram importantes de aprender e registar. O segundo teve a função de nos introduzir a uma área da farmácia hospitalar com a qual não tivemos contacto direto na passagem pelos vários setores, a farmacocinética, e que é considerada uma das grandes áreas emergentes da farmácia hospitalar.

c) Dimensão do CHUC

A realização do estágio num hospital da dimensão dos CHUC tem, a meu ver, a vantagem de nos permitir o contacto com uma farmácia hospitalar também maior, e que inevitavelmente nos possibilita um contacto com um maior número de farmacêuticos diferentes, cada um com o seu ponto de vista, e que enriquecem a nossa aprendizagem.

Há também a oportunidade de passar por mais setores e de contactar com medicamentos mais específicos para determinadas patologias muito diferenciadas e que são atendidas apenas em hospitais como os CHUC.

d) Colegas estagiários

Outro ponto forte deste estágio foi a vantagem de o ter realizado em “parceria” com os outros 5 estagiários, o que foi positivo, uma vez que pudemos ir trocando impressões e experiências que nos permitiram otimizar a nossa aprendizagem, já que muitas vezes a minha passagem por determinado setor era diferente da passagem de outro estagiário pelo mesmo setor, seja por razões de localização e dimensão temporais, seja devido ao acompanhamento por farmacêuticos diferentes, com pontos de vista distintos e atividades específicas.

2.2. Pontos Fracos

a) Duração do estágio / estágio observacional

Como é já tradição, infelizmente, um dos grandes pontos fracos deste estágio é a sua duração, que impede um envolvimento mais profundo dos estagiários nas tarefas dos farmacêuticos hospitalares e nos remete em grande parte à observação das mesmas. Acresce ainda que a farmácia hospitalar é uma área muito diferenciada e simultaneamente pouco abordada no MICF, o que pedia uma duração ainda mais prolongada no tempo.

O facto de ter passado por sete setores da farmácia hospitalar em sete semanas amplia este ponto fraco e a componente observacional do estágio, o que considero, no entanto, ser um “sacrifício” que compensa pela abrangência de áreas com as quais tive contacto.

b) Sistema informático (SGICM-LF)

Uma questão que se mostrou transversal a todos os setores foi a falta de rapidez do sistema informático, que causa demora na realização de tarefas que à partida seriam mais rápidas, retirando tempo aos farmacêuticos para as suas várias funções. Além disso, existem também funcionalidades que ainda não estão implementadas no sistema, e que às vezes fazem falta para agilizar o seu uso. Pessoalmente, saliento ainda outra questão, menos relevante, mas que não deixei de notar, a estética do SGICM-LF (Anexo 7), que considero pouco “amiga” do utilizador.

c) Instalações subdimensionadas

Um facto que também chama, de imediato, a nossa atenção, é o subdimensionamento das instalações dos SFH do CHUC. Considerando a quantidade de funcionários, os números de afluência de utentes e a movimentação e armazenamento de medicamentos e outras mercadorias, é notória a falta de espaço premente nas três vertentes, o que, para além de dificultar o normal fluxo de pessoas e bens, cria zonas de ambiente muito movimentado e ruidoso, o que não é adequado para a realização de funções como as dos farmacêuticos.

d) Carga de trabalho dos farmacêuticos

Notei durante este estágio que, em muitos dos setores, a falta de pessoal é visível e aumenta significativamente a carga de trabalho de cada farmacêutico, o que, além de ser negativo para a boa realização das tarefas, que necessitam de concentração elevada, deixa disponível pouco tempo para o acompanhamento de estagiários. Mesmo fazendo o seu melhor para proporcionar uma boa experiência, algumas vezes não era possível acompanhar algumas das tarefas dos farmacêuticos devido à falta de tempo.

2.3. Oportunidades

a) Residência farmacêutica

A Residência Farmacêutica é importantíssima para a valorização dos farmacêuticos hospitalares, ao regular o seu acesso à especialização, permitindo que tenham uma formação sólida, e o facto de esta estar em vias de ser posta em prática é uma oportunidade para os futuros farmacêuticos, como eu, que porventura considerem a opção de vir a trabalhar em farmácia hospitalar no futuro. (2)

b) Residência universitária

A oportunidade que tive de estar alojado na residência universitária do polo III, nas vizinhanças do HUC, durante o estágio nos SFH do CHUC, foi uma mais-valia importante para a logística do mesmo, permitindo-me deslocar a pé, de forma prática, para o estágio, minimizando o tempo gasto em deslocações.

2.4. Ameaças

a) Covid-19

Uma ameaça que, apesar de indireta, ainda existiu, foi o impacto da Covid-19 no estágio. O facto de ser necessário o uso de máscara acabou por dificultar a interação com as restantes pessoas, especialmente no caso dos utentes, o que acabou por ser prejudicial para ambos. O receio de ser infetado e/ou isolado e de poder contaminar a família também foi uma preocupação extra que tive durante estes 2 meses, e que, mesmo tentando, afeta sempre a nossa interação interpessoal.

b) Plano curricular MICF

Uma das grandes ameaças deste estágio foi definitivamente o plano curricular do MICF, uma vez que uma vasta quantidade de medicamentos utilizados em farmácia hospitalar não foi abordada durante o curso. Este ponto causou grande impacto, já que gerou a sensação de ignorância maior do que estava à espera. Noto, contudo, que seria impossível incluir no MICF tamanha quantidade de fármacos, não impedindo, porém, que algumas classes principais fossem abordadas de forma mais abrangente.

Sugeria também que a unidade curricular de Farmácia Hospitalar introduzisse de forma mais específica as atividades realizadas em cada setor de uns SFH, já que considero que a abordagem mais geral da farmácia hospitalar que nos foi dada não nos permitiu “visualizar” o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar.

c) Personalidade própria

A minha personalidade, de certa forma, também influenciou o estágio. Sendo eu uma pessoa ligeiramente introvertida e conjugando isso ao facto de que em 2 meses contactei com mais uma dezena de farmacêuticos, considero que foi um pouco desafiante, apesar de também positivo para o meu desenvolvimento pessoal. Noto que todos com quem estive foram simpáticos e prestativos, o que contribuiu para a minha agradável experiência neste estágio.

3. Conclusão

O MICF é um curso extremamente diverso e apresenta-nos um vasto leque de saídas profissionais, mais ou menos prováveis, que vão sendo abordadas através das diversas unidades curriculares do seu plano de estudos. No entanto, uma das grandes lacunas é, de facto, a vertente hospitalar da profissão farmacêutica, que relativamente a outras saídas profissionais é muito menos trabalhada. Este facto suscitou-me curiosidade acerca das funções do farmacêutico na farmácia hospitalar e levou-me a decidir a realização deste estágio.

Realizando um balanço final destes 2 meses, estou muito satisfeito com a minha escolha, uma vez que, através de todos os farmacêuticos que me acompanharam nesta jornada, cumpri grande parte dos objetivos que trazia em mente, especialmente o de conhecer, em toda a sua abrangência, as competências e funções concretas desempenhadas pelos SFH em geral, e pelos farmacêuticos em particular, de um centro hospitalar como o CHUC, contactando com a dinâmica pessoal e funcional destes. Atingi ainda o objetivo de apreender muita da informação que me foi sendo fornecida sobre cada um dos setores e cada uma das respetivas funções desempenhadas nestes.

Em suma, considero que esta experiência foi, de longe, uma grande mais-valia, quer para a minha formação académica, colmatando lacunas do MICF que até aqui eram evidentes, quer para a minha formação e futuro profissionais, já que a maioria do conhecimento adquirido será, certamente, muito útil em várias outras atividades da profissão farmacêutica.

4. Referência Bibliográficas

1. Dias, J. (2021, September 16). *Residência Farmacêutica no horizonte*. Netfarma. (Acedido dia 09 de março de 2022). <https://www.netfarma.pt/residencia-farmaceutica-no-horizonte/>
2. Queensland Government. (2017, July 18). *SWOT analysis*. Queensland Government. (Acedido dia 09 de março de 2022). <https://www.business.qld.gov.au/starting-business/planning/market-customer-research/swot-analysis>

5. Anexos

Anexo I – Distribuição da passagem pelos vários setores dos SFH dos HUC

Nélio Gaspar Cordeiro			
Jan e Fev	Resp. Unidade	Hora e Local	Actividade
10	Marília João	9h - Biblioteca HUC	Conhecimento do serviço e Apresentação dos principais sectores
11	Coordenadores dos setores dos SF	9h - Biblioteca HUC	Apresentação de cada sector
12	Adelaide Lima	8-15h- Radiofarmácia HUC piso -1	Manual estagiário
13			
14			
sab			
domin			
17	Paula Pina / Lurdes	9-16h- UMIV+ Lab HUC piso -2	Manual estagiário
18			
19			
20			
21			
sab			
domin			
24	Nuno / Maria Rui	9-16h- UPC+Amb S.Jerónimo	Manual estagiário
25			
26			
27			
28			
sab			
domin			
31	??	9-16h - Distribuição Piso -2	Manual estagiário
1			
2			
3			
4			
sab			
domin			
7	Marta	9-16h - Ensaios Clínicos Piso -2	Manual estagiário
8			
9			
10			
11			
sab			
domin			
14	??	9-16h - Gestão e Logística Piso -4 e -2	Manual estagiário
15			
16			
17			
18			
sab			
domin			
21	??	9-16h - Cuidados Farmacêuticos Piso -1	Manual estagiário
22			
23			
24			
25			

Anexo 2 – Excerto do registo de inutilização de psicotrónicos e estupefacientes

POLO/ UNIDADE FUNCIONAL DA FARMÁCIA	DATA DE INSERÇÃO DE DADOS	Nº DE SÉRIE	Nº DO DOCUMENTO	CÓDIGO DO MEDICAMENTO	DESIGNAÇÃO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE INUTILIZADA (RELATIVAMENTE E À UNIDADE)	LOTE	DATA DE INUTILIZAÇÃO	ARMAZÉM DE INUTILIZAÇÃO	JUSTIFICAÇÃO DA INUTILIZAÇÃO
HUC/GAL	2/16/2021	1/2021	CM20210300001670	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	4		3/4/2021	51P006	Inutilizado no serviço
HUC/GAL	2/16/2022	2/2021	CM20210300005696	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	1		3/12/2021	51P006	Inutilizada acidentalmente
HUC/GAL	2/16/2022	3/2021	CM20210600011383	10064550	Codeína 2 mg/ml Sol oral Fr 250 ml	0,66		6/26/2021	51A012	Quantidade remanescente não consumida
HUC/GAL	2/16/2022	4/2021	CM20210300012272	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	1		3/25/2021	51P006	
HUC/GAL	2/16/2022	5/2021	CM20210200011639	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	3		2/24/2021	51P006	Inutilizada acidentalmente
HUC/GAL	2/16/2022	6/2021	CM20211000011963	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	1		10/27/2021	51A089	Prazo de validade expirado
HUC/GAL	2/16/2022	6/2021	CM20211000011963	10099511	Remifentanilo 2 mg Pó conc sol inj Fr IV	5		10/27/2021	51A089	Prazo de validade expirado
HUC/GAL	2/16/2022	7/2021	CM20211000012114	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	2		10/27/2021	51A014	Inutilizada acidentalmente
HUC/GAL	2/16/2022	8/2021	CM20210200001844	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	16		2/4/2021	51A033	Inutilizado por conservação inadequada
HUC/GAL	2/16/2022	8/2021	CM20210200001844	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	6		2/4/2021	51A033	Inutilizado por conservação inadequada
HUC/GAL	2/16/2022	8/2021	CM20210200001844	10116470	Fentanilo 200 µg Comp chupar	12		2/4/2021	51A033	Inutilizado por conservação inadequada
HUC/GAL	2/16/2022	8/2021	CM20210200001844	10114568	Buprenorfina 35 µg/h Sist transd 96 h	1		2/4/2021	51A033	Inutilizado por conservação inadequada
HUC/GAL	2/16/2022	9/2021	CM20210400007562	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	1		4/18/2021	51A077	Prazo de validade expirado
HUC/GAL	2/16/2022	10/2021	CM20210300001942	10079409	HIDROMorfona 32 mg Comp LP	7		3/4/2021	51P006	Prazo de validade expirado
HUC/GAL	2/16/2022	11/2021	CM20210300008646	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	5		3/18/2021	51A080	Prazo de validade expirado
HUC/GAL	2/16/2022	12/2021	CM20210300008879	10002327	Morfina 10 mg Comp	1		3/18/2021	51A090	
HUC/GAL	2/16/2022	12/2021	CM20210300008879	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	5		3/18/2021	51A090	
HUC/GAL	2/16/2022	13/2021	CM20210700004363	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	2		7/9/2021	51P006	Inutilizado no serviço
HUC/GAL	2/16/2022	14/2021	CM20210800004164	10006133	Fentanilo 50 µg/h Sist transd	1		8/11/2021	51A028	
HUC/GAL	2/16/2022	15/2021	CM20210600002845	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	2		6/7/2021	51P006	Inutilizada acidentalmente
HUC/GAL	2/16/2022	16/2021	CM20210700004402	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	1		7/9/2021	51P006	Inutilizada acidentalmente
HUC/GAL	2/16/2022	17/2021	CM20210600002841	10006133	Fentanilo 50 µg/h Sist transd	1		6/7/2021	51P006	Inutilizada acidentalmente

Anexo 3 – Excerto do registo de dados sobre o uso da associação piperacilina/tazobactam

Fármaco	Doente	Serviço	Dose	Freq	Início trat	Micro. isol.	Data isol	Local isol.	Resposta
Piperacilina + tazobactam, 2250 mg		Covidp	2250 mg	6/6h	2/3/2022	Escherichia coli	29-jan.	urina	suscetível
		covidp	2250 mg	8/8h	9-fev.	Negativo/sem significado	8-fev.	Urina /Hemocultura	
		gastrina	2250 mg	8/8h	10-fev.	Klebsiella pneumoniae	8-fev.	Urina	NA
		ginecologia	2250 mg	8/8h	11-fev.	Negativo/sem significado	10-fev.	Hemocultura	
		Hpcirqueim	900 mg	6/6h	8-fev.	Negativo/sem significado	10-fev.	Hemocultura/lcr	
		Nefrolo	2250 mg	8/8h	13-fev.	Haemophilus influenzae	8-fev.	Expectoração	suscetível
		Transplr	2250mg	8/8h	4-fev.	Negativo/sem significado	10-fev.	Urina	
		Ucimsu	2250 mg	6/6h	14-fev.	Escherichia coli	28-jan.	Urina	suscetível (MIC <= 4)
		Utca	2250mg	6/6h	13-fev.	Negativo/sem significado	14-fev.	Urina /Hemocultura	
		Cirurgia	2250mg	8/8h	8-fev.	Haemophilus influenzae	10-fev.	Expectoração	NA
		Cirurgia	4500mg	8/8h	14-fev.	Negativo/sem significado	5-fev.	bilis	
		Cirurgia	4500mg	8/8h	10-fev.	Negativo/sem significado	14-fev.	urina/hemocultura	
	Piperacilina + tazobactam, 4500 mg		Cirurgia	4500mg	8/8h	31-jan.	Negativo/sem significado	31-jan.	Hemocultura
		Cirurgia	4500mg	8/8h	9-fev.	Escherichia coli	9-fev.	Hemocultura	NA
		Cirurgiab	4500mg	8/8h	10-fev.	Negativo/sem significado	12-fev.	Hemocultura/Urina	
		Cirurgiab	4500mg	8/8h	7-fev.	Enterobacter kobei	9-fev.	Exsudado Ferida Cirurgica	suscetível
						Enterococcus faecalis	9-fev.	Exsudado Ferida Cirurgica	NA
						Morganella morganii	9-fev.	Exsudado Ferida Cirurgica	suscetível
		Covhucinten	4500mg	6/6h	7-fev.	Negativo/sem significado	9-fev.	Hemocultura/Urina	NA
						Enterococcus faecalis	7-fev.	Urina	
						Negativo/sem significado	7-fev.	Hemocultura	
		Covidk	4500mg	8/8h	9-fev.	Negativo/sem significado	9-fev.	Hemocultura	
						Negativo/sem significado	10-fev.	Expetoração/urina	
		Covidh	4500mg	8/8h	11-fev.	Negativo/sem significado	11-fev.	Hemocultura/urina	

11. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO (Ata a 23 de fevereiro de 2022)

Medicamento	FF	Dose	Via adm.	Freq.	Observações
Pantoprazol 40mg	Comp. GR	40mg	Oral	1 lid	
Furosemida 40mg	Comp	40mg	Oral	2id	
Dapaglifosina 10mg	Comp.	10mg	Oral	1id	
Edoxabano 60mg	Comp.	60mg	Oral	1id	
Atorvastatina 20mg	Comp.	40mg	Oral	1id	
Espironolactona 25mg	Comp.	25mg	Oral	1id	
Aspartato de magnésio 1229,6mg	Pó sol. oral	1229,6mg	Oral	1id	
Alprazolam 0,5mg	Comp.	0,5mg	Oral	1id	
Bisoprolol 2,5mg	Comp.	2,5mg	Oral	2id	
Sacubitril 49mg +Valsartan 51mg	Comp. ver.	1 Unid.	Oral	2id	
Coloquicina 1mg	Comp.	1mg	Oral	1id	Durante 1-2 semanas
Alopurinol 300mg	Comp.	300mg	Oral	1id	Iniciar dentro de 3 semanas

12. Reconciliação terapêutica

Ao receber alta hospitalar constata-se que:

- Foi descontinuada a toma de cloreto de potássio, devido à esperável desnecessidade de suplementação de potássio no domicílio, na existência de uma alimentação equilibrada e tendo em conta a administração de espironolactona.
- A espironolactona foi mantida, com uma redução em 50% da dose diária, o que advém da redução do risco de desequilíbrio dos níveis de potássio no domicílio, na existência de uma alimentação equilibrada.
- Não foi retomada a administração de digoxina, devido ao seu risco relativamente elevado de causar toxicidade e à existência de outras alternativas para atenuar a insuficiência cardíaca, como o sacubitril/valsartan.
- Não foi retomada a toma de sitagliptina/metformina para o controlo da diabetes mellitus tipo 2, ficando esta apenas tratada com a dapaglifosina, o que provavelmente será insuficiente. Esta discrepância aparenta tratar-se de um esquecimento e deve ser corrigida o quanto antes, se na ausência de justificação para a sua existência.
- Foi mantido o pantoprazol na dose de 40mg 1id, tendo importante ter em atenção que não deve ser tomado de forma continuada por mais que 6-8 semanas, exceto se a situação clínica do doente o justificar. Note-se ainda que a descontinuação deste fármaco deve realizar-se de forma gradual.
- Para o tratamento da gota foi mantida a toma de coluquicina durante 2 semanas, com a indicação de troca para a toma de alopurinol após esse período, o que se justifica pela indicação preferencial do último para um tratamento crónico da elevação dos níveis de ácido úrico.
- Foi mantida a prescrição de alprazolam, no entanto, se posteriormente o doente não apresentar sintomas de estresse e ansiedade ou dificuldade em dormir, deve ser descontinuada de forma gradual a toma do mesmo.
- A atorvastatina 40mg 1id foi mantida, ao invés da retoma da associação atorvastatina/ezetimibe prescrita no domicílio, discrepância que pode dever-se a um esquecimento, e que não sendo crítica deve ser avaliada.
- Está prescrita a associação sacubitril/valsartan 49+51mg, no entanto, no domicílio o doente tomava sacubitril/valsartan 87+103mg 2id. Se não existir justificação clínica para esta discrepância deve-se avaliar a necessidade de ajuste posológico.
- A restante tabela terapêutica mantém-se segundo a última prescrição do internamento e com as mesmas indicações atribuíveis.

Bibliografia:

- INFARMED - Apton 40 mg Comprimidos gastroresistentes: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Lasix 40 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Lasix 20 mg/2 ml solução injetável: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Forxiga 10 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Lixiana 60 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Zartor 20 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Aldactone 25 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Cloreto de Potássio Retard Zyrim 600 mg comprimido de libertação prolongada: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Fiasp 100 unidades/ml Penfill solução injetável em cartucho: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Kanax 0,5 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Concor IC 2,5 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - COLCHICINE, 1 mg, comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Zurim 300 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Orvatez 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED - Janumet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Drugs.com. (2022, 17 fevereiro). Drug Interactions Checker. Drugs.com. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://www.business.eld.gov.au/starting-business/planning/market-customer-research/web-analytic-lexicomp/>
- (2022). Interações. Lexicomp. (Acedido dia 25 de fevereiro de 2022). <https://online.lexi.com/ico/action/interact>

Anexo 5 – Excertos do Caderno de Estagiário

7. Farmacotécnica e Controlo Analítico			
<p>Âmbito <i>Conceito integrado de garantia de qualidade: fichas de preparação e controlo; fórmulas magistrais e oficinais, normativas.</i> <i>Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.</i> <i>Preparação de formas estéreis: misturas endovenosas; nutrição assistida (definição de necessidades nutricionais) com preparação de misturas para nutrição parentérica; preparação de medicamentos citotóxicos.</i> <i>Controlo das preparações oftálmicas; avaliação de custos de produção; reembalagem de medicamentos.</i> <i>Distribuição dos produtos acabados.</i></p>		<p>procedimentos existentes e metodologia por forma a permitir que o medicamento a ser reembalado possa ser administrado ao doente, sem posteriores manipulações, permitindo igualmente a sua fácil identificação.</p>	
<p>Objetivo Tomar consciência de sua responsabilidade na elaboração, manipulação e controlo de formas farmacêuticas, garantindo que as propostas elaboradas sejam seguras e eficazes, de acordo com as normas de boas práticas de produção.</p>		<p>Atividades que o Estagiário deve verificar se tomou conhecimento:</p>	
<p>Conhecimentos a adquirir</p> <ol style="list-style-type: none"> Definição e suporte legal de fórmulas magistrais e oficinais. Formas farmacêuticas não estéreis <ol style="list-style-type: none"> Prescrição e registo de todos os dados relativos às matérias-primas, produtos intermédios e acabados referentes às fórmulas magistrais. Metodologia para a sua elaboração, matérias-primas, excipientes, normas de correta preparação e controlo aplicáveis de acordo com a regulamentação legal. Fontes de informação mais comuns no que diz respeito à formulação magistral. Elaboração de fórmulas normalizadas no hospital. Critérios. Controlo de qualidade. Identificação, conservação, validade. Elaboração e controlo de formas farmacêuticas estéreis <ol style="list-style-type: none"> Misturas intravenosas e fórmulas magistrais individualizadas, metodologia e tipos. Material sanitário relacionado com a administração ao doente (infusores, sistemas de infusão, etc...). Noções básicas: técnica de preparação, esterilidade, estabilidade na elaboração de misturas intravenosas para nutrição parenteral, medicamentos citotóxicos e radiofarmácia. Metodologia, conceitos e protocolos vigentes. Reembalagem de medicamentos: 		<p>Atividades de Aprendizagem No final do seu período de aprendizagem, o aluno deverá ser capaz de:</p> <ol style="list-style-type: none"> Conhecer a organização geral deste sector: salas estéreis e não estéreis e radiofarmácia. Conhecer as normativas legais desta área. Conhecer as fontes mais importantes de informação para as preparações não estéreis e estéreis. Respeitos protocolos e procedimentos normalizados de trabalho de elaboração e controlo de qualidade. Estabelecer um protocolo de elaboração e controlo de uma fórmula magistral: <ol style="list-style-type: none"> Sólida e líquida para via oral; Para via tópica. Ter participado e familiarizado com todo o processo de elaboração manipulados estéreis: <ol style="list-style-type: none"> Preparações oftálmicas; antifúngicos e biológicos; Nutrição parentérica; Elaboração de medicamentos citotóxicos. Conhecer os critérios para a reembalagem de medicamentos e familiarizar-se com os aparelhos de reembalagem existentes no serviço. Conhecer e participar na distribuição dos produtos acabados. 	
		<ul style="list-style-type: none"> Conhecer e validar os pontos fulcrais dos ciclos de quimioterapia. ✓C Participar ativamente na cedência aos doentes de ambulatório em quimioterapia. ✓C Conhecer os critérios de reembalagem em dose individual diária e fracionamento de formas sólidas. ✓U Conhecer técnicas e precauções na manipulação de citotóxicos/radiofarmacos, incluindo manipulação, derrame e extravasamentos. ✓R ✓C 	

1. Avaliação de medicamentos em Aprovisionamento e Simed

Substância Ativa / Nome do Medicamento	Danazol	Nitroprussiato de sódio
Classificação Farmacoterapêutica	Imunomoduladores	Antihipertensivo
Classificação ATC (OMS)	Antigonadotropinas e Similares	Derivados de Nitroferriicianeto
Dosagem	100mg	50mg/2mL
Forma farmacêutica	Cápsulas	Solução
Via de administração	Oral	Intravenosa
Indicações Terapêuticas (no caso do CHUC o danazol é usado para as indicações off-label)	<p><u>Aprovadas:</u> Endometriose Doença fibroquística da mama</p> <p><u>Off-label:</u> Trombocitopenia imune idiopática Disqueratose congénita Angioedema hereditário (AEH)</p>	Hipertensão aguda refratária Produção de hipotensão durante cirurgia
Posologia	100-800mg/dia (2-4 id) Duração do tratamento: até 6 meses, ou mais em casos especiais, como nas indicações off-label	3mcg/Kg/minuto em média (0,3-10 µg/Kg/minuto)
Mecanismo de ação	Supressão do eixo ovário-hipófise e inibição da libertação de gonadotropinas pela última	Vasodilatação periférica devido a ação direta no musculo liso dos vasos sanguíneos
Farmacocinética	T _{máx} (médio) = 4h; T _{1/2} (médio) = 9,7h Maior absorção após refeições; lipofílico Clearance (média) = 727L/h Eliminado via urina/fezes	Rapidamente distribuído para o espaço extracelular. Eliminado através de reação com a hemoglobina. T _{1/2} é de cerca de 2 minutos.
Condições de utilização:	Caso a caso mediante justificação	Generalizada para a indicação proposta
Custo unitário	1.25€ por cápsula	13€ por frasco
Previsão do número de tratamentos/doente	1, ou mais se necessário	Variável
Previsão do número de doentes a tratar (doentes tratados nos últimos 12 meses)	13	43
Impacto orçamental (últimos 12 meses)	1856.24€ (1575 cápsulas)	12806.98€ (904 frascos)
Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação	<p><u>Indicações Aprovadas:</u> Pilula contraceptiva combinada Progestogénios</p> <p><u>Indicações Off-label:</u> Icatibant (AEH) Inibidor esterase C1 humana (AEH)</p>	-

Grupo farmacoterapêutico	Imunomoduladores	Antiestrogênicos	Analgésicos Estupefacientes
Medicamento	Tacrolimus LP	Tamoxifeno	Buprenorfina
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Cápsulas: 0,5, 1, 3 e 5mg Prazo de validade: 3 anos e 1 ano após a abertura da bolsa de alumínio. Conservar na embalagem de origem e em local seco para proteger da humidade.	Comprimidos: 10 e 20mg Prazo de validade: 5 anos Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.	Sistema Transdérmico: 35, 52,5 e 70 µg/h Prazo de validade: 3 anos
Indicações aprovadas	Profilaxia da rejeição do transplante alógeno de fígado ou rim e tratamento da rejeição do transplante alógeno resistente a outras terapêuticas imunossupressoras, em doentes adultos.	Indicado no tratamento da neoplasia da mama.	Tratamento da dor neoplásica moderada a intensa e da dor intensa que não responde a analgésicos não opioides.
Pauta posológica	Toma única diária. A dosagem deve basear-se na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade do doente, com o auxílio da monitorização dos parâmetros sanguíneos e tendo em conta a indicação terapêutica.	Adultos: 20 a 40 mg em toma única diária ou duas vezes por dia. Na fase inicial da doença recomenda-se que a terapêutica não seja administrada por um período inferior a 5 anos.	A posologia de buprenorfina deve ser adaptada individualmente, devendo ser administrada a menor dose possível para um alívio adequado da dor. Usar cada sistema até 4 dias.
Condições especiais de monitorização do seu uso	Os níveis sanguíneos (NS) totais podem ser monitorizados por imunoseamento. Os NS mínimos de tacrolimus devem ser determinados 24h após a administração, em vale. Deve-se monitorizar frequentemente nas duas semanas após o transplante, e depois periodicamente. A maioria dos doentes pode ser controlado mantendo os NS mínimos < 20 ng/ml.	Devem-se fazer exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo com plaquetas, cálcio sérico e testes de função hepática. Avaliar também sinais e sintomas cardiovasculares. Em mulheres deve-se monitorizar sangramento vaginal anormal e realizar exames mamários e ginecológicos na consulta inicial e periodicamente.	Se a analgesia se mostrar insuficiente no final do período da aplicação inicial, pode-se aumentar a dose, quer aplicando 2 sistemas da mesma dosagem quer mudando para uma dosagem superior. Doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com buprenorfina.
Reações adversas mais frequentes	Diabetes mellitus, hiperglicemia e calicemia. Insónia. Cefaleias, tremores. Hipertensão. Diarreia, náuseas. Compromisso renal. Análises de função hepática anormais.	Afrontamentos, hemorragia vaginal, secreções vaginais e prurido vulvar. Intolerância gastrointestinal, cefaleias, tonturas.	Náuseas e vômitos. Eritema, e prurido. Tonturas, cefaleia. Dispneia. Edema e cansaço.
Interações mais frequentes	O tacrolimus é metabolizado via CYP3A4. O uso concomitante de inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afetar o seu metabolismo e aumentar ou diminuir os seus níveis sanguíneos. O tacrolimus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Deve-se considerar possíveis interações com medicamentos de elevada afinidade às proteínas plasmáticas. O tacrolimus é inibidor do CYP3A4 e o uso concomitante com medicamentos metabolizados via CYP3A4 pode afetar o metabolismo destes. O uso de tacrolimus pode potenciar a nefro ou neurotoxicidade de outros fármacos.	Na combinação de tamoxifeno e citotóxicos há um acréscimo do risco de acidentes tromboembólicos. O tamoxifeno é catalisado via CYP3A4 e CYP2D6, pelo que o uso concomitante de substâncias inibidoras ou indutoras do CYP3A4/2D6 pode afetar o seu metabolismo e aumentar ou diminuir os seus níveis sanguíneos.	A possibilidade de ocorrerem interações graves, afetando o SNC e as funções cardiorespiratórias, entre inibidores da MAO e a buprenorfina não pode ser excluída. O uso simultâneo com outros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedativos, antidepressivos, neurolépticos ou substâncias depressoras do SNC, pode potenciar os efeitos neste. A administração concomitante de inibidores ou indutores do CYP3A4 pode aumentar ou diminuir a eficácia do sistema.
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	Os doentes devem manter uma única formulação de tacrolimus, com o seu regime posológico diário. Só devem ocorrer alterações na formulação ou na posologia sob supervisão de um especialista em transplantação. Após conversão para uma formulação alternativa deve monitorizar-se o fármaco e ajustar a dose para manter a exposição sistémica.	Foram notificadas reações adversas cutâneas graves: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Os doentes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorizados quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas reações deve suspender-se o tamoxifeno.	Aplicar sobre pele seca, sã e numa zona lisa, sem pelos ou cicatrizes. Cortar quaisquer pelos com uma tesoura. Após remoção da película protetora premir o sistema no local durante 30s. O sistema resiste à água, mas não ao calor excessivo. Após a remoção do sistema, aplicar o novo noutra zona.
Tipo de distribuição a que está sujeito	Diária, individual, em dose unitária, e em regime de Ambulatório	Diária, individual, em dose unitária, e em regime de Ambulatório.	Diária, individual, em dose unitária, segundo posologia, com circuito próprio dos estupefacientes.
Alternativas Terapêuticas	Ciclosporina; Micofenolato de mofetil.	Anastrozol; Letrozol	Outros Analgésicos Estupefacientes

4. Avaliação de EC de medicamentos

Nome do Ensaio Clínico	WN 42171 (postGRADUATE)	221AD304 (embark)	AL001-3	MK-3475-B15 (Keynote-B15)
Promotor	F. Hoffmann-La Roche Ltd	Biogen Idec Research Ltd	Alector Inc.	Merck Sharp & Dohme Corp.
Fase de desenvolvimento	Fase 3	Fase 3b	Fase 3	Fase 3
Área de estudo	Neurologia			Oncologia
Objetivo a avaliar	Segurança, tolerabilidade e eficácia, a longo prazo, de gantenerumab em doentes com alzheimer.	Segurança e eficácia, a longo prazo, de aducanumab em doentes com alzheimer.	Eficácia e segurança de AL001 em doentes em risco de ou com demência frontotemporal devido a mutações no gene da progranulina.	Enfortumab vedotin + pembrolizumab vs. gemcitabina + cisplatina em doentes com cancro da bexiga.
Características	Aberto, multicêntrico, em extensão de ensaio anterior.			Aberto, multicêntrico, randomizado.
Doentes no CHUC	5 (14 previstos)	7	5	3 previstos
Tarefas elaboradas	Receção, cedência, registo e devolução da medicação.			Visita de início
Tarefas elaboradas na cedência	Identificação do doente, do medicamento respetivo, e da semana de tratamento em causa. Cálculo da dose a administrar. Rotulagem e Acondicionamento.			-
Assistiu a visita de monitorização?	Não			

5. Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais/Oficinais

Preparações Citotóxicas:

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
ZEPZELCA® (Lurbinectidina), Solução para perfusão em bolsa (250mL) AUE	Via intravenosa (veia periférica), 3,2mg/m ² de 3 em 3 semanas. Perfusão de 60min	Cancro do pulmão metastático (das células pequenas) após ou durante tratamento à base de derivados da platina	Agente alquilante: liga-se aos resíduos de guanina do sulco menor do DNA formando aductos. Perturba a função de proteínas ligantes do DNA levando à morte celular.	Cloreto de Sódio 0,9% (21K07E3Y) ZEPZELCA® (210036) • Lurbinectidina • Sacrose, Água • Ácido Lático • Hidróxido de sódio	-	Características Organolépticas	Conservar a temperatura ambiente até 24h
Truxima® (rituximab), Solução para perfusão em bolsa	Via intravenosa, 375mg/m ² = duração depende da indicação, Exceções: LLC dia 1 = 500mg/m ² até 6 ciclos; AR = 1000mg + 1000mg após 2 semanas	Linfoma não-Hodgkin (LNH) Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) Artrite Reumatóide (entre outros)	Liga-se ao antígeno CD20 nos linfócitos B maduros e pré-B e recruta as funções efetoras imunes para lisar essas mesmas células B	Cloreto de sódio 0,9% Truxima® • Rituximab • Cloreto de sódio • E331, E433, Água	-	Características Organolépticas	Conservar a 2-8°C até 24h
Carboplatina Kabi, Solução para perfusão em bolsa	Via intravenosa, dose em função da Fórmula de Calvert → $Dose (mg) = AUC alvo (mg/ml \cdot min) \times (TPG (min) + 25)$. Perfusão de 30 a 60min.	Carcinoma do ovário (avançado de origem epitelial) Carcinoma das células pequenas do pulmão	Induz alterações da conformação do DNA que levam a uma perturbação do funcionamento celular	Carboplatina Água Glucose 5%	-	Características Organolépticas	Conservar a 2-8°C até 24h
Oxaliplatina Accord, Solução para perfusão em bolsa	Via intravenosa, 85mg/m ² de 2 em 2 semanas. Perfusão de 2 a 6h	Tratamento adjuvante do cancro do cólon (III) Tratamento cancro colorretal metastático	Metabólitos interagem com DNA formando reticulações e perturbando a sua síntese e, consequentemente, o funcionamento das células em causa	Oxaliplatina Lactose monohidratada Água Glucose 5% (incompatível com NaCl 0,9%)	-	Características Organolépticas	Conservar a 2-8°C até 24h

Preparações UMIV/Laboratório de preparações não estéreis:

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Soro Autólogo 0,2mL/mL, Colírio, Unidade 1mL	1mL/dia (4-7id), Via oftálmica, Duração dependente da indicação	Olho seco	Possui células, fatores de crescimento, imunoglobulinas e vitaminas, que exercem efeitos epiteliotróficos e bacteriostáticos (tg), promovendo a reparação e proteção tecidual.	Soro Autólogo Cloreto de Sódio Água	-	Características Organolépticas	Conservar a -20°C até 3 meses e a 2-8°C até 24h
Ranibizumab 0,4mg/0,06mL, sol. Intravítrea, seringa	Administração mensal de 0,5mg/0,05mL, Via intravítrea, Duração dependente da indicação	DMI EMD OVCR Miopia	Fragmento de anticorpo monoclonal anti-VEGF-A. Impede que este promova a proliferação de células endoteliais e a neovascularização, que contribuem para a progressão da doença.	Ranibizumab α,α-treose 2(H2O) Cloridrato (H2O) de histidina Histidina Polissorbato 20 Água	-	Características Organolépticas	Conservar a 2-8°C até 1 mês
Tocilizumab, Solução para perfusão em bolsa, 100mL	8mg/Kg de peso corporal mensalmente, Via intravenosa	Artrite Reumatóide	Liga-se aos recetores IL-6 e inibe os mesmos, diminuindo a atividade pró-inflamatória da IL-6.	Tocilizumab Sacarose Polissorbato 80 Fosfato dissódico 12(H2O) e monossódico 2(H2O) Cloreto de sódio, Água	-	Características Organolépticas	Conservar a 2-8°C até 24h
Fármaco	Forma farmacéutica	Indicação	Unidades preparadas e tempo gasto	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Hidroclorotiazida 5mg/mL + Espironolactona 5mg/mL	Suspensão Oral, frasco 50mL	Hipertensão Insuficiência cardíaca Edema Hiperaldosteronismo	4 Frascos 50mL ≈30min.	Hidroclorotiazida 5mg/mL + Espironolactona 5mg/mL, Comp. Veículo para suspensões orais, SYRSPEND® SF PH4	01/22	Características Organolépticas e Homogeneidade	Conservar a 2-8°C até 90 dias

Preparações Radiofarmácia:

Fármaco	Dose-Radioatividade / Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Myoview® (marcação <i>in vitro</i>)	1ª Ad (em esforço): 14mCi 2ª Ad (em repouso): 30mCi • Via intravenosa	Diagnóstico: Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio	230µg Tetrofosmina Pertechnetato de sódio Cloreto de estanho 2(H2O) Sulfossilciclato de sódio Hidrogenocarbonato de sódio, Água	15584 754	TLC com cálculo de pureza radioquímica	Conservar a 2-8°C até 12h (após marcação)
Osteocis® (marcação <i>in vitro</i>)	Ad única – ≈22mCi • Via intravenosa	Diagnóstico: Cintigrafia Óssea	3mg Oxidronato de sódio Pertechnetato de sódio Cloreto de estanho 2(H2O) Ácido ascórbico Cloreto de sódio, Água	R006 A	TLC com cálculo de pureza radioquímica	Conservar a 2-8°C até 8h (após marcação)
Mertioscan® (marcação <i>in vitro</i>)	Ad única: 3,5-5mCi • Via intravenosa	Diagnóstico: Avaliação fluxo plasmático renal	1mg Betiatida Tartarato dissódico 2(H2O) Cloreto de estanho 2(H2O) Ácido clorídrico, Água	EP042 1235P T	TLC com cálculo de pureza radioquímica	Conservar a 2-8°C até 6h (após marcação)
Technescan® PYP (marcação <i>in vivo</i>)	1ª Ad (PYP): 0,25-6,25mg (homem de 70kg) - 30 min. - 2ª Ad (99mTc): ≈24mCi • Via intravenosa	Diagnóstico: Avaliação da fração de ejeção ventricular	20 mg Pirofosfato de sódio 10(H2O) Cloreto de estanho 2(H2O) Ácido clorídrico Hidróxido de sódio Água	-	TLC com cálculo de pureza radioquímica	Conservar a 2-8°C até 1 ano (kit frio)
Iodeto de Sódio (I 131)	Cintigrafia da Tireoide: 1 Ad ≈ 0,03mCi Cancro da Tireoide: 1ª Ad = 29,7-189mCi Hipertiroidismo: 1 Ad = 5,4-18,9mCi • Via Oral *pode existir a necessidade de mais administrações	Diagnóstico: Cintigrafia da Tireoide Tratamento: Cancro da Tireoide e Hipertiroidismo	Hidrogenofosfato dissódico 2(H2O) Tiosulfato de sódio 5(H2O) Hidrogenocarbonato de sódio Hidróxido de sódio Sacarose Cloreto de sódio Água, Cápsula gelatina	-	(kit quente)	Conservar a ≤25°C até 2-6 semanas com proteção de chumbo

Ad: Administração; PYP: Pirofosfato; TLC: Thin Layer Chromatography

Anexo 6 – Ficha de monitorização sérica de antifúngicos (voriconazol)

Ficha de Monitorização Sérica do Voriconazol

Classe: Triazóis, Antifúngico Triazólico

Grupo farmacoterapêutico: 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos, Antifúngicos.

Formas farmacêuticas disponíveis: Comprimidos revestidos por película; pó para solução para perfusão; pó para suspensão oral

Indicações terapêuticas aprovadas: Voriconazol é um agente antifúngico triazólico de largo espectro e está indicado em adultos e crianças com 2 anos ou mais para o tratamento da aspergilose invasiva, da candidemia em doentes não neutropênicos, de infeções invasivas graves por *Candida spp.* resistentes ao fluconazol e de infeções fúngicas graves por *Scedosporium spp.* e *Fusarium spp.* Está ainda indicado para a profilaxia de infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas de elevado risco.

Indicações para monitorização farmacocinética: Recomendado em rotina, durante tratamento profilático, de forma a monitorizar concentrações terapêuticas e tóxicas.

Posologia:

Tratamento e profilaxia		Círculo	
		Doentes com peso igual ou superior a 40 kg*	Doentes com peso inferior a 40 kg*
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	6 mg/kg de 12 em 12 horas	400 mg de 12 em 12 horas	200 mg de 12 em 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	4 mg/kg duas vezes por dia	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

* Também se aplica a doentes com idade igual ou superior a 15 anos

Ajuste de Dose: Se a resposta do doente ao tratamento não for adequada, a dose de manutenção poderá ser aumentada para 300 mg duas vezes por dia oralmente. Para doentes com peso inferior a 40 kg a dose por via oral poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia. Se o doente não tolerar o tratamento com umadose mais elevada, reduzir, por etapas de 50 mg, a dose por via oral até à dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia (ou 100 mg duas vezes por dia para doentes com menos de 40 kg).

Populações especiais

Compromisso Renal: Não é recomendado ajuste posológico, quando por via oral, em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, uma vez que a eliminação renal não é significativa.

Compromisso Hepático: Em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada a dose de manutenção de voriconazol deve ser reduzida para metade. O voriconazol não foi estudado nos doentes com cirrose hepática crónica grave.

Diogo Castro, Júlia Santiago, Laura Martins, Márcia Barros, Nélio Cordeiro

Tipo de Colheita	<ul style="list-style-type: none"> 1ª colheita: 2-5 dias após início da terapêutica Colheitas seguintes: após 5 dias Colher amostra com concentração em vale, imediatamente antes da toma seguinte Considere realizar amostragens adicionais até atingir concentrações estáveis.
Margem Terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia: 1-5mg/L Tratamento: 1-5mg/L Infeções no CNS, infeções multifocais ou difusas: >2mg/L
Tipo de Cinética	Cinética não-linear com acumulação progressiva em alguns doentes devido a umaclearance saturável. Modificações de doses ou mudanças clínicas significativas podem levar a concentrações plasmáticas não previstas. Deve ser considerado um modelo bicompartmental.
Ajuste de Dose	<p>Consoante concentrações em vale:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.0-0.5 mg/L: aumente a dose em 50% >0.5-<1.0mg/L: aumente a dose em 25% 1.0-5.5 mg/L: mantenha a dose >5.5 mg/L e assintomático: diminua a dose em 25% >5.5 mg/L com toxicidade associada: omita 1 toma e diminua as seguintes em 50% <p>Quando as concentrações são inferiores ao desejado, aumente a dose diária em 50-100mg, confirme as concentrações após 1 semana e verifique se o doente, no caso de toma oral, a efetua em jejum. Quando as concentrações são superiores ao desejado (5.5mg/L), reduza a dose em 100mg e confirme as concentrações após 1 semana.</p> <p>Se as concentrações de voriconazol permanecerem subterapêuticas após doisajustes de dose é sugestivo de que o doente pode ser um metabolizador (ultra-)rápido, devendo considerar-se a realização de um teste de genotipagem da CYP2C19 e a troca para outro agente antifúngico. Se não for clinicamente adequado, considere aumentar a frequência de administração do voriconazol e/ou adicionar pantoprazol, omeprazol ou cimetidina como inibidor do CYP450.</p> <p>Existem também doentes fracos metabolizadores CYP2C19, que podemapresentar uma elevação de até quatro vezes dos níveis plasmáticos do fármaco,sendo importantes os ajustes de doses ou eventualmente a suspensão do medicamento.</p>

Diogo Castro, Júlia Santiago, Laura Martins, Márcia Barros, Nélio Cordeiro

Gravidez: não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto quando o benefício para a mãe compense claramente o risco potencial para o feto.

Características farmacocinéticas:

Concentração máxima	4.4 µg/mL (com administração da dose intravenosa recomendada) atingida 1.5-3 horas após a administração oral
Biodisponibilidade	96%
Volume de distribuição	4.6 L/kg
Ligação às proteínas plasmáticas	58 %
Tempo de semi-vida	6 horas
Clearance total	100 mL/h/kg (Adulto de 70 Kg → 7 L/h)
Eliminação de metabolitos	80% via urina e 20% via fezes
Substrato da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.	
Inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4	

Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:

- A administração concomitante de indutores ou inibidores CYP450, sejam medicamentos ou plantas/produtos à base de plantas, pode levar à diminuição ou ao aumento, respetivamente, das concentrações e do efeito terapêutico ou tóxico do voriconazol.
- A administração concomitante de voriconazol com fármacos metabolizados pelas enzimas do CYP450 pode aumentar as concentrações e os efeitos terapêuticos ou tóxicos dos mesmos.
- A administração concomitante com alimentos pode diminuir a absorção do voriconazol.
- A capacidade metabolizadora do doente, como evidenciado à frente, condiciona fortemente a cinética do voriconazol.

Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

Estado de Equilíbrio	São necessários 5 dias para atingir a concentração no estado de equilíbrio após administração oral ou intravenosa, a menos que seja aplicada uma dose de carga inicial, onde este tempo se reduz para 24h.
Tipo de Amostra	Soro (tubo de tampa vermelha)
Estabilidade da Amostra	A amostra deve ser conservada preferencialmente à temperatura de refrigeração máximo até 5 dias (em temperatura ambiente é estável durante 5 dias e em congelação 30 dias).

Diogo Castro, Júlia Santiago, Laura Martins, Márcia Barros, Nélio Cordeiro

Consoante polimorfismo conhecido da CYP2C19:			
CYP2C19 phenotype/genotype	CYP recommendations in adults	CYP recommendations in paediatrics	DPWG recommendations
CYP2C19 ultrarapid metabolizer (17%)*	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Standard dose	Administer 1/3 of the standard dose and monitor serum concentrations
CYP2C19 rapid metabolizer (10%)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Start voriconazole at recommended standard dose and increase dose to target concentration (C _{min})	—
Normal metabolizer (70%)	Start voriconazole at standard dose	Standard dose	Monitor serum concentrations
CYP2C19 intermediate metabolizer (10%)*	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Standard dose	Administer 50% of standard dose and monitor serum concentrations
CYP2C19 slow metabolizer (1%)*	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Standard dose	Administer 50% of standard dose and monitor serum concentrations

O voriconazol apresenta um curto efeito pós-antifúngico e a sua eficácia relaciona-se com as razões AUC/MIC e C_{min}/MIC, dependendo dos estudos considerados.

Diogo Castro, Júlia Santiago, Laura Martins, Márcia Barros, Nélio Cordeiro

Anexo 7 – Estética do SGICM-LF (exemplo)

Prescrição A Recepcionar

Medicamentos prescritos

Amb. Interno
 Protocolo Alvo
 Protocolo m

Soro	Medicamento	Data Início	Data Fim	F. Fat.	Dose	Un.	Via Adm.	Freq.	Horário
	Megestrol 160 mg Comp	2022/01/04 11:06		Comp.	160 MG	Oral	1 id	9 h	

Obs.: Taxa Inf

Utilizador de criação: 8062

Medicamentos a distribuir

Medic. expirado
 Retirado Reembalagem
 Medicamento Calendarizado
 Medic. alterado validação
 Reembalagem
 Medic. sem código
 Dispensar no

Medicamento	Mapa	Medic. Trad.	Alt. Farm.	Forma	Dose	Un.	Via Adm.	Freq.	Hora	Qt.	P. R.	Re
ondansetron 8 mg/4 ml Sol inj Fr 4 ml IV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol inj.	8	MG	I.V.	SOS2	SOS até 2	2l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol inj.	1000	MG	I.V.	SOS3	SOS até 3	3l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Espromolactona 100 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp.	200	MG	Oral	1 id	12 h	2l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bisoprolol 2.5 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp.	2.5	MG	Oral	1 id	9 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Furosemida 40 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp.	40	MG	Oral	1 id	7 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Enoxaparina sodica 60 mg/0.6 ml Sol inj Ser 0.6 ml SC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol. inj.	60	MG	S.C	1 id	9 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pressu j	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol. press	40	µG	Inalatória	2 id	8 h - 20 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Budesonida 400 µg/dose Pó inal Recip multid 100 dbse(s)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pó inal	400	µG	Inalatória	2 id	8 h - 20 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pantoprazol 40 mg Comp GR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp. gast	40	MG	Oral	1 id	7 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cloneto de potássio 600 mg Comp LP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp LP	600	MG	Oral	2 id	Req. Alimoc	2l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cloreto de sódio 3 g Saq Oral	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pó oral	3	G	Oral	3 id	9 h - 14 h	3l	<input checked="" type="checkbox"/>	
Megestrol 160 mg Comp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comp.	160	MG	Oral	1 id	9 h	1l	<input checked="" type="checkbox"/>	

Serviço:

Obs.:

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia SOL – Monte Redondo, Leiria

Estágio orientado pela
Dra. Diana Sofia da Costa Carreira

Abreviaturas

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM - Preparação Individualizada de Medicação

SWOT - “*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*”

I. INTRODUÇÃO

No segundo semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), e no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular”, foi dada aos estudantes a liberdade de escolher a instituição onde realizariam o seu estágio curricular em farmácia comunitária. Aproveitei, por isso, para realizar o estágio perto da minha residência, tendo contactado a farmácia SOL sobre a possibilidade de me acolherem nesta etapa final do meu percurso académico, proposta à qual se mostraram recetivos, o que culminou na minha integração na equipa, como estagiário, entre março e junho de 2022, sob a excelente orientação da Dra. Diana Carreira e com a contribuição essencial para a minha aprendizagem de toda a restante equipa, composta, nomeadamente, pelas Dras. Cristina Sousa (Diretora Técnica e Proprietária) e Sara Santos (Farmacêutica adjunta), pelas técnicas de farmácia, Ana Paula Duarte, Rute Lourenço e Teresa Silvério, pela técnica auxiliar de farmácia Cláudia Magalhães e pela Liliana Santos.

Nas primeiras semanas de estágio iniciei a minha formação na área do “*backoffice*”, nomeadamente na realização e receção de encomendas e na arrumação dos produtos nos locais respetivos segundo os procedimentos pré-estabelecidos. Após este período, comecei também a realizar atendimento e aconselhamento ao balcão, onde contactei com os utentes e com as suas necessidades em saúde, além de ter a oportunidade de realizar diversas outras tarefas associadas, como análise bioquímicas, medições de sinais vitais, entre outros. Durante todo o período de estágio participei também nos serviços disponibilizados pela farmácia à comunidade, nomeadamente, PIM (Preparação Individualizada de Medicação), MAPA (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial) de 48h, testes antigénio SARS-Cov2, entre outros.

Este relatório é constituído, de seguida, por uma análise SWOT (“*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*”), que compila de forma sucinta a minha perspetiva deste estágio na Farmácia SOL e o impacto que o mesmo causou na minha perceção da farmácia comunitária em geral, e do papel do farmacêutico na mesma em particular.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma estratégia relativamente simples que nos permite sistematizar e trabalhar os fatores internos e externos que interagem com uma dada instituição, ou neste caso, aplicando a análise ao estágio, que influenciaram o decorrer do mesmo, sendo uma das ferramentas mais usadas como base para a tomada de decisões e para retratar, de forma geral, determinada empresa ou evento, fixando objetivos à partida. Esta análise procura ajudar na construção dos pontos fortes (S), na minimização dos pontos fracos (W), no aproveitamento das oportunidades (O) e na reação às ameaças (T). (1)

TABELA I: Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">▪ Equipa da Farmácia▪ Participação em todas as atividades▪ Dimensão da Farmácia▪ Localização da Farmácia▪ Filosofia KAIZEN▪ Grupo BIDS▪ Farmácia EZFY▪ Utentes	<ul style="list-style-type: none">▪ Dimensão Física da Farmácia▪ Sistema informático duplo (SIFARMA® 2000 e SIFARMA® “novo”)▪ Horário de Funcionamento▪ Comunicação entre a equipa
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">▪ Formações disponibilizadas pelos parceiros da Farmácia▪ Prémios Quadrimestrais▪ Estágios IEFP	<ul style="list-style-type: none">▪ Covid-19▪ Posto Médico▪ Plano curricular do MICF▪ Personalidade própria

2.1. Pontos Fortes

a) Equipa da Farmácia

A equipa da Farmácia SOL é de longe o maior ponto forte deste estágio, e apesar da minha timidez inicial, aos poucos fui conhecendo-a melhor e ganhando um maior “à vontade” durante estes quatro meses. O ambiente laboral é excecionalmente agradável e todas as integrantes foram, desde o início, simpáticas, prestativas e compreensivas, esclarecendo quaisquer dúvidas que eu tivesse e apoiando a minha aprendizagem em todas as tarefas e funções existentes na farmácia.

b) Participação em todas as funções

Durante este estágio, como referido, participei na maioria das funções desempenhas em farmácia comunitária, nomeadamente em:

- ✓ **Arrumação de Medicamentos e outros Produtos de Saúde:** Nos primeiros dias de estágio iniciei a minha formação na arrumação da farmácia, que mesmo parecendo uma tarefa de menor importância, é na verdade essencial para um funcionamento eficiente da farmácia. Esta aprendizagem foi importante para me familiarizar com os procedimentos de arrumação da farmácia, localizar mais rapidamente os produtos necessários e contactar com os nomes comerciais das substâncias ativas que conhecia a partir do MICF.
- ✓ **Receção e Conferência de Encomendas:** De seguida, com a receção de encomendas, tive o meu primeiro contacto neste estágio com o sistema informático SIFARMA®, e foi-me ensinado o procedimento a realizar aquando da chegada de encomendas, sejam estas provenientes dos três armazenistas principais (Alliance Healthcare, Empifarma e Plural) ou de outros fornecedores a quem a farmácia faz encomendas diretas, nomeadamente laboratórios de dermocosmética, de genéricos ou armazéns de produtos de uso veterinário, por exemplo.
- ✓ **Atendimento:** Após aproximadamente três semanas do início do estágio iniciei o atendimento ao balcão, onde pude perceber o funcionamento do SIFARMA, e, especialmente, onde aprendi os princípios do aconselhamento e dispensa de medicação aos utentes, contactando com as suas patologias e medicação associada, várias vezes minha desconhecida, e inteirando-me da oferta terapêutica não sujeita a receita médica, das suas indicações e posologias. A interação com o utente foi um ponto chave nesta aprendizagem, que gradualmente fui praticando e melhorando. O contacto com as áreas de dermocosmética e veterinária foi feito essencialmente através do atendimento e, mesmo sendo áreas complexas e de grande variedade, considero que também tive alguma evolução nestas vertentes, suportada igualmente por várias formações realizadas.
- ✓ **PIM:** A realização de PIM foi um serviço que realizei com regularidade neste estágio e que considero muito importante ser disponibilizado em farmácias comunitárias, uma vez que muitos dos utentes, principalmente os mais idosos, têm dificuldades em cumprir corretamente as diferentes posologias dos muitos medicamentos que tomam, e o farmacêutico, com este serviço, além de facilitar esta tarefa, promovendo fortemente a

adesão à terapêutica, tem ainda a oportunidade de acompanhar de perto as terapêuticas do utente, estando atento a eventuais interações ou efeitos adversos, que podem influenciar significativamente o estado de saúde do utente.

- ✓ **Outros serviços:** Além do serviço de PIM, a farmácia SOL disponibiliza muitos outros, que pude realizar durante o estágio, nomeadamente: medição de parâmetros bioquímicos nos capilares sanguíneos (colesterol total, glicémia e uricémia); medição de sinais vitais, como a pressão arterial e as pulsações; serviço de MAPA de 48h, que ao medir a pressão arterial noturna durante duas noites consecutivas permite um diagnóstico muito mais preciso da hipertensão ou da ausência de doença; administração de injetáveis, onde participei administrando um injetável de autoadministração subcutânea, entre outros.
- ✓ **Testes de Antígeno SARS-Cov2:** A realização destes testes de antígeno também tem lugar na farmácia SOL, e mesmo não tendo participado neste serviço durante a maioria do estágio, nas últimas semanas comecei a efetuar alguns testes, que se mostraram mais simples de realizar do que eu pensava, pelo que passei a integrar a escala deste serviço.
- ✓ **Prazos de validade:** A gestão dos prazos de validade é uma tarefa importante, especialmente num estabelecimento como a farmácia, pelo que me foi também ensinado o procedimento associado, fazendo um controlo mensal das listagens de produtos com até dois meses de validade, com seis meses de validade e com validades intermédias, gerindo juntamente os stocks, campanhas de escoamento e devoluções aos fabricantes.
- ✓ **Encomendas e Reclamações/Devoluções:** Durante o estágio, mesmo que de forma menos aprofundada, aprendi também o básico sobre a realização de encomendas, sejam aos fornecedores principais, sejam diretas aos laboratórios e armazéns, tendo em conta os stocks da farmácia, o volume de vendas, e eventuais campanhas ou benefícios comerciais. No entanto, é comum as encomendas chegarem com erros de faturação, de quantidades ou de referências, tendo sido algumas vezes responsável pela realização de reclamações/devoluções aos fornecedores.

c) Dimensão da Farmácia

Neste tópico, refiro-me à “dimensão” da farmácia num sentido não físico, ou seja, trata-se de uma farmácia com uma equipa grande e diversa, que disponibiliza uma grande quantidade de serviços à população além da dispensa de medicamentos e que responde às necessidades

de inúmeros utentes de várias faixas etárias e condições socioeconómicas, o que permitiu uma experiência de estágio muito mais enriquecedora.

d) Localização da Farmácia

A localização da farmácia também pode ser considerada um ponto forte, uma vez que se situa na sede de freguesia, junto ao posto médico e a consultórios privados (medicina humana e veterinária), numa zona com vários estabelecimentos comerciais e de restauração, com uma filial bancária, entre outros. Está também localizada junto da EN 109, uma estrada com bastante tráfego, e nas imediações de um mercado semanal e uma feira mensal. Isto permite uma gama de utentes diversificada, desde clientes fidelizados, habituais ou de passagem.

e) Filosofia KAIZEN

A filosofia KAIZEN, praticada nesta farmácia, tem como objetivo principal a melhoria contínua, e para alcançá-la serve-se de várias ferramentas e práticas para aumentar a eficiência, permitir uma boa organização e possibilitar um acompanhamento adequado do desempenho da farmácia como um todo e da equipa em particular. Uma das práticas desta filosofia é a realização de uma reunião diária (mas sucinta) entre os membros da equipa, o que me pareceu muito útil para melhorar a comunicação entre colaboradores, discutir sugestões para o dia-a-dia da farmácia e seguir de perto os resultados das ações realizadas na farmácia.

f) Grupo BIDS

A farmácia SOL pertence ao grupo de farmácias BIDS, que lhe proporciona algumas vantagens financeiras na compra de medicamentos e outros produtos de saúde, apesar de também tornar um pouco mais complexa a tarefa de realizar encomendas e rececioná-las posteriormente. Este grupo oferece também algumas formações uteis sobre diversos temas da área da saúde, que achei interessantes e inovadoras.

g) Farmácia EZFY

O facto da farmácia SOL ser um ponto EZFY mostrou-se também um ponto forte deste estágio. Através desta iniciativa a farmácia é remunerada pela prestação de acompanhamento aos utentes em diversas situações, desde na medição da glicémia no domicílio, em diabéticos, ao início de terapêutica para doenças crónicas, até ao esclarecimento e referenciação de utentes com excesso de peso, entre outros. Isto estimula a equipa a acompanhar de forma mais próxima os utentes da farmácia, quer na primeira avaliação presencial, quer posteriormente ligando aos mesmos para aferir o impacto da intervenção

terapêutica ou não terapêutica realizada. Este serviço é muito valorizado pelos utentes, especialmente por aqueles que se encontram mais isolados e que tendo alguém a quem podem recorrer na gestão da sua saúde se sentem muito melhor.

h) Utentes

Neste ponto refiro-me ao ligeiro receio que tinha de que os utentes da farmácia tivessem reticentes em relação a serem atendidos por um estagiário. Esta situação, felizmente, não se verificou na esmagadora maioria dos atendimentos, o que considero importante para um normal decorrer de um estágio curricular.

2.2. Pontos Fracos

a) Dimensão Física da Farmácia

Esta farmácia é já muito antiga, e mesmo tendo mudado de proprietário, e de designação para farmácia SOL, há relativamente poucos anos, mantém a sua localização no edifício original, que como é de prever, além de já não apresentar as melhores condições para este tipo de instituição, possui também uma área reduzida, que limita consideravelmente o funcionamento da farmácia. Somando a este facto uma equipa de nove pessoas e um fluxo de utentes muitas vezes elevado, é premente a necessidade de transferência da farmácia para um outro edifício com melhores condições e maior área de utilização.

b) Sistema informático duplo (SIFARMA® 2000 e SIFARMA® “novo”)

Este é um ponto fraco transversal às farmácias e que torna mais complexa a utilização do sistema informático SIFARMA®, nomeadamente para estagiários. Por si só, o facto de ser necessário utilizar o SIFARMA® 2000 em conjunto com o SIFARMA® “novo” é um fator de complexidade, o que adicionando as desvantagens de cada um deles é amplificado.

Considero que o SIFARMA® “novo” é intuitivo na maioria das funcionalidades e apresenta uma estética agradável, no entanto, são comuns os erros de conexão e várias funções não estão ainda disponíveis. O SIFARMA® 2000 colmata as funções em falta no SIFARMA® “novo”, principalmente no “*backoffice*”, mas por sua vez apresenta como desvantagens a menor rapidez, uma estética pouco amiga do utilizador e uma lógica de utilização diferente e contraintuitiva. Isto reflete-se no facto de, mesmo já estando à vontade com o SIFARMA® “novo”, ainda ter pouca agilidade com o SIFARMA® 2000. Note-se que nem tudo são desvantagens, e que, para atendimentos padrão, o SIFARMA® “novo” é ágil e funcional, com uma interligação com os armazenistas muito útil.

c) Horário de Funcionamento

Mesmo tendo realizado o estágio quase na totalidade no horário semanal das 9h às 18h, tive também a oportunidade de realizar o horário semanal das 14h às 21h, e o horário de sábados, domingos e feriados, das 9h às 13h e das 15h às 19h. Apesar de considerar positiva esta experiência, uma vez que a tipologia de utentes e as atividades a realizar (ex. fecho da farmácia) diferem consoante o horário, considero que é um ponto fraco, uma vez que obriga à existência de horários instáveis com trabalho aos fins-de-semana intercalado, o que inevitavelmente leva a um desgaste maior em comparação com outros horários de funcionamento mais “agradáveis”.

d) Comunicação entre a equipa

Sendo a equipa desta farmácia relativamente numerosa, com nove elementos, eu incluído, a comunicação entre colaboradores é por si só uma tarefa complexa. Em adição, os horários instáveis referidos acima, a existência de folgas consecutivas de diversos colaboradores, referentes ao trabalho aos fins-de-semana, e os períodos de férias intercalados, implicam que seja muito rara a presença de toda a equipa em simultâneo na farmácia. Consequentemente, a transmissão de informação torna-se difícil, e mesmo realizando a reunião diária, que considero muito importante neste contexto, continua a existir a necessidade de “andar de recado em recado” para divulgar a informação a todos. A criação de um grupo nas redes sociais compensa um pouco este ponto fraco, mas infelizmente não é suficiente.

2.3. Oportunidades

a) Formações disponibilizadas pelos parceiros da Farmácia

Durante este estágio foram inúmeras as formações que os parceiros da farmácia SOL (laboratórios, revendedores, entre outras instituições) disponibilizaram à equipa, tendo eu assistido a muitas delas. Considero que são uma grande mais-valia para o aconselhamento ao balcão de uma farmácia, especialmente em áreas onde os cursos superiores não dão resposta adequada, nomeadamente, na veterinária, dermocosmética, suplementação alimentar, entre outros. Estas formações, sendo também mais direcionadas para a utilização, na prática, dos produtos, e não tanto na base científica subjacente, facilitam também a assimilação de conhecimento, que pode depois ser aprofundado ou não consoante a utilidade do mesmo e vontade de cada um.

b) Prémios Quadrimestrais

Os prémios quadrimestrais praticados nesta farmácia são também uma oportunidade, principalmente num contexto de emprego futuro, uma vez que motivam os colaboradores a obter melhores resultados, económicos, para a farmácia, e os recompensam pelo atingir de objetivos pré-definidos. Apesar da definição de farmácia como um espaço de apoio à saúde da comunidade, a verdade é que uma boa gestão financeira é essencial para o seu bom funcionamento, e desta forma estimula-se também essa vertente de forma construtiva.

c) Estágios IEFP

Outra oportunidade são os estágios IEFP, que considero muito importantes no ingresso de recém-formados no mercado de trabalho, nomeadamente farmacêuticos. Colocando-me no lugar de um proprietário de uma farmácia, e tendo a necessidade de preencher uma vaga para um farmacêutico, a verdade é que são poucas as vantagens em contratar um recém-formado em comparação com um farmacêutico já no ativo, a não ser que haja escassez de mão-de-obra, já que um recém-formado tem muito menos experiência e conhecimento necessários para o exercer da profissão. Os estágios IEFP fornecem por isso uma alavanca essencial para a entrada no mercado de trabalho, incentivando os proprietários a contratar recém-formados com a ajuda de apoios financeiros, enquanto proporcionam aos últimos a oportunidade de ganhar experiência em contexto de trabalho.

2.4. Ameaças

a) Covid-19

Uma ameaça que, apesar de diminuída, ainda existiu, foi o impacto da Covid-19 no estágio. O facto de ser necessário o uso de máscara acabou por dificultar a interação com os utentes, especialmente no caso dos mais idosos que já têm alguma dificuldade auditiva, o que acabou por ser prejudicial para ambos, principalmente no início do estágio, quando ainda estavam aplicados os acrílicos de proteção nos balcões. Sensivelmente a meio do estágio fui também infetado com o SARS-Cov2, junto com algumas colegas, o que, no entanto, não afetou significativamente o decorrer do estágio, uma vez que cumpri isolamento durante o fim-de-semana.

b) Posto médico

O facto de existir falta de médicos e de consultas no Centro de Saúde de Monte Redondo, queixa que vários utentes fazem todos os dias, foi também uma ameaça ao estágio, já que muitas vezes os utentes precisam de ser acompanhados pelo médico de família para

avaliar um problema de saúde ou precisam de novas receitas de medicação crónica, e não conseguem resposta num tempo útil, pondo em risco a boa gestão da sua saúde.

c) Plano curricular MICF

Uma das grandes ameaças deste estágio foi definitivamente o plano curricular do MICF, uma vez que, mesmo tratando-se de farmácia comunitária, vários dos medicamentos disponíveis na farmácia e dispensados ao balcão não foram abordados durante o curso. Este ponto causou algum impacto, uma vez que, tratando-se de farmácia comunitária, supus que a maioria dos medicamentos tivessem sido abordados no curso, o que não foi o caso. Isto gerou uma sensação de ignorância maior do que estava à espera. Noto, contudo, que seria impossível incluir no MICF tamanha quantidade de fármacos, não impedindo, porém, que alguns deles pudessem ser abordados de forma mais sucinta.

Sugeria também que as unidades curriculares de “Dermofarmácia e Cosmética” e “Preparações de Uso Veterinário” abordassem de forma mais prática e aplicada ao aconselhamento na farmácia, os produtos disponíveis, já que considero que a abordagem mais científica destas áreas que nos foi dada não nos permite ser capazes de efetuar esse aconselhamento, mesmo que de forma mais básica. Contudo, este ponto foi compensado em parte com as formações disponibilizadas pelos parceiros da farmácia durante o estágio.

d) Personalidade própria

A minha personalidade, de certa forma, também influenciou o estágio. Sendo eu uma pessoa ligeiramente introvertida e conjugando isso ao facto de que a equipa da farmácia ainda é grande, considero que foi um pouco desafiante no início, apesar de também positivo para o meu desenvolvimento pessoal. Todas as que me acompanharam neste estágio foram excecionalmente simpáticas e prestativas, o que contribuiu para que esta tenha sido uma surpreendente agradável experiência de estágio.

3. CASOS PRÁTICOS

Caso I

Um senhor na casa dos 40 anos dirige-se à farmácia, pedindo inicialmente a dispensa de alguns medicamentos para doenças crónicas que já toma habitualmente, mas quando se aproxima o fim do atendimento refere que tem um problema num dedo do pé e pede-me para examiná-lo. Como vinha de sandálias visualizei facilmente o dedo em questão e notei a unha com uma tonalidade amarelada e aspeto rugoso, enquanto a pele em volta notava-se avermelhada. Referi ao senhor que provavelmente seria uma infeção fúngica e por isso recomendei aplicar um verniz antifúngico de amorolfina uma vez ao dia na unha e um creme antifúngico de cotrimazol (Canesten[®] Creme) duas vezes ao dia na pele em volta da unha. Sugeri também que, todas as manhãs, quando calçar sapatos fechados e caso transpire muitos dos pés, aplicar nas meias um pó absorvente (Akileïne[®] Pó), para reduzir a humidade no pé, que favorece o desenvolvimento de infeções fúngicas, seja nas unhas ou nos espaços interdigitais. Avisei que o tratamento deve ser prolongado durante alguns meses até não haver quaisquer vestígios de infeção, mas que se não notasse melhoras passado duas a três semanas deveria se dirigir ao seu médico de família. O senhor aceitou as minhas recomendações. (2, 3)

Caso II

Uma senhora dirige-se à farmácia numa quinta-feira, e quando chega a sua vez de ser atendida, refere-me que o seu filho, já adolescente, está com alguma tosse desde o início da semana e que queria alguma coisa que pudesse ajudá-lo. Eu pergunto que tipo de tosse é que ele apresenta, seca ou com expetoração (“impressão na garganta que quer sair”), e ela responde que tem expetoração, confessando também que até já comprou um xarope para o efeito (Bisolvon[®] Linctus Adulto), mas que ele não notou melhoras. No seguimento deste pedido eu aconselho à senhora comprimidos efervescentes de acetilcisteína (Zentorant[®]) e explico que vão fluidificar a expetoração para que ele a consiga expulsar e assim melhorar a sua condição. Informo que deve tomar um comprimido por dia à noite e aviso que se não notar melhoras em dois/três dias deve dirigir-se a um médico para avaliar a situação. (4,5)

Caso III

Uma senhora na casa dos 70 anos dirige-se à farmácia com uma receita do médico de família. Ao iniciar o atendimento ela informa que necessita de toda a medicação que está na receita, nomeadamente, medicação crónica para o colesterol, hipertensão e uma “bomba”

para os pulmões. Eu atendo a requisição da senhora indo buscar as embalagens ao armazém da farmácia e ao chegar confirmo se as marcas comerciais dos medicamentos são as que a senhora gasta, perguntando também se vai fazer a “bomba” pela primeira vez. Ela diz que sim e eu pergunto se ela sabe utilizar, ao que ela responde negativamente, pelo que eu me disponibilizo para abrir a embalagem e explicar o funcionamento do inalador. O medicamento em causa era o Symbicort® Turbohaler 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, Pó para Inalação budesonida/fumarato de formoterol di-hidratado. Expliquei a forma de realizar a inalação, segundo a descrição presente no folheto informativo e enquanto mostrava o inalador à senhora. No final aconselhei-a a, após realizar as inalações, bochechar sempre a boca com água, para retirar vestígios de medicação que possam ter ficado retidos na boca, em especial o corticosteroide (budenosida), que pode originar candidíases bucais se permanecer na mesma. (6)

Caso IV

Um senhor na casa dos 30 anos chega à farmácia ao final do dia e queixa-se que a esposa está com muitas cólicas abdominais e alguma diarreia, mas que não apresenta febre nem outros sintomas associados, pedindo alguma coisa que pudesse aliviar as dores. Perguntei se a senhora estava grávida ou a amamentar, ao que ele me respondeu negativamente, pelo que sugeri o Buscopan® Compositum N (paracetamol+butilescopolamina) que atua na dor e inibe os espasmos do sistema digestivo, reduzindo as cólicas. Recomendei também Biofast®, composto por diversas estirpes bacterianas, com a função de normalizar a flora bacteriana e o trânsito intestinal da esposa, já que esta apresentava diarreia. Por último alertei para a necessidade de prevenir a desidratação decorrente da diarreia, utilizando um soro de reidratação em pó, mas neste caso o senhor não acolheu a sugestão, dizendo que se fosse necessário voltaria à farmácia. Na despedida, informei que se os sintomas não melhorassem em três dias deveria se deslocar ao médico para ser avaliada a situação. (7)

Caso V

Uma senhora na casa dos 40 anos dirige-se à farmácia queixando-se de hemorroidas e pedindo alguma coisa que o efeito. Quando questionada se as hemorroidas eram visíveis no exterior ela diz que sim, mas apenas ao defecar, e que sai algum sangue vivo no processo, tendo piorado nos últimos dias. No seguimento, recomendei Flabien® 1000mg na posologia de três comprimidos por dia durante três dias, dois mais três dias e um de forma continuada. Sugeri também que usasse neoFitoroid® Creme, de aplicação retal, duas vezes por dia após

defecar, especialmente nos primeiros dias, que acalma e protege a mucosa devido aos seus princípios ativos de origem natural. Perguntei ainda se a senhora costumava ter obstipação, ao que ela respondeu que às vezes tinha, pelo que recomendei a solução Dulcosoft[®], constituída por macrogol, laxante formador de massa, de forma a amolecer as fezes nessas alturas de maior obstipação, alertando a necessidade de ingerir muita água se ainda não o fizesse. (8)

4. CONCLUSÃO

O MICF é um curso extremamente diverso e apresenta-nos um vasto leque de saídas profissionais, mais ou menos prováveis, que vão sendo abordadas através das diversas unidades curriculares do seu plano de estudos. Uma das principais é, de facto, a farmácia comunitária, que emprega a maioria dos farmacêuticos no ativo, relativamente a outras saídas profissionais. Este estágio mostra-se por isso essencial para o aprofundar do conhecimento relativo a esta saída profissional e nos preparar para o que provavelmente será o nosso primeiro emprego, independentemente das nossas eventuais preferências futuras.

Realizando um balanço final destes quatro meses, estou muito satisfeito com este estágio e com a minha escolha da farmácia na qual realizar o mesmo, a farmácia SOL, uma vez que, através de todas as farmacêuticas, técnicas de farmácia, auxiliares de farmácia e restantes colaboradoras que me acompanharam nesta jornada, cumpri grande parte dos objetivos que trazia em mente, especialmente o de adquirir as competências essenciais, em toda a abrangência de atuação de uma farmácia, para poder seguir o meu percurso profissional de forma mais autónoma, tendo sido uma ótima forma de contactar com a dinâmica pessoal e funcional de uma instituição de promoção de saúde, como são as farmácias.

Em suma, considero que esta experiência foi, de longe, uma grande mais-valia, quer para a minha formação académica, colmatando lacunas do MICF no que toca à farmácia comunitária e à sua atuação na sociedade, quer para a minha formação e futuro profissionais, já que o conhecimento adquirido será a base de toda a minha evolução no ramo da farmácia comunitária, e também útil em outras atividades da profissão farmacêutica.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Queensland Government. (2017, July 18). *SWOT analysis*. Queensland Government. (Acedido dia 09 de março de 2022). <https://www.business.qld.gov.au/starting-business/planning/market-customer-research/swot-analysis>
2. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Canesten 10 mg/g creme. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
3. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Amorolfina Zentiva 50 mg/ml verniz para as unhas medicamentoso. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
4. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Zentorant 600 mg comprimidos efervescentes. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
5. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Bisolvon Linctus Adulto 1,6 mg/ml Xarope. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
6. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Symbicort Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
7. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Buscopan Compositum N 10 mg + 500 mg comprimido revestido. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)
8. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Flabien 1000 mg comprimidos. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consultado em 10 de julho de 2022)

Parte III

Monografia

**“Cefiderocol: uma nova cefalosporina-siderófora contra bactérias
Gram-negativo multirresistentes”**

Orientada pela

Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva

Índice de Figuras

Fig. 1_ Transmissão horizontal de genes bacterianos	50
Fig. 2_ Antibióticos por mecanismo de ação	51
Fig. 3_ Mecanismos de resistência bacteriana	53
Fig. 4_ Bactérias de Prioridade Crítica	58
Fig. 5_ Estrutura base de uma cefalosporina	61
Fig. 6_ Bactéria patogénica com fimbrias em evidência.	63
Fig. 7_ Estruturas tridimensionais de sideróforos bacterianos	65
Fig. 8_ Estrutura química do cefiderocol	66
Fig. 9_ Cefiderocol vs. Ceftazidima/Cefepima	67
Fig. 9_ Relação estrutura-atividade do cefiderocol	67
Fig. 11_ Entrada do cefiderocol no periplasma	68
Fig. 12_ Mecanismos de resistência ultrapassados pelo cefiderocol.	72

Lista de Abreviaturas

AME - Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (do inglês, *Aminoglycoside Modifying Enzymes*)

BAT - Melhor terapêutica disponível (do inglês, *Best Available Treatment*)

BHE - Barreira Hematoencefálica

CMI - Concentração Mínima Inibitória

CRE - Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemos (do inglês, *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*)

CR-PA - *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemos (do inglês, *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*)

cUTI - Infecção do sistema urinário complicada (do inglês, *Complicated Urinary Tract Infection*)

EMA - Agência europeia do medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

ESBL - β -lactamases de largo espectro (do inglês, *Extended Spectrum β -lactamases*)

FDA - *Food and Drug Administration*

I&D - Investigação e Desenvolvimento

MHRA - *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (do inglês, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

MSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (do inglês, *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBP - Proteínas de ligação à penicilina (do inglês, *Penicillin-binding proteins*)

ABSTRACT

Bacteria are constantly evolving and continually developing new resistance to human-developed antibacterial drugs. This bacterial capacity has rendered obsolete many of the antibiotics that were once exceptionally effective in fighting many infections, exacerbated by their often non-rational use. It is therefore essential to invest in research and development of new drugs that are effective against resistant strains. Within the category of cephalosporins, to respond to this need, cefiderocol appears, a siderophore drug with a unique mechanism of action that fills the lack of therapeutic alternatives against resistant Gram-negative bacteria, giving medicine a new weapon for the treatment of these infections.

Keywords: Bacterial resistance; Antibiotic, Cephalosporin; Cefiderocol; cUTI; Siderophore; Gram-negative bacteria

RESUMO

As bactérias estão em constante evolução e desenvolvem continuamente novas resistências aos fármacos antibacterianos desenvolvidos pelo ser humano. Esta capacidade bacteriana tem tornado obsoletos muitos dos antibióticos que antes eram excepcionalmente eficazes no combate de muitas infecções, agravado pelo uso muitas vezes não racional dos mesmos. Torna-se, por isso, essencial investir na investigação e desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra as estirpes resistentes. Dentro da categoria das cefalosporinas, para responder a essa necessidade, surge o cefiderocol, um fármaco sideróforo com um mecanismo de ação único que vem colmatar a falta de alternativas terapêuticas contra bactérias Gram-negativas resistentes, dando uma nova arma à medicina para o tratamento destas infecções.

Palavras-chave: Resistência bacteriana; Antibiótico, Cefalosporina; Cefiderocol; cUTI; Sideróforo; Bactérias Gram-negativas.

I. INTRODUÇÃO

A descoberta de antibióticos no século 20 foi um marco na história da medicina, revolucionando por completo o tratamento de diversas doenças infecciosas e diminuindo drasticamente a mortalidade materna e associada a cirurgias. No entanto, as bactérias estão em constante evolução, e acompanharam a descoberta de antibióticos pelo ser humano com o desenvolvimento de mecanismos de resistência contra os mesmos. Este problema foi sendo mitigado recorrendo ao desenvolvimento constante de novos antibióticos a um ritmo maior do que as bactérias conseguiam responder, mas não foi possível manter esse ritmo e nas últimas décadas foram significativamente poucos os novos antibióticos descobertos, o que a par com o aumento do uso destes, muitas vezes de forma irresponsável, tem levado a resistência bacteriana a atingir níveis recordes nos últimos anos. Isto acontece também com outros microrganismos e classes de fármacos respetivos, apesar do maior foco nos antibióticos. (1)

As resistências a estes fármacos ameaçam gravemente a saúde pública, e infeções que antes eram de fácil resolução, hoje vêm as suas taxas de mortalidade aumentar junto com a prevalência de estirpes bacterianas multirresistentes. Só no ano de 2019, estima-se que tenham falecido mais de 1 milhão e 200 mil pessoas em consequência de infeções causadas por estirpes bacterianas resistentes a antibióticos, valor provavelmente subestimado e que mesmo assim ultrapassa os números de mortes devido ao vírus HIV ou à malária, evidenciando a urgência deste tema. Importa, por isso, além de promover o uso racional, apostar na investigação e desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra estas estirpes e seguros para uso humano, de forma a criar alternativas terapêuticas para as situações em que já não existem tratamentos viáveis disponíveis. (1, 2)

No decorrer desta necessidade, será abordado nesta monografia um novo antibiótico, nomeadamente uma nova cefalosporina, o cefiderocol, que possuindo um mecanismo único, se mostra como uma opção terapêutica eficaz e segura contra estirpes bacterianas resistentes a outros antibióticos, incluindo outras cefalosporinas, dando esperança de tratamento a doentes que já não respondem aos tratamentos convencionais. (1)

2. ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA

2.1. Vias de disseminação de resistências

As bactérias e o seu material genético disseminam-se por diferentes ambientes e espécies, pelo que é essencial, para promover o conceito da “uma só saúde” e abrandar a disseminação de estirpes resistentes, conhecer as vias de comunicação entre a microbiota humana, animal e ambiental. (3)

Para começar, a resistência bacteriana aos antibióticos tem origem, quer em mutações espontâneas, quer adquirindo material genético horizontalmente, e é depois amplificada com o uso de antibióticos em humanos ou na veterinária, que exercem uma pressão seletiva intensa e promovem a multiplicação das estirpes resistentes. Mas se as microbiotas humana e animal são importantes neste contexto, a verdade é que, a transmissão horizontal de genes no meio ambiente é também um fator a considerar, já que a microbiota natural é excepcionalmente diversa e constitui um “banco” de genes imenso, incomparável com as microbiotas humana e animal, que podem ser transmitidos a bactérias patogénicas e conceder-lhes novas resistências aos antibióticos, especialmente quando a contaminação do ambiente com resíduos de fármacos é uma realidade, criando condições ideais para a ocorrência destes processos devido à pressão seletiva que cria nos ecossistemas naturais. O facto de todos os antibióticos descobertos até aos dias de hoje terem associadas resistências por parte das bactérias alvo sugere até que no ambiente já existem fatores de resistência contra quaisquer novos antibióticos futuramente desenvolvidos, o que é mais um fator de preocupação para o controlo da contaminação ambiental. (3)

Este controlo deve ter em conta as principais formas de contaminação, as excreções humanas e animais que chegam ao ecossistema sem tratamento adequado, como também a eliminação inapropriada de medicamentos inutilizados, além de outros responsáveis, como a aquacultura, a agricultura e a indústria produtora de antibióticos. (3)

Neste contexto, as principais vias de transmissão de infeções, de forma geral, são entre humanos, entre animais ou eventualmente entre os dois, e podem ocorrer de forma direta entre os hospedeiros ou de forma indireta, utilizando como intermediário o meio ambiente, muitas vezes devido à referida presença fecal em águas e solos. Somando a presença transversal de antibióticos, decorrente do uso terapêutico e da contaminação, a probabilidade do surgimento de resistências e sua disseminação é significativa e está aumentada quando envolvidas vias indiretas. (3)

A disseminação de bactérias resistentes através de superfícies contaminadas, especialmente em unidades de saúde, e pelos alimentos, são também vias de transmissão importantes e devem ser tidas em conta. (3)

2.2. Mecanismos de disseminação de resistências

Como é conhecido, as bactérias têm uma reprodução assexuada, e multiplicam-se por fissão binária produzindo cópias idênticas à bactéria “mãe”. No entanto, exceto pela ocorrência de mutações ocasionais durante a cópia do DNA, esta reprodução não contribui para a manutenção de uma diversidade genética, e por isso as bactérias desenvolveram formas de compensar esta desvantagem, as três formas de transmissão horizontal de genes (Fig. 1), que permite a variabilidade genética essencial para a sobrevivência de uma espécie. (4)

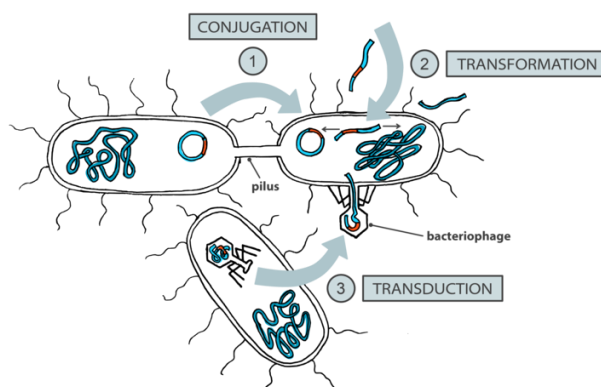


Fig. 1_ Transmissão horizontal de genes bacterianos

Adaptado de (5) – Disponível em <https://mostowylab.com/news/bacterial-hgt-rate>

1- Conjugação: DNA, na forma de plasmídeos, é transferido diretamente de uma bactéria para outra, através de uma estrutura chamada *pilus*, um pequeno “tubo” proteico que conecta as duas células e permite a passagem do material genético da célula doadora para a recetora, que muitas vezes contem genes de resistência a antibióticos. (4)

2- Transformação: A bactéria integra DNA livre presente no ambiente, proveniente da lise de outras bactérias, na forma de plasmídeos ou de DNA cromossômico, passando a manifestar as características decorrentes desses genes. A bactéria recetora tem que ser naturalmente competente. (4)

3- Transdução: Quando vírus que infetam bactérias, os bacteriófagos, são produzidos no interior das células hospedeira, partes do DNA da bactéria são incluídos dentro do vírus e posteriormente transportado por este quando libertado pela lise celular. No momento em que inserir o seu material genético noutra bactéria, junto segue também o DNA bacteriano, que pode ser incorporado no material genético desta segunda bactéria e posteriormente transcrito e traduzido. (4)

2.3. Tipos de Antibióticos por mecanismo de ação

Contextualizando, as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas têm diferenças estruturais na composição das suas paredes celulares. Enquanto as primeiras possuem uma espessa parede celular de peptidoglicano no exterior da membrana celular, as gram-negativas, especialmente importantes no âmbito das resistências bacterianas adquiridas, possuem uma camada de peptidoglicano extremamente fina, que é rodeada por uma segunda membrana, a membrana externa, inexistente nas Gram-positivas, e que dificulta a entrada de muitas moléculas na célula. O hiato entre a membrana interna ou citoplasmática e a externa é referido como periplasma. (6, 7)

A ação dos antibióticos depende, em parte, da ruptura destas estruturas, seja pela destruição da membrana celular ou pela inibição da síntese da parede celular, mas também depende do bloqueio das vias de produção de ácidos nucleicos, da própria síntese proteica ou das vias metabólicas (Fig. 2), sendo que muitas vezes estes vários mecanismos podem ser usados em sinergia. Infelizmente, mesmo sendo essenciais na medicina humana e veterinária, o seu uso extensivo e pouco racional, junto com a disseminação desses fármacos no meio ambiente, culminou na propagação perigosa de resistências aos mesmos. (6, 7)

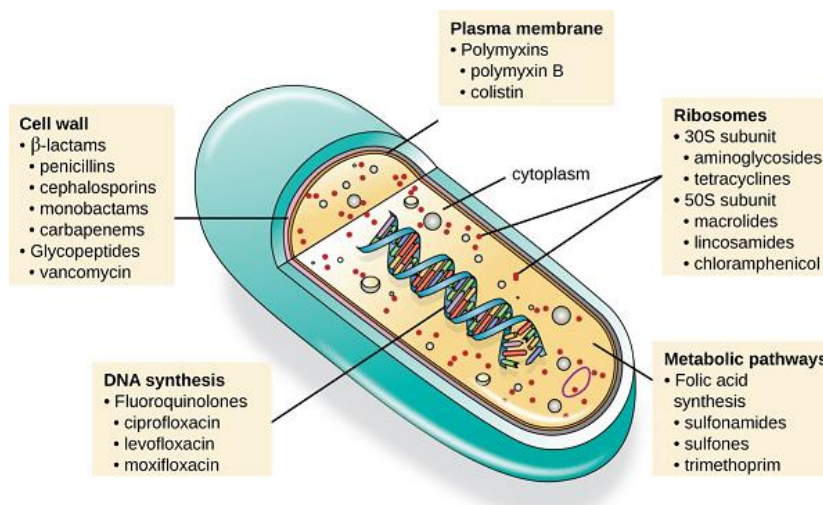


Fig. 2 Antibióticos por mecanismo de ação

Adaptado de (8) – Disponível em <https://openstax.org/books/microbiology/pages/1-introduction>

PAREDE CELULAR

Ao contrário das células eucariotas vegetais, a parede celular das bactérias é constituída por peptidoglicano, um longo polímero de hidratos de carbono, molécula única na natureza. Este apresenta ligações cruzadas entre si através da ação das peptidoglicano transpeptidases ou proteínas de ligação à penicilina (PBP's), que catalisam a ligação entre cadeias peptídicas presentes na estrutura do polímero e permitem a estabilidade do mesmo. (6)

Todos os fármacos considerados β -lactâmicos, apesar de muito diferentes entre si, apresentam uma unidade em comum, o anel β -lactâmico, local ativo da molécula e que lhe proporciona a sua atividade antibiótica. Este anel, ao ter semelhanças com a porção terminal D-alanil-D-alanina dos peptídeos do peptidoglicano, substrato das PBP's, vai permitir a sua ligação com as últimas, impedindo-as de realizar a sua função normal, finalizar a síntese do peptidoglicano, levando à fragilização da parede celular, e finalmente, à lise celular. Glicopeptídeos como a vancomicina também conduzem ao mesmo resultado prático, sendo o mecanismo ligeiramente diferente, uma vez que se ligam diretamente à porção final dos peptídeos alvo das PBP's. (6)

SÍNTESE PROTEICA

Como sabemos, a síntese proteica, seja em células procariotas ou eucariotas, passa por uma estrutura especial, os ribossomas. Nas bactérias estes ribossomas são 70S, e são constituídos por duas subunidades menores, a 30S e 50S. Os fármacos inibidores da síntese proteica têm, por isso, um mecanismo de ação direcionado a estas duas estruturas, impedindo o seu normal funcionamento na célula. Nos inibidores da subunidade 30S incluem-se os aminoglicosídeos e as tetraciclina, que se ligam a diferentes locais dessa subunidade, causando erros ou mesmo a falha na tradução do mRNA, ou impedindo a ligação do tRNA ao ribossoma, respetivamente. Pelo contrário, o cloranfenicol e os macrólidos atuam inibindo a subunidade 50S, levando, no primeiro, à não ligação do tRNA ao ribossoma, e nos segundos ao término antecipado da tradução. (6)

REPLICAÇÃO DO DNA

Este processo é o alvo das fluoroquinolonas. Em primeiro lugar, importa saber que, na replicação do DNA, uma das enzimas essenciais é a DNA girase, que estabiliza a dupla cadeia de DNA antes de ela ser aberta para replicação. Esta enzima possui quatro subunidades, duas A e duas B. Estes fármacos, ao ligarem-se à subunidade A, impedem a ação normal da enzima e conseqüentemente bloqueiam a replicação do DNA. (6)

METABOLISMO DO ÁCIDO FOLICO

Nas bactérias, o ácido fólico, nomeadamente na forma de tetrahydrofolato, é essencial para a sua sobrevivência, uma vez que participa, por exemplo, na síntese dos nucleótidos necessários para os ácidos nucleicos, ou na formação de alguns aminoácidos. Para a produção desse tetrahydrofolato são necessários vários passos enzimáticos sucessivos, conduzidos pelas enzimas, dihydropteroato sintetase, dihydrofolato sintetase e dihydrofolato redutase, nesta ordem. As sulfonamidas atuam como inibidor da dihydropteroato sintetase, devido à sua alta afinidade para a mesma, impedindo-a de atuar no seu substrato natural, enquanto o trimetoprim inibe a dihydrofolato redutase, que participa no último passo para a produção da forma ativa do ácido fólico. Decorrente destes mecanismos a combinação dos dois fármacos é eficaz na inibição da biossíntese do ácido fólico e diminui a probabilidade de resistências. (6)

MEMBRANA CELULAR

As polimixinas são um grupo de compostos que inclui os antibióticos usados na clínica, polimixina B e polimixina E ou colistina. O seu mecanismo de ação compreende a ligação do fármaco aos lipopolissacarídeos e fosfolípidos da membrana externa da bactérias Gram-negativas. Nesta ligação eles deslocam cátions divalentes associados a grupos fosfato de lípidos membranares, levando à ruptura da membrana e posterior morte celular. (6, 9)

2.4. Mecanismos de Resistência Bacteriana

Da mesma forma que o ser humano vai desenvolvendo diversos antibióticos com diferentes mecanismos de ação, as bactérias contra-atacam, e têm evoluído no sentido de se tornarem multirresistentes, utilizando várias das estratégias mencionadas de seguida (Fig. 3), desde a inativação por enzimas, à modificação do transporte transmembranar, até à mutação de proteínas alvo, muitas vezes usadas em sinergia.

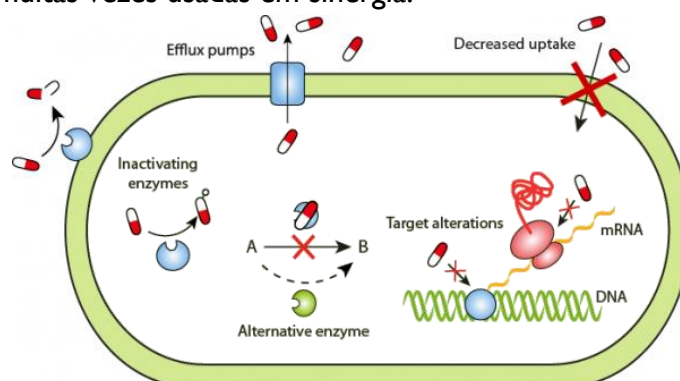


Fig. 3_ Mecanismos de resistência bacteriana

Adaptado de (10) – Disponível em <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>

AÇÃO NO ANTIBIÓTICO

Podemos destacar, de entre as enzimas com capacidade de inativação de antibióticos, três que são particularmente importantes em contexto clínico, as β -lactamases, as modificadoras de aminoglicosídeos e as cloranfenicol acetiltransferases. (6)

β -lactamases

As β -lactamases, que compreendem centenas de enzimas, têm a capacidade de hidrolisar a maioria dos fármacos β -lactâmicos, que incluem penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems. Estruturalmente, podem ser classificadas, seguindo o método Ambler, em 4 classes: (6)

- Classe A, ou penicilinases, que são suscetíveis ao ácido clavulânico e têm reduzida ação sobre as cefalosporinas. Posteriormente deram origem às β -lactamases de largo espectro (ESBL), que já têm a capacidade de inativar penicilinas e as cefalosporinas de 3ª geração, por exemplo, mas não metoxi-cefalosporinas, como cefamicinas, e carbapenems, sendo inibidas pelo ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam. (6)

- Classe B, ou metalo- β -lactamases, que têm como cofator o zinco ou metais pesados para a sua ação de inativação de antibióticos, consequentemente sendo inibidas por agentes com capacidade quelante. (6)

- Classe C, ou cefalosporinases, que são produzidas por muitas das bactérias gram-negativas, inibem uma grande variedade de cefalosporinas, incluindo as de largo espectro, e não são bloqueadas pelo ácido clavulânico. Um exemplo destas enzimas é a Amp C. (6)

- Classe D, ou enzimas oxacilina hidrolase, que são mais prevalentes na família *Enterobacteriaceae* e na *Pseudomonas aeruginosa* e permitem a resistência das bactérias à penicilina e meticilina, por exemplo. São significativamente resistentes ao ácido clavulânico, sendo, no entanto, inibidas pelo cloreto de sódio. (6)

Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME's)

Os aminoglicosídeos são alvo de diversas enzimas que alteram a sua estrutura e impedem a sua ação antibiótica diminuindo significativamente a afinidade destes ao seu alvo, o ribossoma. São encontradas em várias espécies, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, e *Streptococcus pneumoniae*, facultando-lhes resistência a grande parte dos aminoglicosídeos. (6)

Cloranfenicol-acetil-transferases

Algumas estirpes bacterianas, gram-positivas e negativas, possuem uma enzima, a cloranfenicol trans-acetilase, que introduz grupos “-acetil” neste fármaco. Esta modificação bloqueia a ligação do cloranfenicol aos ribossomas (subunidade 50S) e torna a bactérias resistentes a este antibiótico. (6)

ALTERAÇÃO DO TRANSPORTE

Um método também muito utilizado pelas bactérias para diminuir a ação dos antibióticos é a alteração, nomeadamente diminuição, da concentração dos mesmos no interior da bactéria ou no periplasma, alcançando este objetivo através da modificação da permeabilidade da membrana externa, seja aumentando o efluxo ou diminuindo o influxo do fármaco por esta. Note-se que o transporte de moléculas através das membranas celulares bacterianas pode realizar-se de diferentes formas, por difusão mediada por porinas, difusão pela própria membrana ou transporte ativo. (6)

Começando pelas porinas, localizadas na membrana externa das bactérias gram-negativas, elas permitem que β -lactâmicos e quinolonas (moléculas pequenas e hidrofílicas) atravessem a membrana passivamente e exerçam o seu efeito. Consequentemente, uma diminuição da presença destas proteínas transmembranares dificulta a entrada destes fármacos na célula e proporciona à célula resistência aos mesmos. Este método de resistência é particularmente crítico na *P. aeruginosa*. (6)

Ao contrário das porinas, as bombas de efluxo são proteínas transmembranares que expõem ativamente fármacos para fora da célula, incluindo antibióticos, o que diminui as suas concentrações intracelulares, uma vez que à medida que o fármaco entra na célula é novamente expulso, sem oportunidade de exercer a sua ação. Estas bombas encontram-se na membrana interna, em oposição às porinas, e na maioria das vezes têm a capacidade de transportar uma grande gama de antibióticos, levando à emergência de multirresistências. (6)

ADAPTAÇÃO DO ALVO

Variações naturais ou induzidas dos alvos dos antibióticos são causas comuns de resistência, ao impedir a ligação do antibiótico ao seu alvo de forma eficaz, e podem até resultar de pequenas mutações espontâneas, que envolvendo a molécula alvo do antibiótico pode produzir grande repercussões na eficácia do mesmo. (6)

Ribossomas: Modificações em qualquer uma das subunidades dos ribossomas levam ao desenvolvimento de resistências, nomeadamente contra antibióticos que inibem a síntese proteica ao interagirem com os ribossomas, que já foram mencionados anteriormente, como os macrólidos, as tetraciclina, os aminoglicosídeos ou o cloranfenicol. (6)

PBP's: A alteração conformacional destas enzimas é um método de resistência mais comum nas bactérias Gram-positivas, já que nas Gram-negativas é mais usual a produção de β -lactamases. Ambos têm como alvo os antibióticos β -lactâmicos, que na presença de mutações nas PBP's têm a sua eficácia reduzida pela dificuldade de ligação às mesmas. (6)

Parede celular: Nas bactérias gram-positivas também é comum a modificação dos terminais peptídicos do peptidoglicano D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato, que impedem a ação de antibióticos que se liguem diretamente a estes terminais, como a vancomicina, produzindo resistência aos mesmos. (6)

DNA-girase: A ocorrência de modificações nesta proteína decorrentes de mutações nos genes respetivos, estando esta envolvida na síntese de ácidos nucleicos e sendo o alvo das fluoroquinolonas, tem como consequência a diminuição da afinidade destes fármacos à mesma, traduzindo-se no desenvolvimento de estirpes resistentes. (6)

Proteção Ribossomal: Algumas estirpes de bactérias, gram-positivas e negativas, têm a capacidade de produzir proteínas de proteção ribossomal, que conferem resistência às tetraciclina. Estas proteínas possuem afinidade aos ribossomas ligados às tetraciclina, e ao interagirem com os mesmos deslocam o antibiótico, que se dissocia do ribossoma. Após dissociação do fármaco o ribossoma que antes estava inativado pode agora ligar os tRNA's transportadores de aminoácidos e continuar a síntese de proteínas. (6, 11)

3. BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES – “A PANDEMIA SILENCIOSA”

3.1. Importância do Surgimento de Antibióticos com Novo Mecanismo de Ação

A resistência bacteriana é, de facto, uma pandemia, que se tem vindo a alastrar mundialmente há vários anos sem que a população, em geral, esteja ciente da mesma. Esta falta de informação por parte da comunidade é preocupante, o que se vê quando, mesmo nos dias de hoje, ainda existem pessoas que continuam a requisitar juntos dos médicos e farmacêuticos antibióticos para as mais diversas situações, não tendo a noção, ou ignorando, que em muitas delas é desnecessário, e que o seu uso pode levar à contração de infeções resistentes no futuro.

Todos os anos, só na Europa e Estados Unidos da América, estima-se que ocorram cerca de 3 milhões e 500 mil infeções por bactérias resistentes a antibióticos, e destas, 70.000 terminam com a morte dos doentes. Estes números facilmente podem estar subestimados em relação à realidade e referem-se a países com acesso facilitado às terapêuticas de última linha, pelo que a situação global é ainda mais crítica que os números apresentados. (12, 13)

Consequentemente, mesmo que, hipoteticamente, a partir deste minuto, todos os antibióticos em todo o mundo passassem a ser usados de forma racional e com precaução, infelizmente, a resistência aos antibióticos está para ficar e cada vez se tornará mais crítica para a saúde da população mundial. Por isso, é urgente a investigação, descoberta e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o tratamento de infeções bacterianas, em especial as multirresistentes, que já não respondem à maioria dos antibióticos aprovados.

3.1.1. Lista Prioritária de Bactérias Resistentes para I&D – OMS

Para consciencializar a comunidade científica, as grandes indústrias farmacêuticas, os altos representantes dos diversos governos de cada país, e também a própria população, a OMS (Organização Mundial de Saúde) elaborou uma lista prioritária de bactérias resistentes para I&D (Investigação e Desenvolvimento), ou seja, um conjunto de bactérias, que devido à sua resistência a grande parte dos antibióticos atuais, são especialmente perigosas para a população, e conseqüentemente, prioritárias na investigação e desenvolvimento de novos antibióticos que consigam preencher a lacuna existente, e que cada vez mais se vai alargando. Esta lista tem várias categorias de prioridade, sendo a mais urgente, a prioridade crítica (Fig. 4), que inclui as bactérias mencionadas de seguida. (14, 15)

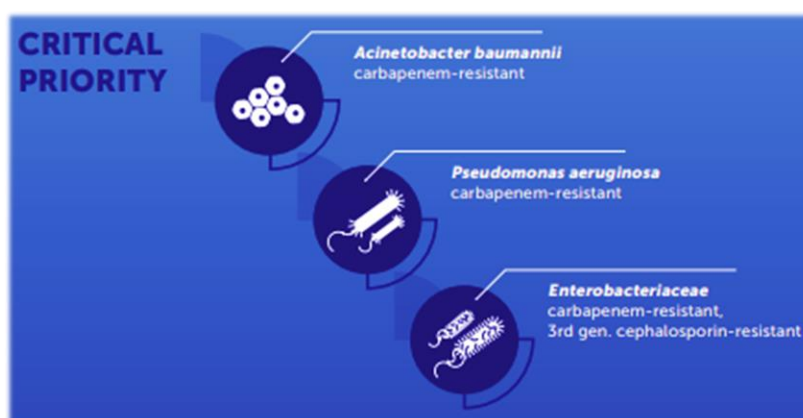


Fig. 4_Bactérias de Prioridade Crítica

Adaptado de (15)

3.1.1.1. Prioridade Crítica

a) *Acinetobacter baumannii*

Este cocobacilo gram-negativo, que não era particularmente conhecido por ser uma bactéria de grande patogenicidade, nos últimos tempos evoluiu para ser a causa de muitas infecções hospitalares em todo o mundo, especialmente devido à sua capacidade de desenvolver várias formas de resistência aos antibióticos, cumulando no aparecimento de estirpes com resistência à maioria dos antibióticos utilizados clinicamente, sendo que no caso de *A. baumannii*, é especialmente preocupante a resistência aos carbapenemos. (15, 16)

b) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa, um bacilo gram-negativo, é um organismo já muito conhecido e temido pelos profissionais de saúde, que existe naturalmente no ambiente, em especial na água. O destaque desta bactéria como causador de infecções hospitalares deve-se principalmente à contaminação comum de lavatórios e equipamento respiratório utilizado nestas unidades de

saúde, que servem muitas vezes de reservatório para posterior infecção, especialmente de doentes imunocomprometidos ou vítimas de queimaduras substanciais. Esta bactéria é também especialmente perigosa como causa de pneumonias em doente ventilados artificialmente, tal como *A. baumannii*. Em adição, as inúmeras estirpes de *P. aeruginosa* resistentes a vários antibióticos existentes, salientando em especial os carbapenemos, e que habitam os hospitais, levam a que as infecções por este patógeno tenham uma elevada taxa de mortalidade. (15, 17)

c) ***Enterobacteriaceae***

A família *Enterobacteriaceae* inclui um conjunto de bactérias que causam uma miríade de infecções, muitas vezes mortais, que incluem septicemias, pneumonias, quer adquiridas na comunidade, quer em hospitais, associadas ou não a ventilação artificial, infecções urinárias complicadas, entre outros. Sendo causadores de tão variadas infecções, o desenvolvimento de resistências nesta família é especialmente prejudicial para a sociedade, e a resposta da clínica a estas resistências tem levado ao aparecimento de resistências a antibióticos de última escolha terapêutica, limitando o tratamento destas infecções. Veja-se que, com a disseminação de *Enterobacteriaceae* produtores de ESBL, os clínicos responderam com a utilização de carbapenemos de forma empírica, o que levou a uma resistência ainda mais disseminada aos carbapenemos por parte das *Enterobacteriaceae* produtores de carbapenemases (CPE). (15, 18)

3.1.1.2. **Opções Terapêuticas de Última Linha Atuais**

a) ***Acinetobacter baumannii***

Relativamente poucos estudos foram realizados para avaliar a eficácia e segurança das várias opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, e muitos desses estudos não têm a robustez necessária para tirar conclusões significativas. Os tratamentos de primeira linha para uma infecção causada por uma estirpe suscetível incluem desde cefalosporinas, a combinações entre β -lactâmicos e inibidores de β -lactamases, até carbapenemos, podendo eventualmente ser feitas combinações com fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos na tentativa de diminuir a emergência de resistências. (16)

No entanto, muitas vezes estas terapêuticas já não são efetivas contra as estirpes resistentes, obrigando a recorrer a fármacos alternativos que possam debelar a infecção, mesmo estes sendo muito limitados. As polimixinas são consideradas a principal opção de última linha para o tratamento de estirpes resistentes, havendo também algumas tetraciclina com eventual utilidade. A polimixina B e a polimixina E, ou colistina, são as utilizadas nestas

situações, e mesmo não havendo estudos significativos, os dados existentes apontam para que sejam opções viáveis. (16)

Contudo, a nefro e neurotoxicidade da colistina são problemáticas, especialmente a primeira, motivo pelo qual só se utiliza este fármaco em último caso. Em comparação, a polimixina B tem um perfil de segurança mais aceitável. Outra opção é a minociclina, que, segundo alguns estudos tem potencial contra estirpes resistentes, causando, no entanto, fotossensibilidade e distúrbios gastrointestinais. (16)

Existe também a terapia combinada, que é muitas vezes usada em infecções por este organismo para ultrapassar o desconhecimento inicial acerca da suscetibilidade da estirpe em causa, limitar o aparecimento de resistências e melhorar o prognóstico do doente, apesar de, cientificamente, estas relações estarem pouco fundamentadas, pelo que se aconselha esta abordagem em geografias com alta prevalência de resistências e em casos específicos de infecções multirresistentes. (16)

b) *Pseudomonas aeruginosa*

No caso de *P. aeruginosa* também não são abundantes os estudos relativos a opções terapêuticas, especialmente de combinações. Os tratamentos empíricos de primeira linha para uma infeção causada por este organismo incluem cefalosporinas, β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases e carbapenemos, salientando que, quando na presença de infeções mais invasivas pode ser ponderada a utilização de aminoglicosídeos ou colistina. (19)

Em última linha, e quando há a suspeita ou confirmação de resistências significativas, ou existem associados ao doente outros fatores de risco, sejam comorbilidades ou intervenções anteriores, por exemplo, envolvendo antibióticos, recorrem-se então a diferentes combinações dos fármacos enunciados anteriormente, como por exemplo um carbapenemo com um aminoglicosídeo, eventualmente até com a adição de metronidazol. (19)

c) *Enterobacteriaceae*

Presentemente, as alternativas terapêuticas para bactérias da família *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos são escassas e assentam nas classes de fármacos já referidos anteriormente. As polimixinas e a tigeciclina, uma tetraciclina, são comumente consideradas a opção de eleição numa infeção desta natureza, no entanto, as resistências a estes fármacos, com a sua utilização em resposta à resistência aos carbapenemos, tem aumentado. A fosfomicina e os aminoglicosídeos são também utilizados, mas em menor escala. (20)

Note-se que os carbapenemos, mesmo em infecções por estirpes que lhe são resistentes, ainda podem constituir um eventual tratamento das mesmas, como também acontece nas outras bactérias de prioridade crítica, nomeadamente quando a concentração mínima inibitória (CMI) do fármaco em causa é menos elevada, utilizando concentrações mais elevadas, fármacos de outras classes em combinação, ou mesmo recorrendo a uma terapêutica com dois carbapenemos. Existem ainda outros antibióticos mais antigos e novas combinações com inibidores de β -lactamases que, contra algumas estirpes, possuem também alguma eficácia. (20)

4. CEFIDEROCOL – “A CEFALOSPORINA INTELIGENTE/SIDERÓFORA”

4.1. Cefalosporinas

Descobertas no fungo *Cephalosporium sp.*, que lhes dá o nome, têm este seu mecanismo de ação dependente do seu anel β -lactâmico, que se liga às PBP's e inibe a sua ação na construção da parede celular, levando à morte celular. (21)

As cefalosporinas são por isso antibióticos β -lactâmicos (Fig. 5), usados para o tratamento de diversas infeções causadas por bactérias Gram-positivas e negativas, podendo ser divididas em cinco categorias ou gerações, mediante o seu grau de eficácia contra os vários tipos de bactérias, ou espectro de ação antibacteriana.

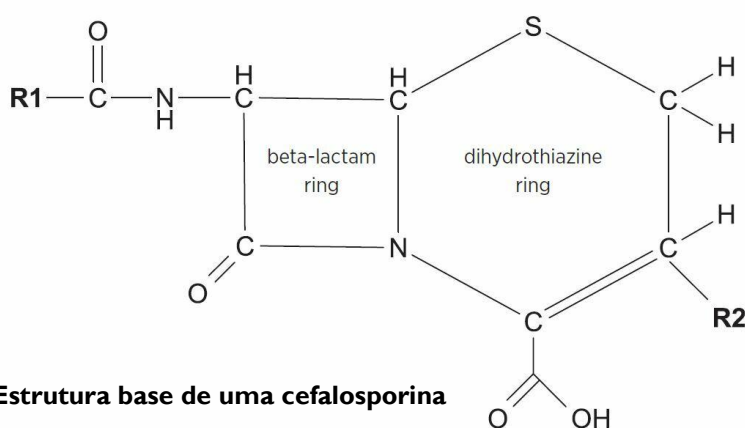


Fig. 5_Estrutura base de uma cefalosporina

Adaptado de (23) – Disponível em <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.008>

Podem ser administradas oral ou parentericamente, sendo essenciais, por exemplo, para o tratamento de infeções cutâneas, pneumonias, meningites e infeções causadas por bactérias resistentes a outras gamas de antibióticos. (21, 22)

A 1ª geração de cefalosporinas atua principalmente sobre bactérias Gram-positivas, enquanto as gerações seguintes foram progressivamente aumentando a sua eficácia contra bactérias Gram-negativas e especialmente contra bactérias Gram-negativas resistentes a outros antibióticos, como a metilina ou a penicilina, perdendo inicialmente alguma efetividade nas gram-positivas. (21)

No entanto, qualquer uma das gerações atua de forma semelhante, atacando a parede celular das bactérias, que tem como importante fator de integridade a ligação cruzada de unidades de peptidoglicano, realizada pelas PBP's, que são o alvo específico das cefalosporinas. (21)

4.1.1. Categorias de Cefalosporinas

1ª GERAÇÃO - Ativas contra grande parte dos cocos gram-positivos, não tendo, no entanto, atividade significativa contra as bactérias gram-negativas, exceto no caso de *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. São usadas normalmente para infecções menores da pele e dos tecidos moles. (21)

2ª GERAÇÃO - Possui 2 subgrupos, a 2ª geração propriamente dita, e o subgrupo da cefamicina, que apresenta uma ação mais específica contra *Bacteroides spp.*. Esta geração diminuiu na eficácia contra cocos Gram-positivos, enquanto aumentou a ação nos bacilos Gram-negativos, abrangendo por exemplo, *Haemophilus influenza* e *Neisseria spp.*. São usualmente escolhidas para o tratamento de infecções respiratórias, como a pneumonia ou bronquiolite. (21)

3ª GERAÇÃO - Possuem uma ainda maior atividade contra bactérias Gram-negativas, sendo muitas vezes usadas para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas resistentes às gerações anteriores ou a outros antibióticos β -lactâmicos. Têm também a particularidade de atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), possibilitando o seu uso em infecções do sistema nervoso. A ceftriaxona, por exemplo, é útil em meningites por *H. influenza*, *Neisseria meningitidis*, ou *S. pneumoniae*, enquanto a Cefotaxima, especialmente, é ativa contra *P. aeruginosa*. (21)

4ª GERAÇÃO - Inclui a cefepima, que possui um espectro antibacteriano alargado e pode atravessar a BHE. Devido ao grupo de amônio quaternário, conseguem entrar mais facilmente através da membrana externa das bactérias Gram-negativas, o que potencia a sua ação bactericida. É útil no tratamento de infecções por *S. pneumoniae*, *S. aureus* metilina-sensível (MSSA), e também por *Pseudomonas aeruginosa*. Além da ação sobre *Neisseria spp.*, *H. influenza*,

e família *Enterobacteriaceae*, comum à 3ª geração, também atua sobre bacilos Gram-negativos produtores de β -lactamases não-carbapenemases. Normalmente é guardada para o tratamento de infecções invasivas sistêmicas que provavelmente sejam devidas a bactérias resistentes. (21)

5ª GERAÇÃO - Inclui principalmente a ceftarolina, que, tal como a cefepima, possui um largo espectro de ação e atua sobre bactérias Gram-positivas e negativas. Contudo, o seu grande fator diferenciador é a sua ação sobre *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA). Note-se que esta cefalosporina não é ativa contra *P. aeruginosa*. (21)

4.2. Principais Fatores de Virulência

Os fatores de virulência são estruturas ou moléculas, produzidas pelas bactérias, que promovem o desenvolvimento de doença no ser humano, e que podem ir desde toxinas expelidas até proteínas de superfície. Muitas vezes estes fatores são produzidos por estirpes específicas de uma determinada espécie, que ao facilitar a sua multiplicação e dificultar a respostas do sistema imune, tornam essas estirpes mais virulentas, e permitem-lhes ultrapassar a resistência do hospedeiro e causar infecção. (24)

FATORES DE ADERÊNCIA E DE COLONIZAÇÃO

Várias espécies de bactérias, antes de levarem a uma infecção propriamente dita, necessitam de aderir às superfícies mucosas do hospedeiro. No entanto, estas mucosas têm os seus sistemas de defesa inata, seja a produção de muco, o movimento da musculatura lisa, a ação de células ciliadas, ou a própria regeneração celular acelerada. Em resposta, as bactérias desenvolveram mecanismos de forma a ultrapassar essas barreiras. Temos como exemplo a existência de fimbrias (Fig. 6), que podem possuir estruturas que reconhecem e aderem às células epiteliais, facilitando o estabelecimento e desenvolvimento das bactérias e respetiva infecção. Estas características são por isso consideradas fatores de virulência. (24)

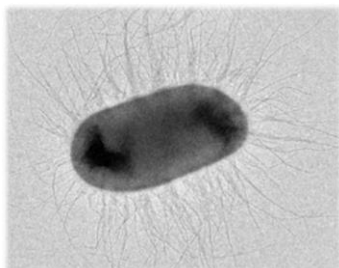


Fig. 6_Bactéria patogénica com fimbrias em evidência

Adaptado de (25) – Disponível em <https://www.bumc.bu.edu/phys-biophys/profile/esther-bullitt/>

CÁPSULA E COMPONENTES DE SUPERFÍCIE

Além dos anteriores, as bactérias, ao longo dos milênios, desenvolveram uma miríade de fatores de virulência, estruturais e metabólicos, que lhes permitem uma maior sobrevivência no hospedeiro. A apresentação de uma cápsula já é há muito considerada um mecanismo de proteção da célula procariota. (24)

Muitas espécies de bactérias possuem estirpes específicas encapsuladas, que são mais virulentas e têm maior resistência às defesas do hospedeiro, como a fagocitose e posterior morte dentro dos macrófagos. A resistência das bactérias às proteínas do complemento também pode ser relacionada com antígenos presentes na cápsula ou com a estrutura do lipopolissacarídeo constituinte da mesma. À medida que as bactérias se veem a par com uma resposta imunológica do hospedeiro superior, tendem a desenvolver mutações nas proteínas de superfície, que funcionam como antígenos, o que permite às bactérias aumentar a sua virulência devido ao engano do sistema imunológico. (24)

EXOTOXINAS

Exotoxinas são proteínas excretadas por bactérias Gram-positivas ou negativas, e que produzem efeitos nefastos no organismo humano, A utilidade destas moléculas para o funcionamento celular das bactérias é desconhecida muitas vezes, já que as deleções dos genes respetivos normalmente não causam problemas no metabolismo da célula. Estas exotoxinas comumente têm efeitos tóxicos dirigidos a recetores ou células específicas. Como exemplos destas toxinas temos a toxina do tétano, a botulínica, ou a associada à cólera, entre outras. (24, 26)

SIDERÓFOROS

As bactérias, tal como o ser humano, precisam de ferro para o normal funcionamento do seu metabolismo e crescimento. Sendo este elemento um recurso relativamente limitado, é comum a competição entre o hospedeiro e o organismo patogénico pelo controlo do mesmo. Os animais em geral desenvolveram formas de realizar a retenção do ferro dos fluidos corporais, sendo alguns dos objetivos desta tarefa o impedimento do desenvolvimento bacteriano e a manutenção da homeostase do ferro. O sangue transporta por isso a maioria do ferro na forma de complexos, não estando acessível livremente às bactérias, mas sim, e principalmente, ligado à hemoglobina intracelular ou à transferrina plasmática. Como resposta, bactérias como a *Neisseria spp.*, desenvolveram recetores para essas proteínas do hospedeiro, de forma a garantir a disponibilidade do ferro para o funcionamento da bactéria. (24)

No entanto, interessa focar num outro mecanismo que as bactérias criaram para obter o ferro necessário para os seus processos metabólicos, a extração do ferro das proteínas do hospedeiro, não através do reconhecimento direto destas, mas sim secretando proteínas bacterianas, os sideróforos, que ligam o ferro e são posteriormente reconhecidos por recetores da bactéria.

4.2.1. Sideróforos e o Metabolismo Bacteriano do Ferro

Os sideróforos são um conjunto de moléculas produzidas pelas bactérias para “roubar” o ferro do hospedeiro (Fig. 7), mediante o estímulo da expressão dos genes respetivos aquando da existência de uma falta de ferro no ambiente. A capacidade de ligar o ferro dos sideróforos é extraordinária, e mesmo que o ferro esteja complexado com a transferrina, é deslocado para o sideróforo e internalizado pelas bactérias. Através de ensaios laboratoriais, foi comprovado que mutações que afetem a capacidade de as bactérias produzirem sideróforos levam a uma diminuição da virulência das mesmas. Isto mostra que a capacidade de produzir este tipo de moléculas é de facto um importante fator de virulência. (24)

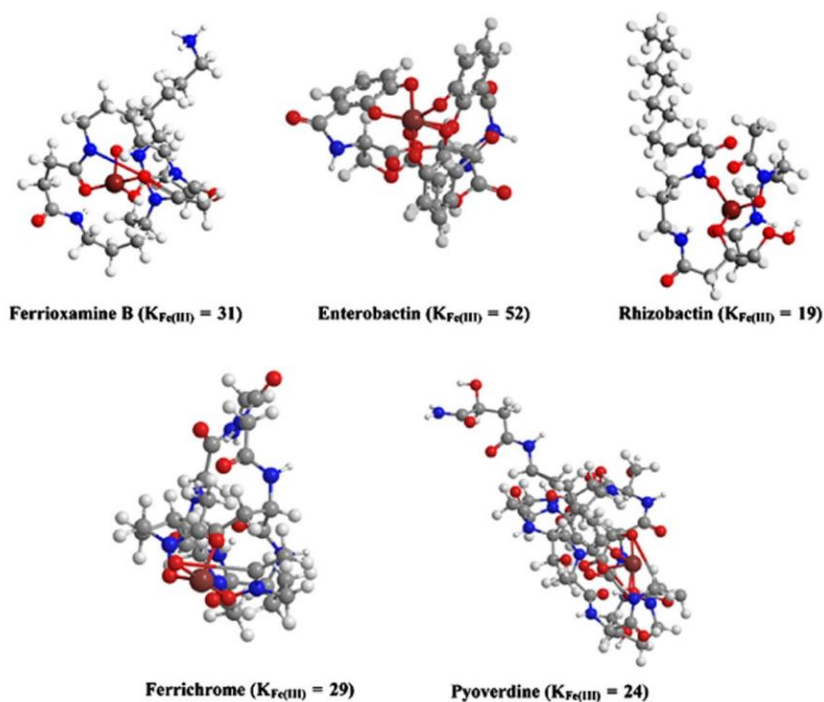


Fig. 7_Estruturas tridimensionais de sideróforos bacterianos

Adaptado de (27) – Disponível em <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12117>

Os sideróforos, mesmo sendo pequenas moléculas, têm alta afinidade para quelar o íon Fe^{3+} , sendo produzidos por bactérias ou fungos. Têm um grande potencial para levar à descoberta de novos agentes antimicrobianos, através nomeadamente da conjugação de sideróforos com moléculas antimicrobianas. O facto de as bactérias reconhecerem os sideróforos específicos que utilizam também torna previsível que a ação destes compostos fosse dotada de uma alta seletividade. No entanto, o que em teoria seria promissor, na prática não estava a produzir os resultados esperados, não havendo a capacidade de desenvolver fármacos com eficácia suficiente para uma utilização vantajosa. (28)

4.3. Caracterização Geral e Química do Cefiderocol

Felizmente, essa dificuldade foi ultrapassada com a descoberta do cefiderocol. Este fármaco é uma cefalosporina siderófora injetável com um substituinte catecol, que promove uma ação antibiótica significativa contra bactérias Gram-negativas, mesmo quando resistentes a carbapenems. Esta ação é alcançada pela sua atuação como sideróforo (Fig. 8), quelando o ferro e utilizando o sistema de transporte de ferro da bactéria para penetrar a membrana externa da mesma. (28)

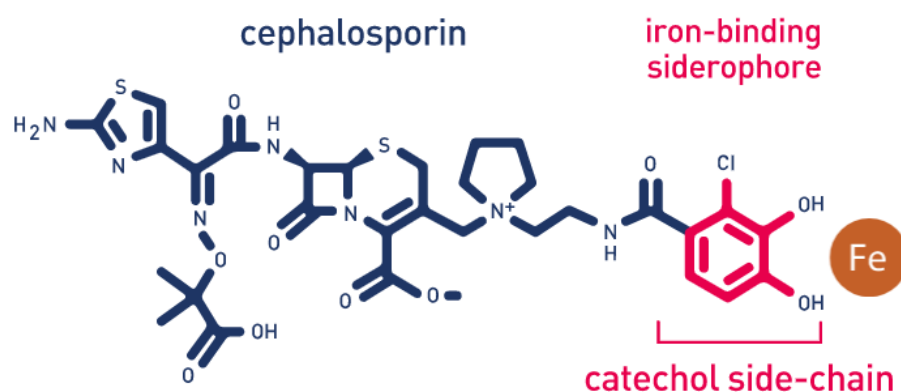


Fig. 8_Estrutura química do cefiderocol

Adaptado (29) – Disponível em <https://www.fetroja.com/overcoming-carbapenem-resistance>

O Cefiderocol, quimicamente, apresenta semelhanças, quer com a cefepima, quer com a ceftazidima (Fig. 9), partilhando com a primeira um grupo pirrolidínio na cadeia lateral em C3, que promove a estabilidade da molécula perante a ação das β -lactamases, melhorando também a ação antibacteriana, enquanto com a segunda partilha um grupo carboxipropil-oximino na cadeia lateral em C7, que melhora o transporte pela membrana da bactéria. (30, 31, 32)

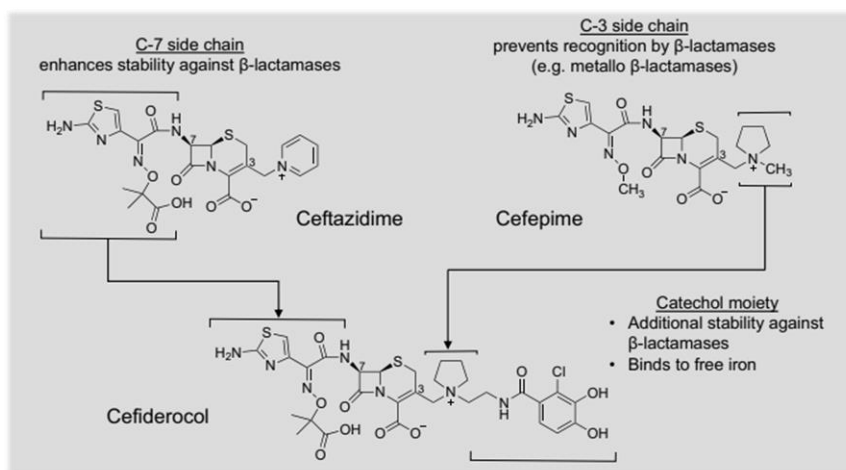


Fig. 9_Cefiderocol vs. Ceftazidima/Cefepima

Adaptado de (33) – Disponível em <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2>

Possui ainda, cumulativamente, no final da cadeia lateral em C3, um grupo clorocatecol, com a função de quelar o ião ferro, e sendo responsável pela função siderófora. A avaliação da relação estrutura-atividade (Fig. 10) demonstrou ainda que alterações nas cadeias laterais, quer em C3, quer em C7, têm o potencial de melhorar a eficácia do cefiderocol contra bactérias gram-negativas resistentes, estabilizando-o contra as β -lactamases e conservando afinidade às PBP's. (30, 31, 32)

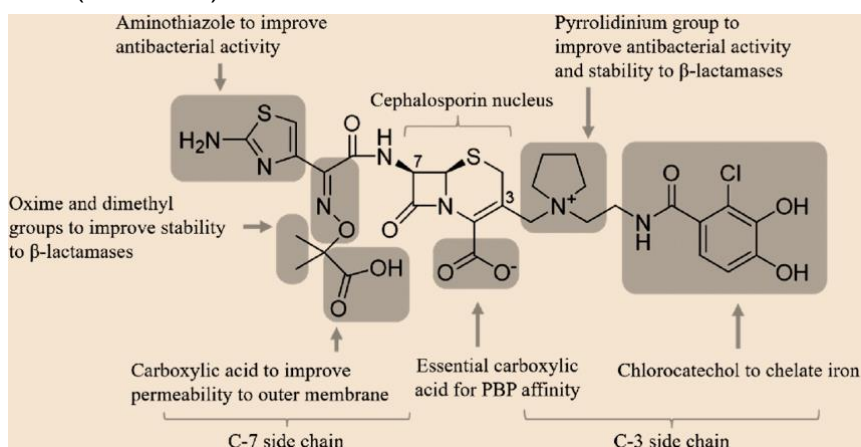


Fig. 10_Relação estrutura-atividade do cefiderocol

Adaptado de (34) – Disponível em <https://doi.org/10.1093/cid/ciz826>

4.4. Mecanismo de Ação

Como referido, quer as células do hospedeiro, quer as bactérias, necessitam de ferro como catalisador e facilitador de diversas reações enzimáticas. Sendo a demanda de ferro no humano muito elevada, é baixa a presença de ferro livre nos tecidos e fluidos biológicos, estando a sua maioria ligado a proteínas transportadoras, como a transferrina. As bactérias desenvolveram por isso os sideróforos, proteínas que sequestram o ferro férrico em circulação no hospedeiro, tendo uma capacidade de quelação muito elevada, útil em ambientes com baixas concentrações de ferro. (32)

4.4.1. Entrada no Periplasma – “A Inovação Férrea”

A combinação de sideróforos e antibióticos, como acontece no caso do cefiderocol, tem revelado ser uma promissora nova forma de tratamento de infeções bacterianas. O grupo catecol adicionado ao cefiderocol permite que este atravesse a membrana externa, utilizando os transportadores ativos de ferro presentes nesta membrana, de forma a alcançar o periplasma. Esta propriedade permite-lhe uma segunda passagem através da membrana externa, além do transporte passivo pelas porinas, tradicionalmente utilizado pelos β -lactâmicos (Fig. 11). De seguida a molécula dissocia-se do ião ferro, tendo posteriormente a capacidade de se ligar às PBP's. (32)

Esta inovação no mecanismo de entrada na célula, com o antibiótico a passar despercebido junto do sideróforo, torna possível uma maior acumulação do cefiderocol no periplasma, sendo atingidas concentrações mais elevadas do mesmo, em comparação com o uso de cefepima ou ceftazidima, por exemplo. (32)

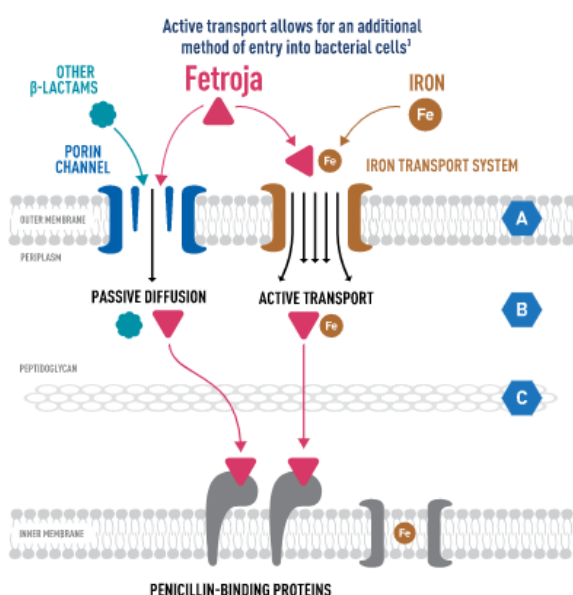


Fig. 11_Entrada do cefiderocol no periplasma

Adaptado de (29) - Disponível em <https://www.fetroja.com/overcoming-carbapenem-resistance>

4.4.2. Bloqueio da Formação da Parede Celular

Após a ligação às PBP's, de forma em tudo semelhante a outras cefalosporinas, é capaz de levar à morte celular, devido a inibição da síntese de peptidoglicano. Estudos mostram que o cefiderocol provou ser um forte inibidor das PBP1, 2 e 3, presentes em diferentes espécies de bactérias, como a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. (32)

O peptidoglicano é um polímero presente na parede da célula bacteriana e que lhe proporciona uma maior estabilidade, uma vez que possui muitas ligações cruzadas na sua estrutura. Em bactérias Gram-positivas esta camada é volumosa, com uma grossura de dezenas de moléculas, enquanto nas Gram-negativas esta é de apenas uma ou duas moléculas. Este polímero é constituído por cadeias de glicano, construídas a partir de dois hidratos de carbono ligados de forma alternada, a N-acetilglucosamina e o ácido N-acetilmurâmico, cadeias estas que são posteriormente ligadas de forma cruzada por pequenas cadeias peptídicas.

O início da formação do peptidoglicano ocorre no interior da célula, no citoplasma, sendo a etapa final a ligação cruzada entre as cadeias de glicano, a transpeptidação, que pelo contrário ocorre já no periplasma. Esta última etapa é onde atuam os antibióticos β -lactâmicos, introduzindo um grupo acilo na enzima transpeptidase através da quebra da ligação CO-N do anel β -lactâmico. Não se pense, no entanto, que este é o único alvo destes fármacos, uma vez que, mesmo sendo um dos mais importantes, existem outras proteínas que são alvos dos mesmos, e que no conjunto se designam PBP's. A transpeptidase referida acima é uma das PBP's existentes, mas existem outras proteínas, envolvidas, por exemplo, na divisão celular ou na estabilidade conformacional da célula, que influenciam também a ação do antibiótico. Note-se que, em comparação com a ceftazidima, o cefiderocol mostrou-se capaz de atingir concentrações inibitórias mais baixas (IC50) em cada uma das PBP's anteriores, o que pressupõe que tenha uma maior afinidade às mesmas, em relação a outras cefalosporinas semelhantes. (32, 35)

5. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Devido ao seu mecanismo de entrada na célula inovador e capacidade de ultrapassar algumas formas de resistência bacteriana, o cefiderocol é uma nova cefalosporina focada especialmente no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes. (31)

Na União Europeia e no Reino Unido, as indicações terapêuticas estabelecidas para o cefiderocol pelas respectivas agências regulamentares, a EMA (European Medicines Agency) e a MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency), são para o tratamento de infecções provocadas por organismos aeróbios Gram-negativos com alternativas terapêuticas limitadas, ocorrentes em adultos, tendo sempre em atenção as regras gerais de utilização racional de agentes antibacterianos. (36)

No caso dos Estados Unidos da América, as indicações terapêuticas estabelecidas para o cefiderocol pelas respectivas agência regulamentar, a FDA (Food and Drugs Administration), são igualmente apenas aplicáveis a adultos com alternativas terapêuticas limitadas, sendo, no entanto, mais pormenorizadas, focando-se no tratamento de infecções do sistema urinário complicadas (cUTI), incluindo pielonefrites derivadas de infecções por bactérias Gram-negativas sensíveis, pneumonias bacterianas nosocomiais e pneumonias associadas a ventilação artificial, tendo sempre em atenção o uso racional de medicamentos antimicrobianos, sendo o uso do cefiderocol restrito a situações em que a infeção é de facto causada por bactérias. (7, 31)

Contudo, no decorrer do conhecimento científico atual, é expectável que este fármaco seja utilizado para outras infeções por estirpes resistentes de forma “off-label”, especialmente devido à sua eficácia conjugada com um bom perfil de segurança e atual baixo potencial de resistência. A realização dos ensaios clínicos APEKS-cUTI, APEKS-NP e CREDIBLE-CR, além da análise de casos e séries de casos, contribui para este otimismo em redor do cefiderocol. No APEKS-NP demonstrou-se que o cefiderocol é comparável em eficácia ao meropenemo no tratamento de pneumonias nosocomiais, enquanto o APEKS-cUTI obteve resultado semelhante ao comparar o cefiderocol com a combinação imipenemo-cilastatina no tratamento de cUTI, além de várias análises de casos apontarem para a utilidade do cefiderocol em infeções por estirpes resistentes de bactérias Gram-negativas. O CREDIBLE-CR, apesar de, no tratamento de várias infeções invasivas por bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenemos, mostrar uma maior taxa de mortalidade geral utilizando o cefiderocol, em comparação com as melhores alternativas terapêuticas atuais (BAT), não encontrou justificação associada e também calculou uma taxa de cura semelhante entre os fármacos. (31, 37)

O cefiderocol exibe também atividade contra *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos (CRE) e *P. aeruginosa* resistente a carbapenemos (CR-PA), sendo que, inclusive, a Sociedade de Doenças Infeciosas da América publicou diretrizes, focadas especialmente em *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, em CRE e CR-PA, recomendando que, em pielonefrites e cUTI por CRE ou CR-PA, se utilize o cefiderocol como tratamento preferencial a par com algumas novas combinações de β -lactâmicos e inibidores de β -lactamases. No entanto, em infecções fora do sistema urinário por CRE ou CR-PA, é recomendado guardar o cefiderocol para situações de resistência às restantes opções terapêuticas. (31)

6. RESISTÊNCIAS POTENCIAIS

Resistência cruzada entre outros antibióticos e o cefiderocol não está ainda descrita de forma concreta, no entanto, nada invalida que estirpes resistentes a antibióticos existentes possam também possuir algum grau de resistência ao cefiderocol. (7)

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem resultar em resistência ao cefiderocol incluem PBP's modificadas, enzimas do tipo β -lactamase com a capacidade de hidrolisar o cefiderocol, mutações que afetam a regulação da captação de ferro bacteriana, mutações em proteínas de transporte sideróforas e expressão excessiva de sideróforos bacterianos nativos. Contudo, a atividade antibacteriana *in vitro* do cefiderocol contra espécies normalmente suscetíveis não é afetado pela maioria das β -lactamases, incluindo metaloenzimas, uma das vantagens deste fármaco. Devido ao modo de entrada na célula mediado, quer por porinas, quer também por sideróforos, a atividade *in vitro* do cefiderocol é igualmente menos afetada pela diminuição da expressão de porinas ou pela resistência mediada por sobre-expressão de proteínas de efluxo comparativamente a muitos outros agentes β -lactâmicos (Fig. 11). Note-se que o cefiderocol tem pouca ou nenhuma atividade contra bactérias Gram-positivas ou anaeróbias devido a resistência intrínseca. (7, 36, 38)

Importa, ainda, salientar que o cefiderocol não provoca a indução da β -lactamase AmpC em *P. aeruginosa*, e que a frequência com que se detetou o desenvolvimento de resistências em bactérias Gram-negativas expostas a 10xCMI de cefiderocol foi muito baixa, o que é positivo. Eventuais aumentos da CMI podem, no entanto, ser associados, quer à presença e aumento de produção de β -lactamases, quer a mutações nas PBP's ou em proteínas reguladoras que afetem a expressão de sideróforos ou bombas de efluxo. (7, 36, 38)

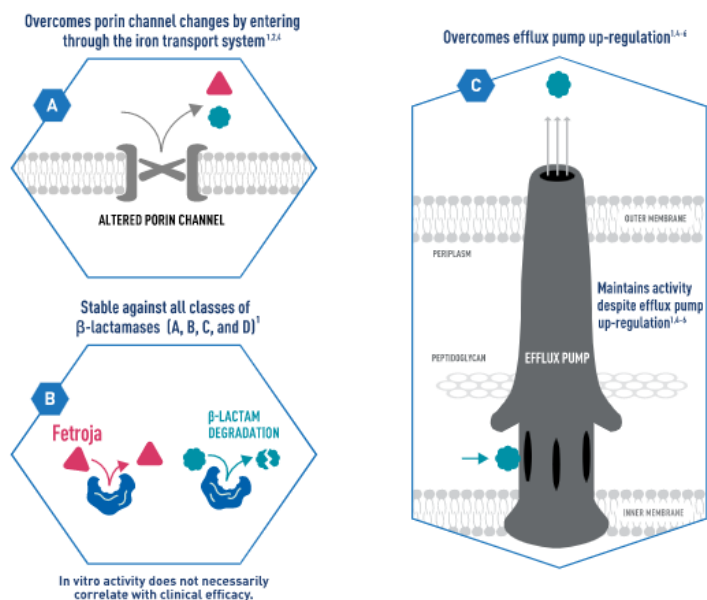


Fig. 12_Mecanismos de resistência ultrapassados pelo cefiderocol

Adaptado de (38) – Disponível em <https://www.fetroja.com/mechanism-of-action>

7. FARMACOCINÉTICA

Foram realizados alguns estudos para avaliar a farmacocinética do cefiderocol, fator de relevância na ação de qualquer antibiótico. A ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) do cefiderocol foram por isso caracterizados. Avaliando a concentração máxima e a curva AUC (área sob a curva), verificaram-se aumento proporcionais à dose administrada. O tempo de meia vida foi estimado entre 1,98 e 2,74h. O cefiderocol não mostrou variabilidade inter-individual elevada. (31)

Foi também comparada a evolução da curva AUC e da clearance (CL) durante 10 dias de tratamento, não sendo observada mudança significativa dos parâmetros. A excreção do cefiderocol ocorre maioritariamente na forma original/inalterada, através da urina. Pode-se concluir que o cefiderocol apresenta uma farmacocinética linear. Considerando o facto da excreção do cefiderocol ser maioritariamente renal, foi ainda avaliada a farmacocinética em doentes insuficientes renais, com gravidade distinta, incluindo hemodialisados, tendo evidenciado que esta insuficiência afeta a curva AUC, a clearance e o tempo de meia vida, não influenciando significativamente a $C_{m\acute{a}x}$. (31)

8. SEGURANÇA

A segurança do cefiderocol foi avaliada em diferentes estudos, desde classificados como estudos de fase I, até estudos mais avançados e com uma maior amostra, nomeadamente fase 2 ou fase 3. (31)

Num dos estudos de fase I, que se desenrolou em indivíduos saudáveis, não foram observados eventos adversos significativos, seja qual fosse o tipo de administração, em dose única ou múltipla. Considerando, no entanto, que o mecanismo de entrada na célula do cefiderocol tem como fator essencial o ferro, foi avaliado o efeito do mesmo na homeostase deste ião, que não mostrou ser afetada de forma substancial pela toma deste fármaco. (31)

No estudo de fase 2 APEKS-cUTI, foi relatado que 41% dos doentes apresentaram eventos adversos, diminuindo para 9% quando apenas considerados os eventos associados ao tratamento farmacológico com cefiderocol. Note-se que a maioria dos eventos foram classificados como ligeiros a moderados na sua gravidade, incluindo, por exemplo, diarreia, náuseas, obstipação, reações no local de administração ou irritações cutâneas. Eventos adversos mais graves foram relatados em 5% dos doentes tratados com cefiderocol. Colites por *Clostridioides difficile* foram detetadas em menos de 1% (1/300) dos doentes com cefiderocol, um valor positivo comparando com o 1% (2/148) em doentes com imipenemo/cilastatina. (31)

No estudo de fase 3 APEKS-NP, 9,5% dos doentes apresentaram eventos adversos associados ao cefiderocol, contra 11,3% dos doentes a realizar meropenemo. No caso de eventos associados mais graves ocorreram em 2% e 3,3%, respetivamente. Noutro estudo, também de fase 3, o CREDIBLE-CR, ocorreram eventos adversos em 91,1% dos doentes tratados com cefiderocol, subindo para 95,9% quando tratados com BAT, sendo os mais comuns a diarreia, parâmetros hepáticos elevados e febre. Note-se que nos eventos adversos hepáticos foi observada uma maior frequência (29,7%) no tratamento com cefiderocol, em relação ao BAT (14,3%). (31)

Analisando as várias conclusões dos estudos mencionados, pode-se, em suma, considerar que, em comparação com outros antibióticos β -lactâmicos utilizados na prática clínica, a segurança e tolerabilidade do cefiderocol aparenta ser semelhante, não havendo indícios de problemas de maior quanto ao seu perfil de reações adversas. No caso do estudo CREDIBLE-CR, deve ser ressaltado o relato de um aumento da mortalidade geral em doentes com bactérias gram-negativas carbapenemo-resistentes tratados com cefiderocol, pelo que a sua utilização nestas situações deve ser feita mediante avaliação clínica individual. (31)

Tenha-se em atenção, contudo, que, tal como outros β -lactâmicos, o cefiderocol apresenta potencial para causar reações de hipersensibilidade, que podem ser muito graves, pelo que deve ser imediatamente interrompida a sua administração se houver suspeita de reação alérgica ao fármaco. A administração de doses superiores ao recomendado é também fator de risco para o aparecimento de reações adversas por parte do sistema nervoso central, perigo inerente às cefalosporinas em geral, tal como o aumento do risco de contração de infeções por bactérias resistentes e de diarreia por *C. difficile*. (31)

9. CONCLUSÃO

As infeções bacterianas causadas por estirpes resistentes, em maior ou menor grau, a antibióticos, são uma das maiores, senão a maior, ameaça à saúde pública mundial deste século, e exigem urgentemente uma ação forte e consertada dos responsáveis mundiais para, no mínimo, abrandar a escalada na prevalência de estirpes resistentes.

Esta ação deve incluir a consciencialização de toda a sociedade civil para o problema da perda de eficácia dos antibióticos e da necessidade imperiosa de usar racionalmente todos os antibióticos existentes. O combate à contaminação da água e dos solos, quer com resíduos de fármacos, especialmente antibióticos, quer com excreções humanas e animais não tratadas devidamente, é também crucial para a mitigação do desenvolvimento e disseminação de resistências.

No entanto, o uso racional de antibióticos e a diminuição da contaminação ambiental não são, nem de longe, suficientes para uma resposta eficaz a este problema, uma vez que as estirpes resistentes já estão instaladas e disseminadas em níveis elevados um pouco por todo o mundo. A investigação e desenvolvimento de novos antibióticos é, por isso, crítica para permitir que a medicina continue a ser capaz de tratar as infeções comuns do quotidiano e possa realizar cirurgias e partos sem o risco iminente de infeção grave.

O cefiderocol, não sendo nenhuma “solução milagrosa”, mostra-se muito útil no tratamento de algumas infeções por bactérias gram-negativas resistentes, que já apresentam falta de alternativas terapêuticas, como por exemplo infeções complicadas do sistema urinário, e constitui por isso um ótimo avanço na área da antibioterapia. Contudo, apesar do seu mecanismo de ação inovador, continua a ser uma cefalosporina, e mesmo tendo ultrapassado alguns dos mecanismos usuais de resistência bacteriana, mantém-se sujeito ao desenvolvimento futuro de resistências comuns com esta classe farmacológica, que podem afetar a sua eficácia.

Concluindo, o cefiderocol é um excelente primeiro passo na direção da diversificação de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infecções por bactérias resistentes, mas, sendo realista, não vai resolver significativamente o problema em causa, sendo por isso necessário continuar a encorajar e apoiar o desenvolvimento de novos e mais eficazes antibióticos, tendo em atenção que, mesmo que surjam soluções altamente inovadoras, nunca deve ser descurado o uso racional e a não contaminação ambiental, de forma a não se cometerem no futuro os erros do passado, porque as bactérias nunca deixarão de evoluir contra a humanidade.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parsels, K. A., Mastro, K. A., Steele, J. M., Thomas, S. J., & Kufel, W. D. (2021). Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(6), 1379–1391. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab015> (Consultado em 20 de junho de 2022)
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9) (Consultado em 20 de junho de 2022)
3. Larsson, D.G.J., Flach, CF. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 20, 257–269 <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x> (Consultado em 20 de junho de 2022)
4. Rye, C., Wise, R., Vladimir, Vladimir , DeSaix, J., Choi, J., & Avissar, Y. A. (2016). *Biology*. OpenStax. <https://openstax.org/books/biology/pages/1-introduction> (Consultado em 20 de junho de 2022)
5. Mostowy, R., Smug, B., Koszucki, J., Szczepaniak, K., Pikulska, D., & Kopera, K. (2020). Evolutionary Purpose Of Bacterial Sex. *Microbial Genomics Mostowy Lab*. <https://mostowylab.com/news/bacterial-hgt-rate> (Consultado em 20 de junho de 2022)
6. Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300–305. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15 (Consultado em 20 de junho de 2022)
7. Shionogi Inc. . (2019). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209445s000lbl.pdf (Consultado em 20 de junho de 2022)
8. Parker, N., Schneegurt, M., Thi Tu, A.-H., Lister, P., & M. Forster, B. (2016). *Microbiology*. OpenStax. <https://openstax.org/books/microbiology/pages/1-introduction> (Consultado em 20 de junho de 2022)
9. MacLaren, G., & Spelman, D. (2021). Polymyxins: An overview. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview> (Consultado em 20 de junho de 2022)

- 10.** UNDERSTAND – ANTIBIOTIC RESISTANCE Resistance mechanisms. ReAct Toolbox. <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/> (consultado em 20 de junho de 2022)
- 11.** Connell, S. R., Tracz, D. M., Nierhaus, K. H., & Taylor, D. E. (2003). Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(12), 3675–3681. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.12.3675-3681.2003> (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 12.** U.S. Department of Health & Human Services. (2021). Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR). CDC Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 13.** WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 14.** Sheu C-C, Chang Y-T, Lin S-Y, Chen Y-H and Hsueh P-R (2019) Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Front. Microbiol.* 10:80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080 (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 15.** Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017(WHO/EMP/IAU/2017.12). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 16.** A Kanafani, Z., & S Kanj, S. (2021). Acinetobacter infection: Treatment and prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention> (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 17.** J Sexton, D., & S Kanj, S. (2021). Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection> (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 18.** Sheu C-C, Chang Y-T, Lin S-Y, Chen Y-H and Hsueh P-R (2019) Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options

- . Front. Microbiol. 10:80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080 (consultado em 20 de junho de 2022)
19. Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, 7, 212527. <https://doi.org/10.7573/dic.212527> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 20. Sheu, C. C., Chang, Y. T., Lin, S. Y., Chen, Y. H., & Hsueh, P. R. (2019). Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers in microbiology*, 10, 80. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 21. Bui, T., & Preuss, C. V. (2022). Cephalosporins. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 22. Seladi-Schulman, J. (2019). Cephalosporins: A Guide. healthline. <https://www.healthline.com/health/cephalosporins> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 23. Yuson CL, Katelaris CH, Smith WB. (2018). 'Cephalosporin allergy' label is misleading. *Aust Prescr*; 41:37-41. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.008> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 24. Peterson, J. W. (1996). Bacterial Pathogenesis. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston. (Consultado em 20 de junho de 2022)
 25. Bullitt, E. (n.d.). Esther Bullitt, Ph.D. Associate Professor of Physiology & Biophysics. BU Physiology & Biophysics. <https://www.bumc.bu.edu/phys-biophys/profile/esther-bullitt/> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 26. Barbieri, J. T. (2009). *Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00225-X> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 27. Ahmed, E. and Holmström, S.J.M. (2014), Siderophores in environmental research. *Microbial Biotechnology*, 7: 196-208. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12117> (Consultado em 20 de junho de 2022)
 28. Justin J Choi & Matthew W. McCarthy (2018) Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27:2, 193-197, DOI: 10.1080/13543784.2018.1426745 (Consultado em 20 de junho de 2022)

29. Fetroja—the world’s only siderophore cephalosporin—uses iron to actively enter bacterial cells, along with passive porin entry. (2022). Fetroja® (cefiderocol) | Official HCP Site. <https://www.fetroja.com/overcoming-carbapenem-resistance> (Consultado em 20 de junho de 2022)
30. Takafumi Sato, Kenji Yamawaki, (2019). Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue Supplement_7, Pages S538–S543, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz826> (Consultado em 20 de junho de 2022)
31. Parsels, K. A., Mastro, K. A., Steele, J. M., Thomas, S. J., & Kufel, W. D. (2021). Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(6), 1379–1391. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab015> (Consultado em 20 de junho de 2022)
32. Abdul-Mutakabbir, J.C., Alosaimy, S., Morrisette, T., Kebriaei, R. and Rybak, M.J. (2020), Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pharmacotherapy*, 40: 1228-1247. <https://doi.org/10.1002/phar.2476> (Consultado em 20 de junho de 2022)
33. Zhanel, G.G., Golden, A.R., Zelenitsky, S. et al. (2019). Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 79, 271–289 <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2> (Consultado em 20 de junho de 2022)
34. Sato, Takafumi & Yamawaki, Kenji. (2019). Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 69. S538-S543. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz826>. (Consultado em 20 de junho de 2022)
35. Hilal-Dandan R, & Brunton L.L.(Eds.), (2016). *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 2e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1810§ionid=123789184> (Consultado em 20 de junho de 2022)
36. Shionogi B.V. (2020). RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Fetroja 1 g pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 20 de junho de 2022)

- 37.** Portsmouth, S., van Veenhuizen, D., Echols, R., Machida, M., Ferreira, J., Ariyasu, M., Tenke, P., & Nagata, T. D. (2018). Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(12), 1319–1328. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30554-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30554-1) (Consultado em 20 de junho de 2022)
- 38.** Fetroja overcomes 3 major mechanisms of carbapenem resistance. (2022). Fetroja® (cefiderocol) | Official HCP Site. <https://www.fetroja.com/mechanism-of-action> (Consultado em 20 de junho de 2022)