



Ana Rita Fernandes Pinheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Carbapenemos: Situação em Portugal” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Marta Diogo, da Dra. Sara Mendes 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 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Fernandes Pinheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Carbapenemos: Situação em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.<sup>a</sup> Marta Diogo, da Dr.<sup>a</sup> Sara Mendes 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 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Declaração de Auditoria**

Eu, Ana Rita Fernandes Pinheiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013155168, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resistência aos Carbapenemos: Situação em Portugal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2018.

Ana Rita Fernandes Pinheiro

(Ana Rita Fernandes Pinheiro)

## **Agradecimentos**

Aos pais e irmã por tudo o que me proporcionaram nestes cinco anos.

Aos padrinhos, tios, primos e às avós por todo o apoio e força ao longo meu percurso.

Aos avós por estarem sempre comigo, mesmo que em espírito, em especial a um que ficou a meses de me ver terminar esta etapa. Ficarão para sempre as suas palavras: “tenho uma neta que vai ser Doutora da Farmácia”.

Aos amigos de sempre por desculparem as ausências e aos amigos que vão ficar para sempre por me permitirem acompanhá-los neste percurso.

A Coimbra por me ter acolhido nos seus braços e por me fazer chorar a sua saudade.

A toda a equipa da Farmácia da Liga de Gaia e do Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho pela oportunidade que me deram, pelo caloroso acolhimento e por toda a aprendizagem adquirida.

À Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva pela incansável ajuda e disponibilidade prestada na realização desta monografia.

A todo o corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os valores transmitidos ao longo destes cinco anos.

## Índice

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

<b>Índice de Abreviaturas e Siglas</b> .....	7
<b>Resumo</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	8
<b>Introdução</b> .....	9
<b>Farmácia Comunitária</b> .....	10
<b>Análise SWOT</b> .....	12
• <b>Pontes Fortes</b> .....	12
○ Integração/Acolhimento .....	12
○ Capacidade de comunicação.....	12
• <b>Pontos Fracos</b> .....	13
○ Nomes comerciais .....	13
○ Conhecimentos de cosmética.....	13
○ Aconselhamento de produtos de veterinária .....	13
• <b>Oportunidades</b> .....	14
○ Formações .....	14
○ Tecnologia.....	14
○ Preparação de manipulados .....	14
○ Diversidade de funções.....	14
• <b>Ameaças</b> .....	15
○ Frequência.....	15
○ Tecnologia.....	15
○ Aconselhamento cosmético .....	15
<b>Casos práticos</b> .....	16
<b>Conclusão</b> .....	17
<b>Bibliografia</b> .....	17
<b>Anexos</b> .....	18

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

<b>Índice de Abreviaturas e Siglas</b> .....	21
<b>Resumo</b> .....	23
<b>Abstract</b> .....	23
<b>Introdução</b> .....	24
<b>Farmácia Hospitalar</b> .....	25
<b>Análise SWOT</b> .....	28

• <b>Pontos Fortes</b> .....	28
○ Conhecimento de todos os setores .....	28
○ Integração/acolhimento .....	28
○ Elaboração de lista de medicação com regime especial de comparticipação .....	29
• <b>Pontos Fracos</b> .....	29
○ Falta de autonomia.....	29
• <b>Oportunidades</b> .....	29
○ Formações .....	29
○ Tecnologia.....	30
○ Preparação de bolsa parentérica .....	30
• <b>Ameaças</b> .....	30
○ Frequência do estágio .....	30
○ Falta de conhecimentos .....	30
<b>Conclusão</b> .....	31
<b>Bibliografia</b> .....	31
<b>Anexos</b> .....	32

## **Monografia - "Resistência aos Carbapenemos: Situação em Portugal"**

<b>Índice de Abreviaturas e Siglas</b> .....	36
<b>Resumo</b> .....	37
<b>Abstract</b> .....	38
<b>Introdução</b> .....	39
<b>Carbapenemos: Espectro bacteriano, tipos e mecanismo de ação</b> .....	40
<b>Mecanismos de Resistência aos Antibióticos (carbapenemos)</b> .....	41
<b>Classificação das <math>\beta</math>-lactamases</b> .....	42
<b>Resistência aos carbapenemos – epidemiologia mundial</b> .....	44
<b>Resistência aos carbapenemos – epidemiologia em Portugal</b> .....	45
<b><i>Acinetobacter spp.</i></b> .....	46
<b><i>P. aeruginosa</i></b> .....	47
<b><i>K. pneumoniae</i></b> .....	49
<b>Resistência aos carbapenemos: Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho</b> ...	51
<b>Relação entre consumo e resistência de antibióticos na Europa e em Portugal</b> ..	52
<b>Conclusão</b> .....	54
<b>Bibliografia</b> .....	56

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM** **FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**Farmácia da Liga – Gaia**

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Diogo

## **Índice de Abreviaturas e Siglas**

- APCER: Associação Portuguesa de Certificação
- DCI: Denominação Comum Internacional
- SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## **Resumo**

A farmácia comunitária é, hoje em dia, um local de eleição pelo público para a prestação de serviços de saúde.

Como término do curso superior realiza-se o estágio em farmácia comunitária, onde o fiz na Farmácia da Liga em Gaia, durante quatro meses. Tive a oportunidade de realizar diferentes tarefas, como entrada e receção de encomendas e o atendimento ao público. As maiores dificuldades focaram-se sobretudo no aconselhamento cosmético. Tive ainda a oportunidade de assistir a várias formações que ajudaram no meu desempenho.

Todas estas aprendizagens são essenciais para que nós, alunos do último ano de Ciências Farmacêuticas, tenhamos perceção daquilo que é o mercado de trabalho a nível da farmácia comunitária.

## **Abstract**

*Nowadays, the pharmacy is a place of choice for the provision of health services by the public.*

*At the end of the course, the internship takes place in a community pharmacy, which I did it at Liga's Pharmacy in Gaia for four months. I had the opportunity to exercise different tasks, such as entry and receipt of orders, as well as the service to the public. The greatest difficulties were focused on cosmetic advice. I had the opportunity to attend training that helped my performance.*

*All these lessons are essential so that we, graduates of Pharmaceutical Sciences, can understand the pharmacy job market.*

## Introdução

A farmácia comunitária é dos locais de prestação de cuidados de saúde mais conceituados na população. Sem dúvida que muitos doentes se dirigem à farmácia para esclarecimento de dúvidas em relação à medicação prescrita, confiando no seu farmacêutico, como se do seu médico se tratasse. É realmente gratificante para o profissional farmacêutico uma vez que sente o seu trabalho reconhecido e glorificado.

Na farmácia comunitária o profissional de saúde tem não só de ceder a medicação pretendida, seja ela crónica ou um produto de cosmética, como também tem a obrigação de os ceder com rigor, audácia e a certeza de que tudo fez para que a adesão à terapêutica seja a melhor por parte do doente. Para que tudo funcione da melhor forma, os farmacêuticos necessitam de uma formação adequada e de garantir aprendizagem constante para que, no final, o maior beneficiário seja o cliente. Daí que, para além da realização do curso superior em Ciências Farmacêuticas, que engloba provas teóricas e práticas em diversas áreas e especialidades, o estágio curricular em farmácia comunitária é essencial para, em primeiro lugar, pôr os conhecimentos em prática e, em segunda instância, ter a perceção do que é o mercado de trabalho e o serviço farmacêutico.

O relatório abaixo descrito tem como objetivo ser uma súmula do meu estágio em farmácia comunitária. Após apresentar a farmácia onde o realizei, faço uma análise *SWOT* ao meu estágio. Esta contempla os pontos fortes (*strenghts*), pontos fracos (*weaknesses*), oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*) que encontrei ao longo deste período.

## Farmácia Comunitária

Iniciei o meu estágio curricular em farmácia comunitária no dia 8 de janeiro de 2018, na Farmácia da Liga – Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia, terminando-o a 30 de abril de 2018. Situada no centro de Gaia, esta farmácia presta serviços desde os mais básicos, como a medição de parâmetros bioquímicos e sinais vitais, até aos serviços



**Figura 1** - Fachada da Farmácia da Liga  
Figura retirada de: *Medical Design*®

mais elaborados como a preparação de medicamentos manipulados. Uma das mais valias desta farmácia é, sem dúvida, a diversificação dos produtos medicamentosos existentes no mercado. Esta farmácia é caracterizada pela sua grande dimensão e pelo elevado número de clientes diários, o que glorificou e proporcionou mais oportunidades de aprendizagem durante o estágio aqui decorrido. O tipo de clientes é diversificado, sendo esta frequentada por jovens, adultos e idosos locais, mas também por turistas, dada a proximidade de vários hotéis e da estação ferroviária. O seu horário (das oito horas às vinte e quatro horas nos dias úteis; nove horas às vinte horas ao sábado) é também uma vantagem para todas as faixas etárias.



**Figura 2** - Interior da Farmácia da Liga  
Figura retirada de: *Medical Design*®

A farmácia é composta pelo local de atendimento ao público, dividido em quinze balcões, gabinetes de medição dos parâmetros bioquímicos e de consultas nutricionais, local de receção e entrada de encomendas, gabinete da

direção técnica, laboratório, armazém, zona de deslizantes, auditório, zona de refeições e instalações sanitárias. De referir ainda um local inovador, e de agrado dos clientes, que é o *FarmaDrive*. Devido à zona de estacionamento em redor da farmácia ser taxada, o *FarmaDrive* colmatou este entrave, sendo os clientes atendidos através de um postigo, sem saírem dos seus veículos. Dispõe ainda de outros serviços como o *Pick-up* e as entregas ao domicílio. O primeiro consta de um serviço telefónico, *site* ou *App WhatsApp* onde os clientes solicitam a medicação e assim que o pedido esteja finalizado, são notificados para o levantamento na farmácia, com prioridade no atendimento.

A Farmácia da Liga, no que diz respeito ao armazenamento e dispensa de medicação tem um sistema robotizado desde 2012. É, sem dúvida, uma mais valia tanto para a redução do tempo de espera na cedência dos medicamentos, como para a adoção às novas tecnologias. Esta obteve certificação em 2010 do seu Sistema de Gestão de Qualidade pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER), que atingiu todas as áreas da farmácia, refletindo assim a contínua procura da qualidade para a satisfação dos clientes.

O local do meu estágio rege-se por uma filosofia chamada *Kaisen*. Esta é caracterizada pela expressão “hoje melhor do que ontem, amanhã melhor do que hoje” e visa o máximo comprometimento de todas as pessoas que pertencem a uma empresa, o que faz com que a produtividade e rentabilidade do trabalho aumente.

A equipa da farmácia é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de farmácia e auxiliares, sob direção da Dr.<sup>a</sup> Ana Rita Miranda de Sá Pereira.

## Análise SWOT

A análise SWOT ao meu estágio compreende, como já referi, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças. Começarei por apresentar uma tabela onde agrupo todos estes pontos e, em seguida, descrevê-los-ei detalhadamente.

**Tabela I** - Tabela de Análise SWOT

<b>Pontos fortes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Integração/acolhimento</li><li>• Capacidade de comunicação</li></ul>	<b>Pontos fracos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nomes comerciais</li><li>• Conhecimentos de cosmética</li><li>• Aconselhamento de produtos veterinários</li></ul>
<b>Oportunidades</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formações</li><li>• Tecnologia</li><li>• Preparação de manipulados</li><li>• Diversidade de funções</li></ul>	<b>Ameaças</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Frequência</li><li>• Tecnologia</li><li>• Aconselhamento cosmético</li></ul>

### • Pontes Fortes

- Integração/Acolhimento

A equipa desta farmácia é composta por bastantes elementos e, assim sendo, poderia sentir maiores dificuldades em integrá-la. No entanto, todos me receberam bem e rapidamente me senti integrada, facilitando o meu desenvolvimento e desempenho enquanto estagiária.

- Capacidade de comunicação

Antes de iniciar o estágio em farmácia comunitária sentia que a minha maior dificuldade seria na comunicação com os utentes. Contudo, após ter passado para o atendimento ao balcão, e contactar com os vários tipos de clientes, consegui criar um método de comunicar e ao fim destes meses aprendi a “arte” da comunicação. Com certeza

que precisaria de mais tempo para que a minha comunicação fosse ainda melhor e mais compreensiva por parte dos clientes.

- **Pontos Fracos**

- Nomes comerciais

Ao longo de todo o percurso universitário, raras foram as vezes em que tive contacto com os nomes comerciais dos medicamentos pois referíamos-nos à medicação sobretudo pela Denominação Comum Internacional (DCI). Apesar da maioria do receituário ser eletrónico e prescrito por DCI, ainda tive contacto com receitas manuais, as quais vinham prescritas pelo nome comercial. Para além disto, a maioria dos clientes, por facilidade linguística, não requisitavam os medicamentos por DCI, requisitando-os, muitas vezes, pela cor ou formato da embalagem, dificultando o atendimento.

- Conhecimentos de cosmética

Existe uma imensa diversidade de produtos de dermofarmácia e cosmética no mercado farmacêutico e, na farmácia onde realizei o estágio, esta secção é um ponto muito forte. Sendo os conhecimentos nestas áreas, durante o percurso académico, mais básicos, o meu aconselhamento neste tipo de produtos foi um dos pontos fracos. Uma das falhas que considero no meu curso superior é a falta de conteúdos sobre este tema, uma vez que a cosmética, numa farmácia, é dos pontos cruciais no aconselhamento.

- Aconselhamento de produtos de veterinária

Como referi anteriormente, o farmacêutico é, muitas vezes, o primeiro contacto que o doente estabelece para resolver uma determinada situação, nomeadamente problemas relacionados com os seus animais domésticos. Esta farmácia tem um leque considerável de produtos de uso veterinário. No entanto, o meu conhecimento sobre estes produtos não era o mais adequado, devido à falta de casos práticos durante o curso, pelo que senti bastantes dificuldades para realizar o melhor aconselhamento.

- **Oportunidades**

- Formações

Neste estágio tive a oportunidade de assistir a formações, quer internas quer externas. Todas elas foram da maior importância para o meu conhecimento científico assim como para melhorar o meu atendimento ao público. Para além de realizarem apresentações dos produtos, os formadores elucidavam, por exemplo, acerca das várias moléculas que compunham os mesmos, o que foi essencial para relembrar conhecimentos e para que conseguisse colmatar falhas sobretudo a nível dos produtos de dermofarmácia e cosmética e veterinários.

Em anexo seguem alguns certificados de formações assistidas (Anexo I e II).

- Tecnologia

Como já referi anteriormente, a farmácia tem um sistema robotizado para o armazenamento e dispensa de medicação. Com este sistema tive a oportunidade de contactar com novas tecnologias e usufruir dos seus serviços. Para além disso, o tempo de espera na cedência da medicação também era diminuída e, dessa forma, toda a atenção era focada no cliente.

- Preparação de manipulados

A preparação de manipulados foi das tarefas que mais me realizou enquanto estagiária de Ciências Farmacêuticas. Nesta farmácia realizam-se vários manipulados, segundo as Boas Práticas de Preparação de Manipulados, e, como tal, tive a oportunidade de elaborar uma Pomada de Enxofre a 8%. Procedi ao registo de todos os dados numa ficha própria de preparação, elaborei o produto, passando por todas as etapas necessárias para que o medicamento chegue ao cliente nas condições ideais.

Em anexo segue o protocolo de preparação do manipulado realizado (Anexo III).

- Diversidade de funções

Como já referi, esta farmácia é de grandes dimensões e desempenha vários serviços farmacêuticos. Tudo isto foi uma vantagem para que eu experienciasse a grande diversidade de tarefas que uma equipa de farmácia se propõe a desempenhar: desde o acondicionamento

da medicação, à receção e entrada de encomendas, preparação de manipulados, realização de testes de parâmetros bioquímicos até ao objetivo final que era o atendimento ao público.

- **Ameaças**

- Frequência

O meu estágio curricular é dividido entre farmácia comunitária e farmácia hospitalar. O primeiro é assim, obrigatoriamente, realizado em cerca de quatro meses. Foi suficiente para aprender e realizar todos os serviços, técnicas e métodos propostos, mas considero que com mais horas de estágio teria alicerçado melhor o que é trabalhar em farmácia comunitária e usufruído mais dos conhecimentos apreendidos, nomeadamente o contacto com medicamentos não sujeitos a receita médica e o aperfeiçoamento de técnicas de comunicação com o público.

- Tecnologia

Parecerá um contrassenso colocar a tecnologia como oportunidade e ameaça simultaneamente, contudo apesar das novas tecnologias poderem dar oportunidades únicas de aprendizagem, particularizando o robô, este faz com que não tenha o contacto direto com a medicação e isso poder-se-á refletir no futuro. Ou seja, poderei trabalhar num espaço onde a arrumação e a dispensa dos medicamentos não sejam robotizadas e daí resultarem eventuais erros na dispensa dos mesmos.

- Aconselhamento cosmético

Sendo um dos meus pontos fracos o conhecimento a nível cosmético, não tendo bases sólidas, o aconselhamento ao público a este nível ficava aquém do esperado. Apesar de ter estudado algumas marcas de cosmética durante o meu estágio, um conhecimento mais profundo a este nível durante o curso universitário teria, com toda a certeza, ajudado a ultrapassar esta dificuldade.



## Casos práticos

### • **Caso prático 1**

Utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia, em fevereiro, com queixas de “espirros constantes e com dor forte de cabeça”.

Comecei por perguntar a presença de outra sintomatologia e há quanto tempo se manifestavam: se tinha rinorreia ou olhos lacrimejantes, ao qual o utente respondeu afirmativamente e que se encontrava com estes sintomas há dois dias. Questionei ainda, se se encontrava em estado febril, ao qual respondeu que não. O doente estaria assim com sintomas de coriza. Aconselhei a toma de dois comprimidos de Cêgripe® de oito em oito horas durante três a cinco dias, um medicamento não sujeito a receita médica que é composto por 1 mg de paracetamol (analgésico) para o alívio das dores de cabeça e 500 mg de clorofenamina (anti-histamínico) para diminuir o corrimento nasal, os espirros e o lacrimejo. No final, comentei com o doente que se ao fim de cinco dias não verificasse melhorias deveria dirigir-se ao médico.

### • **Caso prático 2**

Utente do sexo feminino com cerca de 45 anos dirige-se à farmácia com uma receita prescrita de meias de compressão.

Em primeiro lugar perguntei se as meias eram para a senhora, ao que me respondeu afirmativamente. Interpretei a receita para saber qual era a marca, a cor e o tamanho da meia, para saber quais as medidas a tirar à perna da senhora, preferencialmente durante a manhã (que era o caso) pois é a altura do dia em que o nosso corpo apresenta menos edema, permitindo obter as “medidas reais”. Em seguida, referi que estas meias seriam fabricadas por medida e, portanto, não teria o produto para lhe entregar na hora, situação que a senhora compreendeu muito bem. A marca de meias de compressão prescrita foi Mediven®, de cor bege e AD, ou seja, até ao joelho. Assim as medidas necessárias foram o perímetro do tornozelo, da base da perna e a altura da base do calcanhar ao joelho. Depois destas medições procedi à encomenda, via *e-mail*, avisando a cliente que seria contactada assim que o produto estivesse na farmácia.

## **Conclusão**

O estágio curricular em farmácia comunitária visa dotar e capacitar o estudante de Ciências Farmacêuticas no atendimento ao público para que a saída para o mercado de trabalho seja a mais proveitosa. Visa ainda aumentar conhecimentos relativos à medicação e de todos os produtos de saúde para que o público seja o beneficiário dos nossos serviços.

A farmácia é, portanto, um local de eleição para o consumidor. É um local de confiança e, muitas vezes, de primeira escolha aquando de alguma dúvida. É, assim, necessário que o farmacêutico tenha consciência da relevância e responsabilidade da profissão que desempenha e do papel que pode ter na vida de um utente.

Com este estágio, face a todas as oportunidades proporcionadas, nas várias vertentes da farmácia, considero que estas auxiliaram e se complementaram para que o atendimento ao público, que é o culminar de ensino, fosse o mais rigoroso possível.

## **Bibliografia**

FARMÁCIA DA LIGA - [Acedido a 16 abr. 2018]. Disponível em <https://farmaciadaliga.pt/pickup/farmacia/>

MEDICAL DESIGN® - [Acedido a 18 abr. 2018]. Disponível em <http://www.medicaldesign.pt/pt/farmacias/projectos-nacionais/farm%C3%A1cia-da-liga/>

## Anexos

### Anexo I



**Figura 3** - Certificado: formação Medela

## Diploma Formação Halibut®

Serve o presente o diploma para declarar que Ilda Rita Fernandes Pinheiro, esteve presente na formação **Gama Halibut – Cuidado da pele do recém nascido e criança**, com duração de 1 hora, no dia 9 / 04 / 18.

Esta é uma atividade creditada pela ordem dos farmacêuticos **0,075 CDP**.

**HALIBUT®**

**HALIBUT®**  
D E R M A



Figura 4 - Certificado: Formação Halibut®

# Anexo III

**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados** Página 1 de 3

**Medicamento:** Pomada de Enxofre a 8%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém: \_\_\_\_\_ g (ml) de: \_\_\_\_\_

Forma farmacéutica: Pomada Data de preparação: 09-02-2018

Número do lote: 014/18 Quantidade a preparar: 200g

Matéria-prima	Lote n.º	Origem	Farmacopéia	Quantidade para 100 g (ou ml) de unidades	Quantidade calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Enxofre	161975-N-1	acofarma	F.P.VIII	8 g	16g	16g		
Vaselina Branca	L17020183	Fagron	F.P.VIII	q. b. p. 100G	184g	184g		

**Preparação:** Rubrica do Operador:

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar
2. Pulverizar o enxofre precipitado e pesar.
3. Pesar a vaselina branca directamente para o recipiente do agitador mecânico.
4. Levar ao agitador mecânico durante 5 min a 1500rpm
5. \_\_\_\_\_
6. Condicionar devidamente
7. Rotular.
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_

**Embalagem e equipamento**

Tipo de embalagem: Toplic 200 Capacidade do recipiente: 250ml

Equipamento utilizado		
* BL.01		
**AG.01		

IMP.10.3 Rubrica do Director Técnico Data

**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados** Página 2 de 3

**Prazo de utilização e Condições de conservação**

**Condições de conservação:**

Conservar em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz solar directa.

Operador: \_\_\_\_\_

**Prazo de utilização:**

30 dias

Operador: \_\_\_\_\_

**Verificação:**

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. Características organolépticas			
1.1. Cor	amarelo		
1.2. Aspecto	homogeneo		
2. Quantidade			
	200g(+5%)		

Aprovado  Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Nome, morada e telefone do doente**

André Couto (915580103)

**Nome do prescriptor**

\_\_\_\_\_

**Anotações**

\_\_\_\_\_

IMP.10.2 Rubrica do Director Técnico Data

**Cálculo do preço de venda**

Matérias-Primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (N/IVA)		Quantidade a usar	Factor Multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	Quantidade adquirida (g, mL)	Preço de aquisição (N/IVA)	quantidade unitária	preço				
enxofre			1g	0,024760 €	16,000 g	2,20	0,8716 €	
vaselina branca			1g	0,008170 €	184,000 g	2,20	3,972 €	
<b>Subtotal A</b>							=	4,84 €

**HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:**

Forma Farmacéutica	Quantidade	F(€)	Factor Multiplicativo	Valor	
Valor referente à quantidade base	100	4,98	3	14,94 €	
Valor adicional	100	4,98	0,01	4,98 €	
<b>Subtotal B</b>				=	19,92 €

**MATERIAL DE EMBALAGEM:**

Material de embalagem	Preço de aquisição (N/IVA)	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor	
Toplic 200	3,110 €	1	1,2	2,188 €	
Helice	0,32 €	1	1,2	0,38 €	
<b>Subtotal C</b>				=	2,54 €

**PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:**

(A + B + C) x 1,1 = 34,63588 €

+ IVA (6%) = 2,07813504 €

**D** = 36,71374304 €

**DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:**

Dispositivo	Preço Unitário	Quantidade	Valor	
<b>E</b>			=	- €
<b>F</b>			=	- €
<b>G</b>			=	- €
<b>Preço final</b>			=	36,71 €

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

IMP.10.3 Rubrica do Director Técnico Data

**farmácia da liga**

Dir. Téc.: Dra. Ana Rita Sá Pereira R. Marquês Sá da Bandeira,344  
4400-217 Vila Nova de Gaia Tel..223771010

**Utente:** \_\_\_\_\_ **Médico:** \_\_\_\_\_

**Pomada de Enxofre a 8%**

200g

Manter fora do alcance das crianças

Lote: 014/18 PVP: 36,71€

Data de preparação: 09-02-2018 Validade: 30 dias

**USO EXTERNO**

**Figura 6 - Rótulo do Produto**

**Figura 5 - Ficha de Preparação de Medicamento Manipulado**

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM** **FARMÁCIA HOSPITALAR**

**Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho**

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Sara Mendes

## **Índice de Abreviaturas e Siglas**

- CAUL: Certificado de Autorização de Lote
- CHVNGE: Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- DGS: Direção Geral da Saúde
- SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*
- UCICT: Unidade de Cuidados Intermédios Cardiorácicos
- VIH/SIDA: Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

## **Resumo**

O farmacêutico pode ingressar num serviço farmacêutico hospitalar desempenhando várias tarefas de elevada responsabilidade.

Optei por integrar no meu plano de estágio, um período em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar de Vila de Nova de Gaia/Espinho, durante dois meses. Este serviço farmacêutico é constituído por inúmeros setores, desde a validação da prescrição médica, à integração em equipas de ensaios clínicos ou à manipulação de fármacos citotóxicos e bolsas de nutrição parentéricas.

Durante o período de estágio possibilitaram-me a integração nas equipas de todos os setores do serviço farmacêutico, sendo que na sua maioria apenas realizei aprendizagem observacional e não prática.

Este estágio permitiu ter conhecimento de outras vertentes da profissão farmacêutica.

## **Abstract**

*Pharmacists can join a hospital pharmacy where they have several high responsibility tasks.*

*I decided to integrate hospital pharmacy in my internship at the Hospital Centre of Vila Nova de Gaia/Espinho for two months. This pharmaceutical service has numerous sectors, from the validation of medical prescriptions to the integration of clinical trials teams or manipulation of cytotoxic drugs and parenteral nutrition bags.*

*During the internship I went through all sectors, but I only had observational and non-practical learning in most of these.*

*This internship was very important to gain knowledge of other aspects of the pharmaceutical profession.*



## Introdução

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde especialista em medicamentos e dispositivos médicos, tem vários ramos profissionais que pode integrar sejam eles farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, análises clínicas, assuntos regulamentares, distribuição grossista, entre outros. Um dos ramos que é da maior importância e que valoriza a profissão farmacêutica é a farmácia hospitalar. Aqui o farmacêutico é responsável pela medicação que chega até ao doente.

Escolhi realizar parte do meu estágio curricular em farmácia hospitalar pois sempre tive curiosidade em descobrir o funcionamento do serviço farmacêutico hospitalar, quais seriam as atividades exercidas pelos farmacêuticos e qual era a interação com a equipa clínica.

Hoje em dia, de acordo com o Decreto-Lei n.º 109/2017, de 30 de agosto, o farmacêutico hospitalar é integrado na carreira especial farmacêutica que “reflete a diferenciação e qualificação profissionais inerentes ao exercício do ato farmacêutico”. Esta carreira divide-se em três categorias: farmacêutico assistente, farmacêutico assessor e farmacêutico assessor sénior (Diário da República, 2017).

O relatório abaixo descrito tem como objetivo ser uma súmula do meu estágio em farmácia hospitalar, onde começo por apresentar o hospital onde o realizei e em seguida faço uma análise *SWOT* ao meu estágio. Esta contempla uma análise de pontos fortes (*strengths*), pontos fracos (*weaknesses*), oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*) que encontrei ao longo deste período.

## Farmácia Hospitalar

Iniciei o meu estágio em Farmácia Hospitalar no dia 2 de maio de 2018 no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNGE) e terminei-o a 29 de junho de 2018. Este centro hospitalar é dividido em três unidades: as Unidades I e II que estão localizadas em Gaia e a Unidade III que se encontra em Espinho. O serviço farmacêutico localiza-

se nas Unidades I e II e tem como funções a seleção e aquisição de medicação, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos, a produção de medicação, nomeadamente fármacos citotóxicos e nutrição parentérica, participação em ensaios clínicos, armazenamento e distribuição dos medicamentos, por via clássica, dose unitária ou via ambulatório. O serviço farmacêutico está dividido por áreas, sendo que os armazéns de estupefacientes e benzodiazepinas têm um lugar próprio (cofre) de acondicionamento, tal como as salas de manipulação de citotóxicos e nutrição parentérica têm condições especiais de climatização e pressão, estando isoladas dos outros compartimentos.

A equipa do serviço farmacêutico do CHVNGE tem como diretora técnica a Dr.<sup>a</sup> Aida Baptista e é composta por farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais.

Este centro hospitalar é munido de farmácia de ambulatório onde tive a oportunidade de dialogar com os doentes, que acedem a medicação gratuitamente, de acordo com os despachos definidos pela Direção Geral da Saúde (DGS). É exemplo disto a medicação para a VIH/SIDA, Doença de *Crohn*, Artrite Reumatóide e Acromegalia. Na farmácia de ambulatório é feita também a distribuição de medicação para o hospital de dia, nomeadamente a medicação para a hemodiálise.

O departamento de dose unitária/estupefacientes é onde se avaliam as prescrições médicas do internamento hospitalar. Nesta secção valida-se toda a medicação prescrita quer seja por dose unitária, ou seja, medicação que sai todos os dias para um doente específico, quer seja por clássica ou pelo circuito dos estupefacientes. É validada por um farmacêutico e, um técnico de diagnóstico e terapêutica prepara as malas para a distribuição por dose



CENTRO  
HOSPITALAR  
VILA NOVA DE GAIA|ESPINHO

*Cuidamos de si.*

Figura 1 - Logotipo CHVNGE  
Fonte: (CHVNG/E)

unitária. Claro está que nem toda a medicação circula através destas malas devido ao tamanho das embalagens (saem por armazéns avançados) ou por serem estupefacientes que têm um circuito próprio. Para os estupefacientes serem fornecidos têm de ser acompanhados por uma requisição própria – Anexo X – onde terá de constar o nome do doente, o serviço requisitante, a quantidade do medicamento necessário e a assinatura do médico prescriptor (exemplo de requisição em Anexo I). Após entrega dos anexos no serviço farmacêutico, até às 13 horas, o farmacêutico responsável verifica e assina as requisições, prepara a medicação e um segundo farmacêutico confere o procedimento, garantindo-se sempre uma dupla verificação. Após entrega ao serviço e respetiva assinatura, a folha original do anexo regressa ao serviço farmacêutico onde é arquivada.

A distribuição clássica já não é feita por doente, mas sim por serviço. O objetivo é a reposição dos stocks dos serviços através de pedido informático. A distribuição clássica também engloba o fornecimento de alguns medicamentos, para serviços que não têm distribuição por dose unitária e de medicação extra formulário hospitalar. Nestas situações é necessária uma justificação de receituário – Modelo SD-007 – preenchida pelo serviço, devidamente autorizada pelo seu diretor. A distribuição dos hemoderivados é feita pelo farmacêutico afeto a esta área. O serviço requisitante tem de preencher o quadro A e B de um impresso próprio – Modelo nº 1804 – da Imprensa Nacional da Casa da Moeda intitulado de “Medicamentos Hemoderivados – Requisição/Distribuição/Administração” (exemplo de impresso em Anexo II). Este impresso é constituído por duas vias – Via Farmácia e Via Serviço. Aquando da preparação da medicação o farmacêutico responsável por esta área preenche o quadro C com os dados necessários como o lote e o CAUL – certificado de autorização de lote. Após entrega da medicação, a Via Farmácia devidamente assinada pelo serviço requisitante regressa ao serviço farmacêutico e é arquivada. A Via Serviço fica arquivada no processo clínico do doente. É também pela distribuição clássica que se fornece a medicação através de armazéns avançados, ou seja, o armazém da farmácia nos serviços, e do *Pyxis* – sistema automatizado para dispensa dos fármacos mais utilizados, após acordo entre os serviços clínicos e o serviço farmacêutico. Este sistema pretende reduzir os erros de medicação e ter acesso rápido à mesma. É um sistema específico do serviço de Psiquiatria e da Unidade de Cuidados Intermédios Cardiorrespiratórios - UCICR. O farmacêutico afeto a esta área gere grande parte da medicação que consta do serviço farmacêutico.

Na área de nutrição parentérica são preparadas as bolsas de nutrição parentérica para os doentes (adultos, pediátricos e neonatais) internados que não conseguem obter os nutrientes necessários com a alimentação entérica, após validação atenta da prescrição

elaborada pelo médico. As bolsas dos adultos podem ser aditivadas com oligoelementos e/ou vitaminas ou não aditivadas. Neste setor também se realizam as preparações intravítreas para Oftalmologia, por exemplo, para o tratamento da degenerescência macular relacionada com idade. Todo o trabalho realizado quer a nível informático/burocrático, quer o trabalho de manipulação, realizado em câmara assética de fluxo de ar laminar horizontal com pressão positiva, é feito por dupla verificação (farmacêutico/técnico).

A área de preparação de fármacos citotóxicos é cada vez mais relevante nos dias de hoje. Neste setor, o farmacêutico analisa e valida as prescrições médicas, prepara o material necessário e os rótulos para os doentes do dia seguinte para que esteja tudo pronto para a manipulação dos citotóxicos. Tudo funciona, também, com base na dupla verificação por farmacêuticos. No interior da câmara assética de fluxo de ar laminar vertical (para proteção do operador) e de pressão negativa encontra-se o mínimo de pessoas possíveis para que não haja perturbações. Depois de preparadas as manipulações, rotuladas e devidamente acondicionadas, um auxiliar leva até ao hospital de dia, onde está o doente para a realização do respetivo tratamento.

O serviço farmacêutico faz parte do centro de ensaios clínicos do CHVNGE, o que é bastante gratificante para a profissão farmacêutica. Os ensaios clínicos necessitam de estar em permanente monitorização, realizando-se por exemplo visitas de início, de monitorização e de *close-out* de um determinado ensaio, o que é prática corrente neste serviço farmacêutico. O circuito de medicação deve estar assegurado e a respetiva documentação devidamente atualizada e arquivada durante, pelo menos, quinze anos após o término do ensaio. Toda a informação desta área é estritamente confidencial.

## Análise SWOT

A análise SWOT ao meu estágio compreende, como já referi, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças. Começarei por apresentar uma tabela onde agrupo todos estes pontos e, em seguida, descrevê-los-ei detalhadamente.

Tabela I - Tabela de Análise SWOT

<p><b>Pontos fortes</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Conhecimento de todos os setores</li><li>• Integração/acolhimento</li><li>• Elaboração de listas de medicação com regime especial de participação</li></ul>	<p><b>Pontos fracos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Falta de autonomia</li></ul>
<p><b>Oportunidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formações</li><li>• Tecnologia</li><li>• Preparação de bolsa parentérica</li></ul>	<p><b>Ameaças</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Frequência</li><li>• Falta de conhecimentos</li></ul>

### • **Pontos Fortes**

- Conhecimento de todos os setores

Durante o período de estágio tive a oportunidade de passar por todos os setores que integram o serviço farmacêutico hospitalar, desde a distribuição por dose unitária/estupefacientes, clássica e ambulatório, passando pela preparação de nutrição parentérica e de fármacos citotóxicos, pelos ensaios clínicos até à visita dos serviços hospitalares e assim ficar a conhecer o método de trabalho e os serviços que esta farmácia hospitalar presta.

- Integração/acolhimento

A equipa do serviço farmacêutico do CHVNGE é composta por muitos elementos, sendo uma equipa predominantemente jovem o que ajudou, de alguma maneira, na

integração da mesma. Todos os elementos me fizeram sentir parte integrante da equipa, ensinando e ajudando-me em tudo aquilo que precisava.

- Elaboração de lista de medicação com regime especial de comparticipação

Enquanto estive na área da farmácia de ambulatório foi-me sugerido que realizasse um levantamento de todos os medicamentos sujeitos a regime especial de comparticipação de determinadas patologias e que, assim, seriam fornecidos gratuitamente aos doentes. Essas listas acabaram por ficar no serviço farmacêutico e assim auxiliar quem lá trabalha.

Em anexo (Anexo III) segue um exemplo de uma das listas de medicação que elaborei.

## • **Pontos Fracos**

- Falta de autonomia

No estágio em farmácia hospitalar, em praticamente todos os setores, não tive muita autonomia, ou seja, o estágio foi feito essencialmente com base na observação. Sendo um local onde se lida com medicação muito específica compreendo que seja necessário este tipo de restrição e controlo. No entanto, era uma mais valia para a minha aprendizagem ter a oportunidade de praticar os conhecimentos observados durante o estágio. Não posso deixar de salientar que esta falta de autonomia fomentou a minha capacidade observacional e de pesquisa.

## • **Oportunidades**

- Formações

Tal como na farmácia comunitária, através deste centro hospitalar tive a oportunidade de assistir a formações externas sobre temas que durante o curso superior não foram muito vinculados, nomeadamente acerca de medicamentos biológicos, que em farmácia hospitalar são cada vez mais utilizados e assim aumentar os meus conhecimentos para no futuro, enquanto profissional de saúde, estar mais apta a cumprir as minhas funções. Tive oportunidade, ainda, de assistir a formações internas, sempre que colaboradores de determinadas marcas de medicamentos se dirigiam à farmácia de ambulatório e expunham um novo medicamento ou esclareciam dúvidas sobre outros.

- Tecnologia

Todo o trabalho realizado no serviço farmacêutico é feito num programa - CPC - que é utilizado por todos os colaboradores do serviço onde constam as prescrições, os pedidos de compra, etc.

Tive oportunidade de conhecer programas elaborados por um técnico de diagnóstico e terapêutica que trabalha no serviço farmacêutico do CHVNGE. Este desenhou várias folhas de cálculo para: facilitar a deteção das falhas de *stock*; a nutrição parentérica colocar todos os dados necessários à área; auxiliar na distribuição por dose unitária.

- Preparação de bolsa parentérica

Tive a oportunidade de elaborar uma bolsa parentérica para ficar a conhecer o procedimento de execução e o manuseamento da mesma. Esta área da nutrição parentérica despertou o meu interesse por ser uma área em expansão e por ter um maior componente prático.

- **Ameaças**

- Frequência do estágio

Segundo o plano do estágio curricular, o estágio em farmácia hospitalar é apenas realizado em cerca de dois meses, sendo este tempo muito escasso para reter todos os conhecimentos e mais-valias necessárias para o meu futuro profissional. Sendo o farmacêutico hospitalar tão importante no circuito do medicamento num hospital, acredito que um estágio mais prolongado só traria benefícios para cimentar os conhecimentos adquiridos.

- Falta de conhecimentos

A farmácia hospitalar é um ramo da profissão farmacêutica muito importante e seria de todo pertinente que fosse dada uma maior relevância a esta área. Apesar de ser lecionada uma unidade curricular de farmácia hospitalar, no primeiro semestre do quinto ano, esta foi demasiado teórica. Penso que com mais casos práticos e maior demonstração prática do quotidiano de um serviço farmacêutico hospitalar estaria mais preparada para este estágio.

## **Conclusão**

O estágio em farmácia hospitalar pretende mostrar como funciona o serviço farmacêutico numa unidade hospitalar, e no meu caso, como funciona o do CHVNGE.

O serviço farmacêutico é sem dúvida um elemento importantíssimo no circuito do medicamento, desde que ele é prescrito pelo médico até à administração pelo enfermeiro. Assim é ideal que o farmacêutico seja parte integrante da equipa clínica, colaborando naquilo que são as dúvidas acerca da medicação mais adequada para o doente.

Todas as oportunidades de aprendizagem que tive aliado ao facto de ter estado em todos os setores do serviço farmacêutico, ajudaram na minha formação enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas e deram-me bagagem para colocar, no futuro, em prática. Mostrou-me outra vertente da profissão, para além daquilo que é a farmácia comunitária.

## **Bibliografia**

CHVNG/E - [Acedido 28 jun. 2018]. Disponível em <http://www.chvng.pt/>.

DIÁRIO DA REPÚBLICA. 2017 - Decreto Lei 109/2017, 30-09-2017.



**Anexos**  
**Anexo I**

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º 399.06.14 Anexo X 19

Serviços Farmacêuticos do CPRES 0020 140600425 Hemodinâmica - UDIc

SERVIÇO SALA 2100201 Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
<u>loefna</u>	<u>ampola</u>	<u>10mg / 1ml</u>	

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	28/5/2014	1	
		1	[Redacted]	2/6/2014	1	
		1	[Redacted]	8/6/14	1	
		1	[Redacted]	([Redacted])	1	(sem efeito)
		1	[Redacted]	9/6/2014	1	
		1	[Redacted]	10/6/2014	2	(um calor de 6)
		1	[Redacted]	12/6/2014	2	
		1	[Redacted]	16/06/2014	1	
Total 8			Total 8 (vistos) ampolas			

Assinatura legível [Redacted] ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
Data [Redacted] N.º Mec. [Redacted]	Data [Redacted] N.º Mec. [Redacted]	Data [Redacted] N.º Mec. [Redacted]
		Recebido por (ass. legível)
		Data [Redacted] N.º Mec. [Redacted]

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM

**Figura 2 - Exemplo de requisição para estupefacientes - Anexo X**

# Anexo II

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (\*\*))

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_ ||| |||

Médico (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta Assinatura Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)  Apor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantos as unidades requisitadas	<b>Quadro A</b>																				
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> (A preencher pelo médico)																						
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		<b>Quadro B</b>																				
<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ____/____/____ (**) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hemoderivado/dose</th> <th>Quantidade</th> <th>Lote</th> <th>Lab. Origem/Fornecedor</th> <th>N.º Cert. INFARMED</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED																	<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED																		
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____																						
Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____ (Assinatura)																						
<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b>                  A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.                  VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.                  VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição a registos do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da informação, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamento:</b>                  a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.                  b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>																						

Número de série \_\_\_\_\_

VIASERVIÇO

## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_ ||| |||

Médico (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta Assinatura Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)  Apor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantos as unidades requisitadas	<b>Quadro A</b>																																																							
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> (A preencher pelo médico)																																																									
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		<b>Quadro B</b>																																																							
<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ____/____/____ (**) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hemoderivado/dose</th> <th>Quantidade</th> <th>Lote</th> <th>Lab. Origem/Fornecedor</th> <th>N.º Cert. INFARMED</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED																	<b>Quadro C</b>																																			
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED																																																					
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____																																																									
Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____ (Assinatura)																																																									
<b>REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO</b> (A preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Data</th> <th>Hemoderivado/dose</th> <th>Quantidade</th> <th>Lote/Lab. origem</th> <th>Assinatura/N.º Mec</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec																																																				<b>Quadro D</b>
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec																																																					
(***) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento. (**) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).																																																									

Figura 3 - Modelo n.º 1804 – da Imprensa Nacional da Casa da Moeda intitulado de “Medicamentos Hemoderivados – Requisição/Distribuição/Administração”

## Anexo III

### Lista de Medicamentos referidos na Portaria n.º351/2017, de 15 de novembro: **Doença de Crohn**

Nº Registo	Nome Comercial	DCI	Indicação Terapêutica	Forma Farmacêutica	Dosagem	Apresentação	Quantidade	% Comp. Regime Especial
5721246	Humira	Adalimumab	DC + DC pediátrica + CU	Solução injetável em caneta pré-cheia	80 mg/0.8 ml	1 unidade(s)	0.8 ml	100%
2972289	Remicade	Infliximab	DC + DC pediátrica + CU + CU pediátrica	Pó para concentrado para solução para perfusão	100 mg	1 unidade(s)	-	100%
4761789	Humira	Adalimumab	DC + DC pediátrica + CU	Solução injetável	40 mg/0.8 ml	2 unidade(s)	0.8 ml	100%
5241740	Simponi	Golimumab	CU	Solução injetável em caneta pré-cheia	50 mg/0.5 ml	1 unidade(s)	0.5 ml	100%
5377536	Simponi	Golimumab	CU	Solução injetável em seringa pré-cheia	50 mg/0.5 ml	1 unidade(s)	0.5 ml	100%
5571559	Inflixtra	Infliximab	DC + DC pediátrica + CU + CU pediátrica	Pó para concentrado para solução para perfusão	100 mg	1 unidade(s)	10 ml	100%
5579115	Remsima	Infliximab	DC + DC pediátrica + CU + CU pediátrica	Pó para concentrado para solução para perfusão	100 mg	1 unidade(s)	10 ml	100%
5671003	Humira	Adalimumab	DC + DC pediátrica + CU	Solução injetável em caneta pré-cheia	40 mg/0.4 ml	2 unidade(s)	0.4 ml	100%

**Figura 4 - Exemplo de lista de medicação com regime especial de comparticipação**

# **MONOGRAFIA**

## **“Resistência aos Carbapenemos: Situação em Portugal”**

Orientadora: Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva

## Índice de Abreviaturas e Siglas

- ADN: Ácido Desoxirribonucleico
- ARS: Administração Regional de Saúde
- CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CHVNGE: Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- CTX-M: Cefotaximases *Munich*
- DDD: Dose Diária Definida
- DGS: Direção Geral da Saúde
- ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*
- EFSA: Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
- EMA: Agência Europeia do Medicamento
- EPC: *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases
- ERC: *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemos
- GCL-PPCIRA: Grupo de Coordenação Local do Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
- GCR: Grupo de Coordenação Regional
- IMP: Imipenemase Metallo  $\beta$ -lactamase
- KPC: Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae*
- NDM: Nova Delhi Metallo  $\beta$ -lactamase
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- OXA-48: Oxacilinase tipo 48
- PAPA: Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos
- PBP: *Penicillin Binding Proteins*
- PPCIRA: Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
- VIM: Verona *Integron-encoded* Metallo  $\beta$ -lactamase

## **Resumo**

Os antibióticos são fármacos cada vez mais utilizados na sociedade e o desenvolvimento de resistência bacteriana tem vindo a emergir. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem bactérias que carecem de maior atenção devido à enorme resistência que estas apresentam, nomeadamente aos carbapenemos e são elas: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

Os carbapenemos são antibióticos utilizados como uma das últimas linhas de tratamento, e muitas bactérias já se encontram resistentes a estes devido a mecanismos de resistência como a produção de  $\beta$ -lactamases. São vários os motivos que podem levar ao aparecimento de resistências: erro na prescrição médica, automedicação ou toma descuidada de antibióticos.

Esta situação encontra-se presente em todo o mundo e são várias as  $\beta$ -lactamases que têm vindo a surgir. Neste trabalho serão focadas as mais frequentemente encontradas: KPC, OXA-48, CTX-M, NDM, VIM, IMP. Os Estados Unidos da América, a Índia e o Sul da Europa são os mais afetados com este problema. No caso de Portugal, tem-se vindo a assistir a uma diminuição da resistência aos carbapenemos por parte de *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, mas, em contraste, tem-se assistido a um aumento de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases, nomeadamente no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

O consumo de antibióticos está, em parte, relacionado com o observado aumento da resistência. Na Europa, nomeadamente na Croácia, Bulgária e Malta o consumo de carbapenemos tem vindo a aumentar, em contraste com Portugal que tem diminuído o seu consumo (0,05 DDD/1000 habitantes/dia), apesar de estar acima da média europeia (0,124 DDD/1000 habitantes/dia).

Como forma de diminuir a situação das resistências bacterianas, a nível nacional, existem vários programas que auxiliam o pessoal clínico, como o Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) e o Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA).

**Palavras-chave:** *Acinetobacter baumannii*; Carbapenemase; Carbapenemos; *Klebsiella pneumoniae*; Portugal; *pseudomonas aeruginosa*; Resistência bacteriana;  $\beta$ -lactamases;  $\beta$ -lactâmicos.

## **Abstract**

Antibiotics are drugs increasingly used in society and the development of bacterial resistance has been emerging. According to the World Health Organization (WHO), there are bacteria that need more attention due to the enormous resistance expressed, such as to carbapenems. These are: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Carbapenems are antibiotics used as a last resource of treatment and the bacteria mentioned above are already resistant to them due to mechanisms of resistance such as production of  $\beta$ -lactamases, changes in the target molecule of the antibiotic, among other. There are several reasons that can lead to resistance, such as errors in medical prescriptions, self-medication or careless shots of antibiotics.

This is a worldwide problem and there are several  $\beta$ -lactamases that have been emerging. Here, the focus will be in the most common carbapenemases: KPC, OXA-48, CTX-M, NDM, VIM, IMP. The United States of America, India and Southern Europe are the most affected by this problem. In Portugal, carbapenem resistant *A. baumannii* and *P. aeruginosa* is decreased, but in contrast *K. pneumoniae* producing carbapenemase is increasing, notably at the Hospital Centre of Vila Nova de Gaia/Espinho.

Consumption of antibiotics is, in part, related to the increase resistance observed. In Europe, particularly Croatia, Bulgaria and Malta, the consumption of carbapenems has been increasing, in contrast to Portugal, which has decreased this consumption (0.05 DDD/ 1000 inhabitants/day), despite being above the European average (0.124 DDD/ 1000 inhabitants/day).

As a way of reducing bacterial resistance, in Portugal, there are various programs that assist clinical people such as Antibiotic Prescription Support Program (“PAPA”) and National Program for Prevention and Control of Infections and Resistance to Antimicrobials (“PPCIRA”).

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*; Carbapenemase; Carbapenems; *Klebsiella Pneumoniae*; Portugal; *Pseudomonas Aeruginosa*; Bacterial Resistance;  $\beta$ -lactamases;  $\beta$ -lactam.

## Introdução

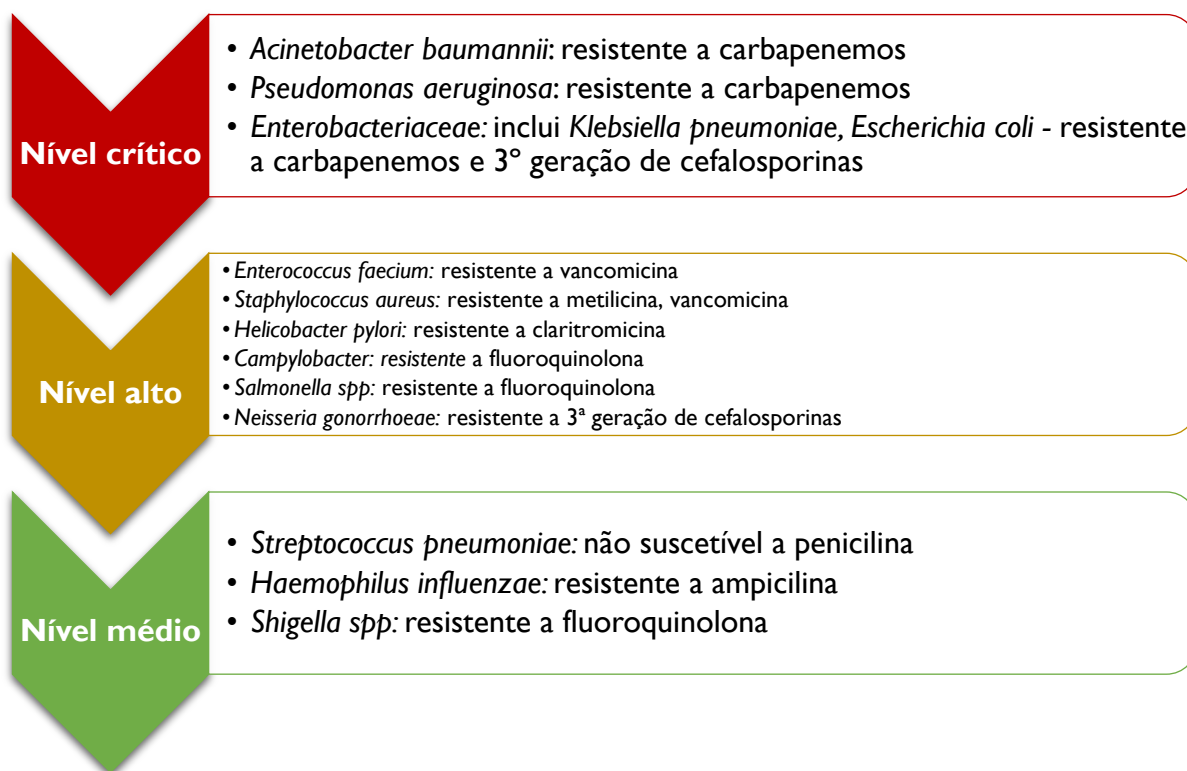
Os antibióticos são fármacos usados na prevenção e tratamento de infecções bacterianas (WHO). Contudo, existem bactérias, causadoras de infecção, que se tornam resistentes aos antibióticos fazendo com que as linhas de tratamento comecem a ser escassas. As resistências acontecem tanto em humanos como em animais, de forma ubiqüitária. Estas parecem estar a ocorrer devido a prescrições incorretas de antibióticos, ao uso inadequado dos mesmos, seja em humanos, animais ou na agricultura, ao não cumprimento da posologia por parte do doente ou, ainda à automedicação. Consequentemente, o tempo de internamento hospitalar, a mortalidade por infecções graves e, invariavelmente, os custos inerentes à saúde aumentarão (WHO; World Health Organization, 2015).

Toda a população e pessoal clínico tem, urgentemente, de adotar hábitos para travar este problema universal. O plano de ação a nível mundial para combate a esta problemática assenta na prevenção de doenças infecciosas assim como na contínua preservação dos tratamentos. Para isso estabeleceram-se cinco objetivos (World Health Organization, 2015):

- Melhorar a consciência da população ao nível da resistência microbiana através de formações;
- Melhorar o conhecimento científico;
- Reduzir as infeções adotando medidas de prevenção e adequados hábitos de higiene;
- Otimizar o uso de antibióticos quer em humanos, quer em animais;
- Desenvolver uma economia sustentável para a criação de medidas necessárias e para o levantamento das necessidades de cada país.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a escassez de opções para tratamento de infeções bacterianas é cada vez maior e, assim, ter-se-ão de unir esforços para combater esta problemática. Na figura 1, encontra-se a lista prioritária de bactérias resistentes a antibióticos, criada pela OMS, que pretende priorizar a investigação e desenvolvimento para novos e efetivos antibióticos. As bactérias foram organizadas consoante a espécie e o tipo de resistência e em seguida foram agrupadas em três níveis de prioridade: crítico, alto e médio (WHO).





**Figura 1** - Lista prioritária de bactérias resistentes a antibióticos para as quais se necessita de novos antibióticos.

Fonte: (WHO)

### **Carbapenemos: Espectro bacteriano, tipos e mecanismo de ação**

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são constituídos por um anel  $\beta$ -lactâmico e diferem entre si nas substituições do anel. Estes ligam-se e inativam as *Penicillin Binding Proteins* (PBPs), enzimas responsáveis pela formação do peptidoglicano da parede bacteriana, levando à lise celular, ou seja, são agentes bactericidas (Nicolau, 2008; Hashizume *et al.*, 1984). A vantagem destes antibióticos vem do facto de inativarem vários tipos de PBPs (PBPIa – Ib, PBP2 e 3) (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Dentro da família dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, existem os carbapenemos que têm um largo espectro de ação. Estão reservados para infeções hospitalares mais severas, como pneumonias nosocomiais, infeções complicadas do trato urinário ou septicémias (Papp-Wallace *et al.*, 2011; DGS, 2017).

Este tipo de antibióticos de última geração tem disponível na prática clínica o imipenemo, meropenemo, ertapenemo e doripenemo. O ertapenemo tem um espectro mais reduzido pois não é tão ativo contra a *P. aeruginosa*, como o meropenemo e o imipenemo.

Por sua vez, o meropenemo não é tão ativo contra *A. baumannii*, como o imipenemo e o doripenemo. O doripenemo é o mais recente e é o que parece estar a demonstrar mais resultados eficazes (Oliver *et al.*, 2004; Mandell, 2009).

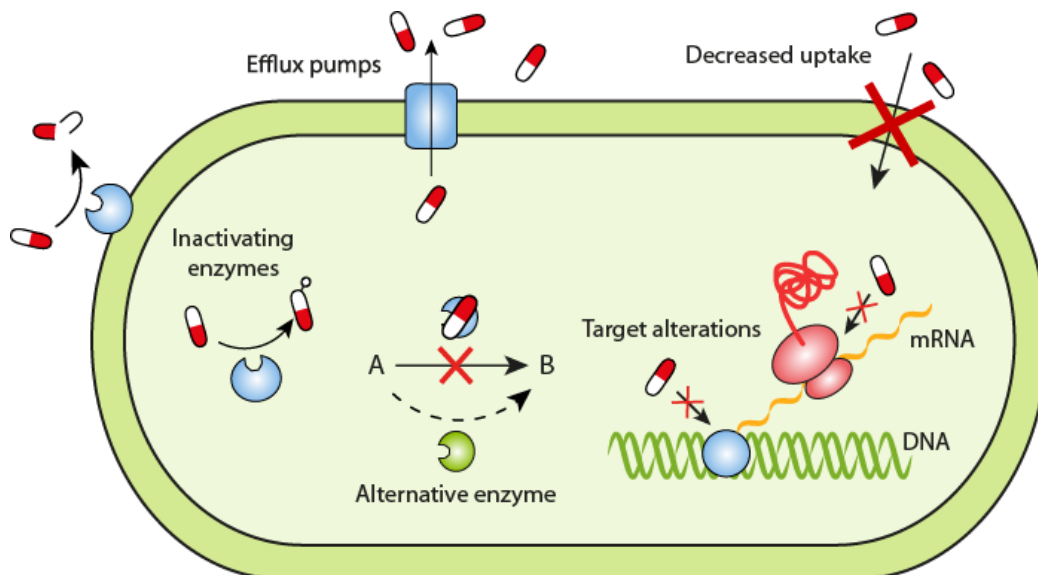
### **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos (carbapenemos)**

A resistência aos antibióticos condiciona resultados desfavoráveis quer em termos clínicos, que conseqüentemente aumenta os níveis de mortalidade e morbidade por atraso no tratamento efetivo de infeções – pela falha terapêutica e a maior possibilidade de disseminação a outras pessoas – quer em termos económicos, por necessidade de mudar a linha de tratamento, tornando os internamentos hospitalares mais prolongados (Loureiro *et al.*, 2016).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode surgir através de mutações espontâneas durante a divisão da bactéria, mutações essas que permanecem devido à pressão seletiva de antibióticos que se encontram no ambiente, ou através da transferência horizontal de genes com os mecanismos de transformação (a bactéria recetora absorve moléculas de Ácido desoxirribonucleico (ADN) oriundas da bactéria dadora), transdução (as moléculas de ADN são transferidas de uma bactéria à outra através de um vetor – vírus) e conjugação (transferência de plasmídeos de uma bactéria dadora para a recetora) – processo mais comum (Crofts, Gasparrini e Dantas, 2017; Guitor e Wright, 2018).

Os principais mecanismos de resistência associados aos antibióticos são (Figura 2) (Papp-Wallace *et al.*, 2011; Loureiro *et al.*, 2016; Crofts, Gasparrini e Dantas, 2017):

- Modificação da estrutura do antibiótico;
- Redução da permeabilidade da parede celular ao antibiótico ou a existência de bombas de efluxo do antibiótico da célula bacteriana;
- Alterações nas moléculas alvo do antibiótico;
- Produção de moléculas alvo com estrutura química alterada, que não são inibidas pelo antibiótico.

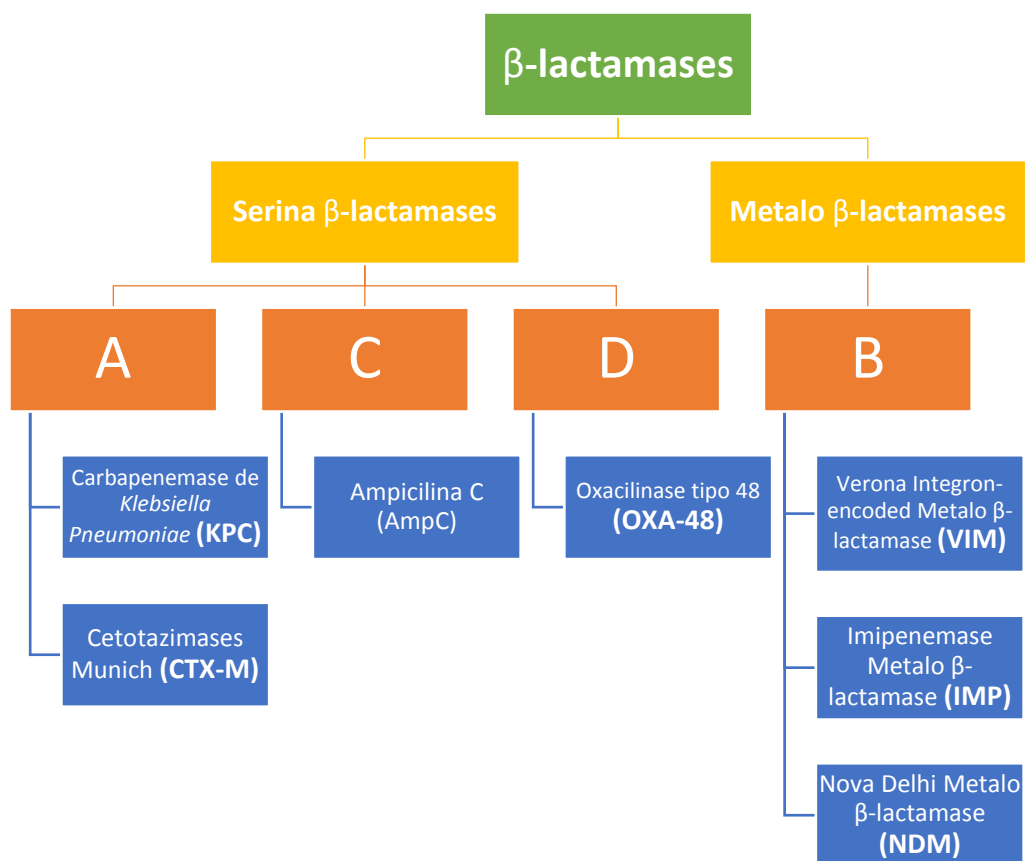


**Figura 2** - Mecanismos de resistência aos antibióticos  
 Fonte: (*Resistance mechanisms – Antibiotic resistance – ReAct*)

O mecanismo mais frequentemente reportado no caso de resistência a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (onde estão incluídos os carbapenemos) é a produção de  $\beta$ -lactamases. Estas enzimas ligam-se ao antibiótico, modificam a sua estrutura após hidrólise, ficando o antibiótico impedido de chegar às PBPs (Bush e Jacoby, 2010).

### Classificação das $\beta$ -lactamases

A classificação das  $\beta$ -lactamases é feita tradicionalmente de acordo com a sequência de aminoácidos – conhecida como a Classificação de Ambler – e são agrupadas em quatro grupos, como se verifica na tabela 1: A, B, C e D. No grupo A, C e D estão as enzimas que têm no local ativo o aminoácido serina – Serina  $\beta$ -lactamases – e no grupo B estão as enzimas – Metalo  $\beta$ -lactamases – que têm no local ativo iões zinco para facilitar a hidrólise dos  $\beta$ -lactâmicos (Ambler, 1980).



**Esquema I** - Classificação de Ambler de β-lactamases  
Fonte: (Ambler, 1980)

Outra classificação das β-lactamases relaciona o perfil de substratos e de inibidores com a estrutura molecular das mesmas, conhecida como a Classificação de Bush. Esta é agrupada em quatro grupos (grupo 1 ao 4) (Bush e Jacoby, 2010).

**Tabela I** - Classificação de Bush das β-lactamases  
Tabela retirada de: (Bush e Jacoby, 2010)

Bush-Jacoby group	Molecular class (Ambler's scheme)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by:		Representative Enzyme(s)
			Clavulanic acid	EDTA	
1	C	Cephalosporins	-	-	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Cephalosporins	-	-	GC1, CMY-37
2a	A	Penicillins	+	-	PC-1
2b	A	Penicillins, early cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams		+	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicillins	-	-	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams		-	TEM-50
2c	A	Carbenicillin	+	-	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicillin, cefepime	+	-	RTG-4
2d	D	Cloxacillin	Variable	-	OXA-1, OXA-10
2de	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	-	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenems	Variable	-	OXA-23, OXA-48
2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	+	-	CepA
2f	A	Carbapenems	Variable	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	Carbapenems	-	+	IMP-1, VIM-1, CerA, IND-1
3b	B(B2)	Carbapenems	-	+	CphA, Sfh-1

As carbapenemases são um tipo de  $\beta$ -lactamases com capacidade de hidrolisar os carbapenemos e outros  $\beta$ -lactâmicos e estão inseridas no grupo B de Ambler (com exceção da KPC que pertence ao grupo A) no grupo 2f e 3 de Bush.

### **Resistência aos carbapenemos – epidemiologia mundial**

Como foi abordado no ponto anterior (Mecanismo de Resistência aos Antibióticos (carbapenemos)), a produção de  $\beta$ -lactamases é o mecanismo de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos adquirido pelas bactérias mais comum em todo o mundo. Contudo, nem todos os continentes são igualmente afetados.

Os Estados Unidos da América (EUA), a Índia e o Sul da Europa são as zonas mais endêmicas de *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenemos pelo mecanismo acima referido (Molton *et al.*, 2013; Manenzhe *et al.*, 2015; Kelly, Mathema e Larson, 2017).

*Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos (ERC) têm sido bem estudadas nos EUA, onde a prevalência de ERC é bastante elevada. Verificou-se a disseminação através da transferência de plasmídeos entre bactérias, assim como através da expansão clonal dentro dos serviços de saúde (Kelly, Mathema e Larson, 2017). Quando surgiram os primeiros casos de ERC produtoras de KPC nos EUA, rapidamente se expandiu até Israel (Gupta *et al.*, 2011). Para além de Israel, KPC é cada vez mais endêmica no sul da Europa, em particular na Grécia e em Itália (Nordmann, Naas e Poirel, 2011; Cantón *et al.*, 2012; Kontopidou *et al.*, 2014; Kelly, Mathema e Larson, 2017; Cristina *et al.*, 2018). Contudo, em geral na Europa, a resistência aos carbapenemos tem vindo a diminuir, mas os níveis de resistência de ERC continuam elevados (Ecdc, 2018).

De notar que ERC não significa obrigatoriamente *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC), pois para além das carbapenemases (como KPC ou NDM) existem outras  $\beta$ -lactamases que também provocam resistência, como será demonstrado em seguida (Kelly, Mathema e Larson, 2017).

A OXA-48 originária no Reino Unido e na Índia, é endêmica sobretudo na Europa, nos países mediterrâneos e, claro, na Índia (Nordmann, Naas e Poirel, 2011; Molton *et al.*, 2013; Girlich *et al.*, 2014; Zarakolu *et al.*, 2016; Karampatakis *et al.*, 2017; TEKİNTAŞ *et al.*, 2017). Esta  $\beta$ -lactamase foi ainda a mais isolada dentro das *Enterobacteriaceae*, em África (Manenzhe *et al.*, 2015), nomeadamente na Líbia (Mathlouthi *et al.*, 2016).

A CTX-M é endêmica em todo o mundo, exceto na Antártida. Nos últimos anos surgem cada vez mais casos de resistência aos carbapenemos por CTX-M nos países europeus e na Ásia (Ensor *et al.*, 2006; Livermore *et al.*, 2006; Sidjabat e Paterson, 2015).

A NDM foi descoberta num doente com *K. pneumoniae*, na Suécia, que tinha recebido tratamentos médicos na Índia, país de origem da NDM e onde tem maior prevalência, sobretudo em *Enterobacteriaceae* (Gupta *et al.*, 2011). No entanto, e como todas as outras  $\beta$ -lactamases, têm vindo a disseminar-se a outros países, como os EUA ou Singapura (Molton *et al.*, 2013).

Existe ainda outra metalo  $\beta$ -lactamase – IMP – que surgiu no Japão, em *P. aeruginosa*. No Irão, por exemplo, foram detetados isolados de *P. aeruginosa* resistente ao imipenemo e meropenemo que era produtora de IMP e VIM (Ghasemian *et al.*, 2018). Contudo, e apesar de estar espalhada praticamente por todo o mundo, esta  $\beta$ -lactamase não é tão comum como as demais (Molton *et al.*, 2013; Kelly, Mathema e Larson, 2017).

As VIM surgiram em Itália e têm sido um problema no Sul da Europa, em particular na Grécia (Molton *et al.*, 2013; Protonotariou *et al.*, 2018). Foram encontradas sobretudo em *K. pneumoniae* e em *P. aeruginosa* (Mathlouthi *et al.*, 2015), mas também existem casos em *A. baumannii* (Karampatakis *et al.*, 2017).

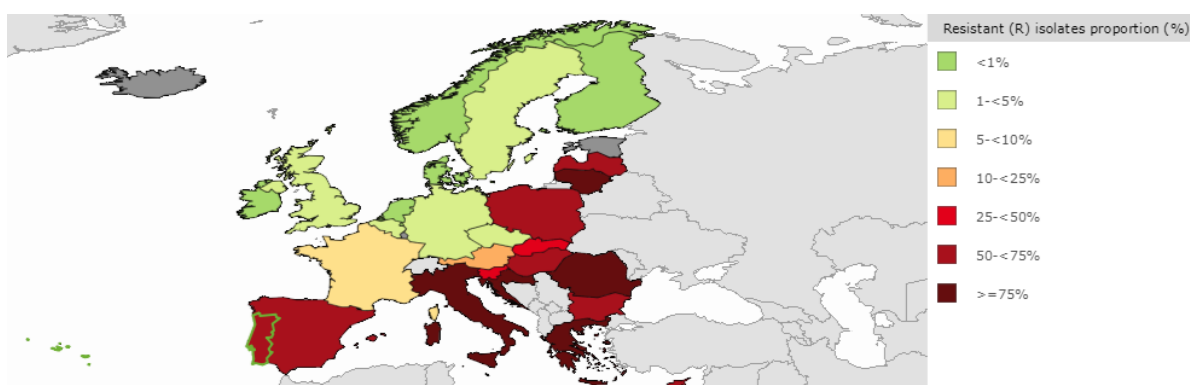
### **Resistência aos carbapenemos – epidemiologia em Portugal**

Em Portugal, à semelhança de outros países, existem resistências aos carbapenemos e, constata-se que estas não estão confinadas a infeções hospitalares. Começam a disseminar-se no ambiente (águas de rios), em doentes em regime de ambulatório por transferência horizontal de genes, ou ainda através das águas residuais dos hospitais eliminadas para o meio ambiente (Tação, Correia e Henriques, 2015; White *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2017).

Segundo dados da *European Centre for Disease Prevention and Control* (EDCD) e através do *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* foi possível comparar dados acerca das resistências aos carbapenemos, entre as três bactérias que a OMS considera prioritárias: *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Serão apresentados dados relativos a isolados resistentes aos carbapenemos, em Portugal, recolhidos através dos laboratórios nacionais até 2016 (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*).

## **Acinetobacter spp.**

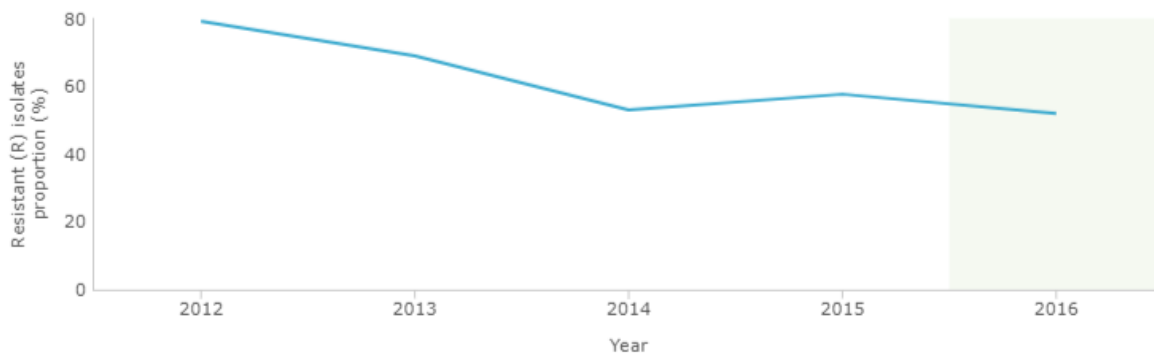
Como se pode verificar nas Figuras 4 e 5, a proporção de isolados com *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenemos foi de 51,9%. Verifica-se também, no Gráfico 1, que este tipo de resistência teve um ligeiro aumento entre 2014 e 2015, mas a partir desse ano tem vindo a diminuir. Esta resistência encontra-se sobretudo em indivíduos com mais de 65 anos, conforme se verifica no Gráfico 2 (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*).



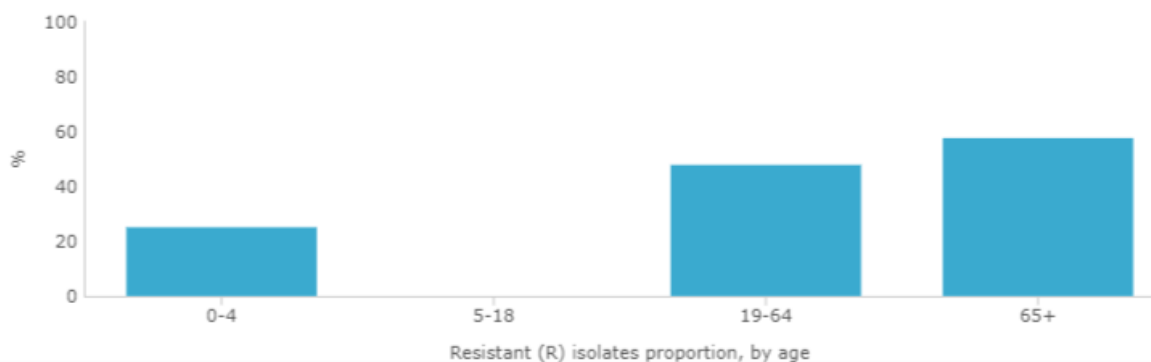
**Figura 4** - Mapa Europeu da resistência aos carbapenemos por *Acinetobacter* spp.  
Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

Latvia	73.2
Lithuania	81.6
Luxembourg	-
Malta	-
Netherlands	0.0
Norway	0.0
Poland	66.0
Portugal	51.9
Romania	85.0
Slovakia	28.4
Slovenia	43.3
Spain	62.3
Sweden	1.2

**Figura 5** - Proporção de isolados resistentes (%)  
Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)



**Gráfico 1** - Proporção de isolados resistentes por ano  
Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

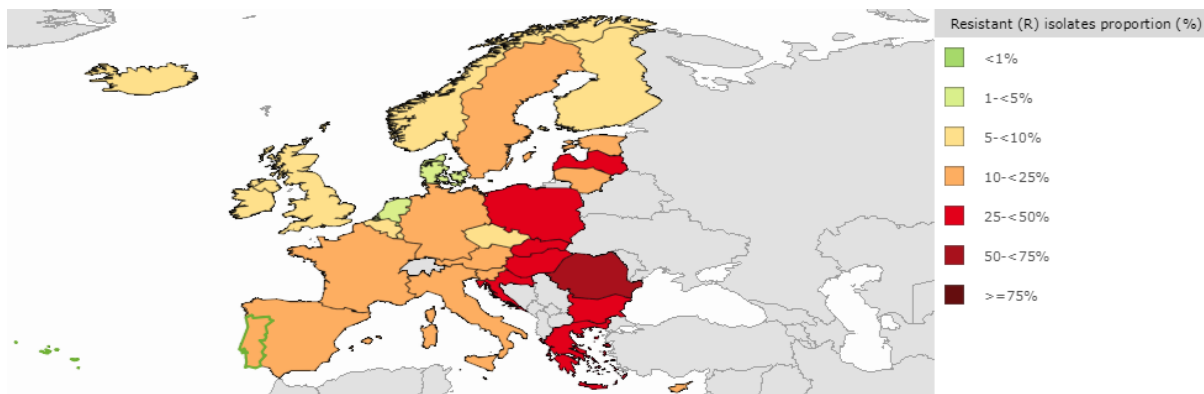


**Gráfico 2** - Proporção de isolados resistentes por idade  
Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

### ***P. aeruginosa***

Como se pode verificar nas Figuras 6 e 7, a proporção de isolados com *P. aeruginosa* resistente a carbapenemos foi de 19,2%. Verifica-se também, pelo Gráfico 3 que este tipo de resistência aumentou entre 2010 e 2014, mas posteriormente tem vindo a diminuir. Esta resistência encontra-se sobretudo em indivíduos com idades compreendidas entre os 19 e os 64 anos – Gráfico 4 (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*).

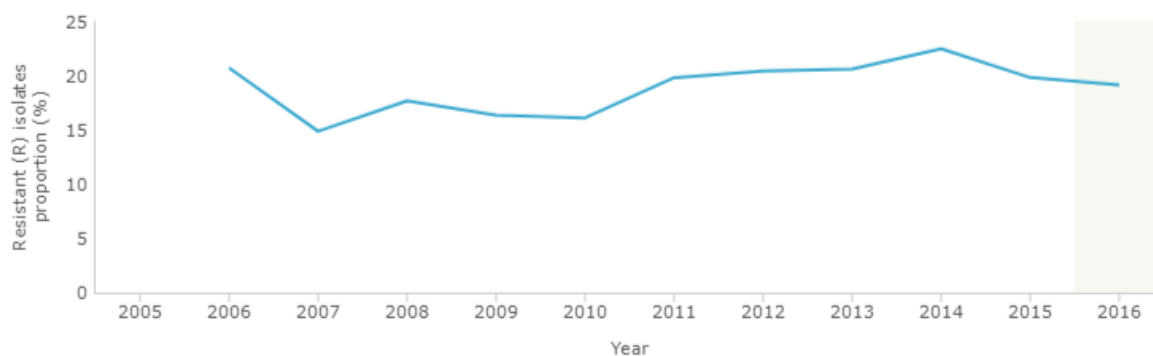




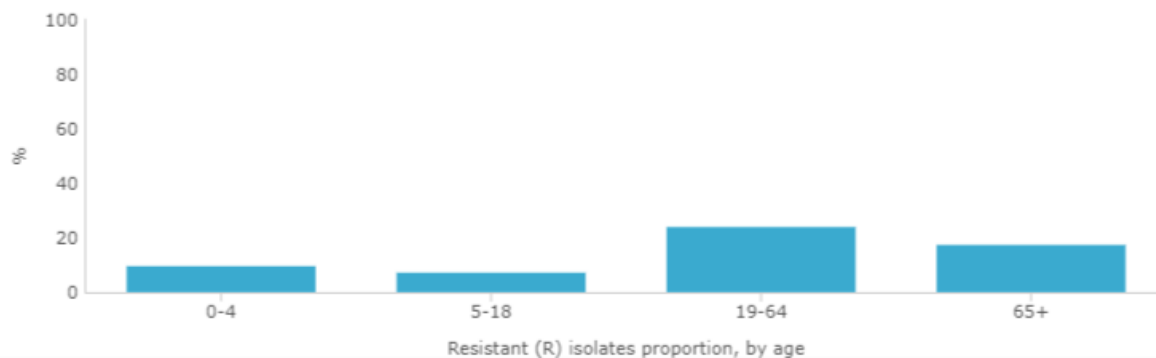
**Figura 6** - Mapa Europeu da resistência aos carbapenemos por *Pseudomonas aeruginosa*  
 Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

Luxembourg	6.5
Malta	12.5
Netherlands	3.7
Norway	6.7
Poland	26.2
Portugal	19.2
Romania	51.6
Slovakia	42.3
Slovenia	19.6
Spain	21.4
Sweden	11.0
United Kingdom	5.1

**Figura 7** - Proporção de isolados resistentes (%)  
 Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)



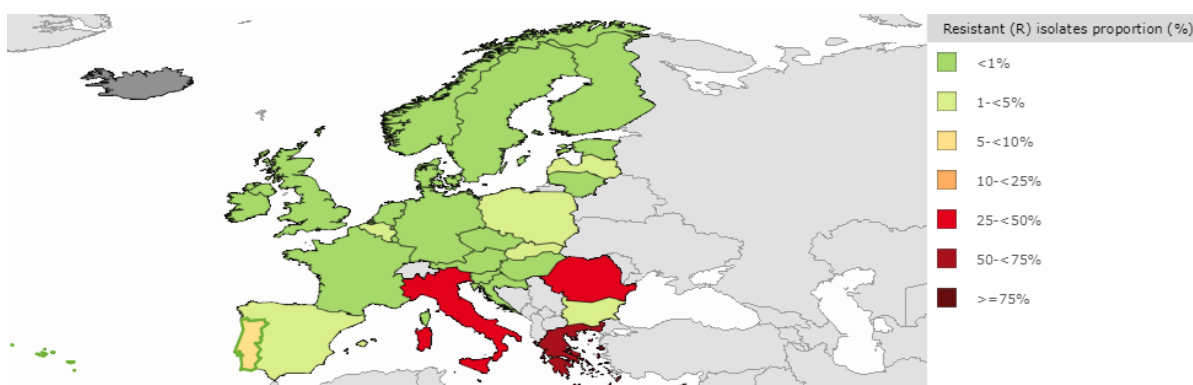
**Gráfico 3** - Proporção de isolados resistentes por ano  
 Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)



**Gráfico 4** - Proporção de isolados resistentes por idade  
Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

### ***K. pneumoniae***

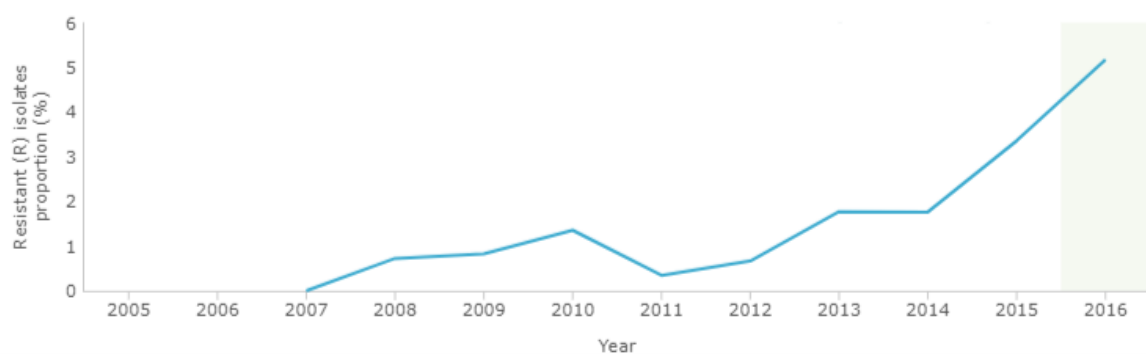
Como se pode verificar nas Figuras 8 e 9, a proporção de isolados com *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos foi de 5,2%. Verifica-se também, no Gráfico 5, que este tipo de resistência teve uma subida exponencial a partir de 2014. Esta resistência encontra-se sobretudo em indivíduos com idades compreendidas entre os 19 e os 64 anos, conforme o Gráfico 6 (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*).



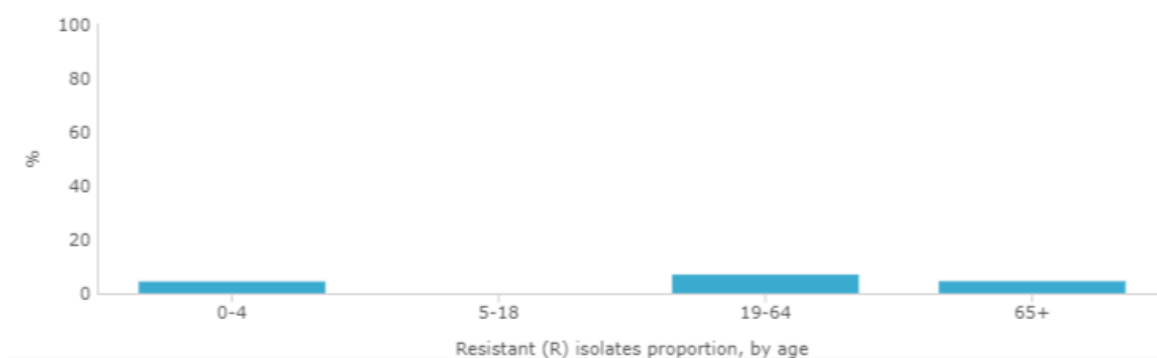
**Figura 8** - Mapa Europeu da resistência aos carbapenemos por *Klebsiella pneumoniae*  
Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

Luxembourg	0.0
Malta	5.9
Netherlands	0.1
Norway	0.0
Poland	2.1
Portugal	5.2
Romania	31.4
Slovakia	2.5
Slovenia	0.0
Spain	2.1
Sweden	0.1
United Kingdom	0.3

**Figura 9** - Proporção de isolados resistentes (%)  
 Figura retirada de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)



**Gráfico 5** - Proporção de isolados resistentes por ano  
 Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)



**Gráfico 6** - Proporção de isolados resistentes por idade  
 Gráfico retirado de: (*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*)

## **Resistência aos carbapenemos: Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho**

O Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNGE), desde meados de 2015, tem sido fortemente afetado pela presença essencialmente de *Enterobacteriaceae*, nomeadamente de *K. pneumoniae*, onde a produção de KPC é bastante sentida, aliás como reportado em várias notícias nacionais (Observador; Público; TSF). A escolha deste centro hospitalar recai no facto de ter realizado o estágio curricular em Farmácia Hospitalar do curso de Ciências Farmacêuticas neste hospital.

Para melhor controlar este tipo de infeções existem bases de dados internas onde são registados dados relacionados com este tipo de infeções, sejam taxas de infeção, colonização aquando do internamento ou consumo de carbapenemos. De notar ainda que a esmagadora maioria de EPC produz KPC.

Segundo os dados deste hospital, desde 2015 até junho de 2018, a taxa de infeção de EPC variou entre 0,7 a 3,7 infeções por 100 doentes admitidos. Já a densidade de incidência variou entre 0,1 a 0,8 infeções por 1000 dias de internamento, onde 70% dos casos de isolamento de EPC ocorreram nas primeiras duas semanas de internamento. Em relação à incidência de infeção por faixa etária percebeu-se que apenas 7% das infeções surgiram em idades inferiores a 50 anos.

O consumo de carbapenemos neste hospital é calculado por dose diária definida (DDD) por 100 doentes saídos e, o mesmo, em 2017 foi de 19,8 DDD/100 doentes saídos.

Não houve evidência que o consumo de carbapenemos e o risco de isolamento de EPC tivesse uma relação direta, mas assumiu-se que existiam alguns fatores de risco como:

- Contacto com portadores;
- Internamentos prolongados;
- Exposição prolongada a antimicrobianos;
- Severidade da doença subjacente;
- Idade;
- Abordagem das vias biliares.

## **Relação entre consumo e resistência de antibióticos na Europa e em Portugal**

O consumo de antibióticos, segundo o relatório da ECDC: *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe*”, avaliado em DDD por 1000 habitantes por dia é variável, sendo que o país que mais consome é a Grécia com 36,3 DDD/1000 habitantes/dia. No lado oposto surge a Holanda com 10,4 DDD/1000 habitantes/dia. A média de consumo de antibióticos na Europa é de 21,9 DDD/1000 habitantes/dia (ECDC, 2017). De notar ainda que o Sul da Europa, em comparação com o Norte, tem um maior consumo de antibióticos (ECDC, 2014). Esta diferença de consumos pode dever-se a diferenças culturais e sociais, nos cuidados de prestação de saúde, aos conhecimentos farmacêuticos, ética, assim como aos recursos financeiros e humanos (Ferech et al., 2006).

Num estudo realizado em hospitais europeus, em 2012, sobre a prevalência de infeções e consumo de antimicrobianos constatou-se que 10,5% dos doentes internados, em Portugal, tinham adquirido uma infeção aquando do internamento, enquanto que a nível europeu esta percentagem foi mais baixa – 6,1%. Constatou-se também que para os mesmos doentes, em Portugal, 45,3% foram tratados com antibióticos, enquanto que na Europa apenas 35,8% recorreram a esse tratamento. Em 2013, através de um estudo semelhante verificou-se que as percentagens baixaram e em 2017, com novos estudos, o cenário tornou-se mais favorável com uma percentagem de doentes com infeção adquirida no internamento de 7,8% (ECDC, 2017; Direção-Geral da Saúde, 2017).

Em 2017, segundo a ECDC, em cooperação com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), em hospitais europeus pareceu haver uma grande associação entre o consumo de carbapenemos e os doentes que estavam infetados com *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemos nos países da União Europeia. O consumo de carbapenemos na Europa é de 0,05 DDD/1000 habitantes/dia. Assumindo-se que o tratamento para um doente é de cerca de 10 dias, isto significa que, por ano, mais de um milhão de tratamentos com carbapenemos são administrados. Segundo dados obtidos pela ECDC, entre 2012 e 2016, em países como Bulgária, Croácia e Malta houve um aumento do consumo de carbapenemos. Contudo Portugal foi o único país que mostrou um decréscimo no mesmo consumo, como se pode verificar nas Tabelas 2 e 3 (ECDC, 2017; Direção-Geral da Saúde, 2017).

**Tabela 2 - Consumo de carbapenemos nos hospitais europeus 2012-2016**  
Tabela retirada de: *Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union - ECDC*

### Consumo de carbapenemos nos hospitais europeus 2012-2016

	2012	2013	2014	2015	2016	Tendências no consumo de carbapenemos	alteração média anual	Tendência estaticamente significativa
Bulgária	0.013	0.014	0.020	0.019	0.028		0.004	↑
Polónia			0.024	0.020	0.022		N/A	
Holanda	0.019	0.020	0.019	0.021	0.020		0.000	
Letônia	0.019	0.022	0.027	0.033	0.034		0.004	↑
França	0.021	0.033	0.033	0.035	0.033		0.002	
Noruega	0.045	0.046	0.047	0.039	0.040		-0.002	
Hungria	0.032	0.037	0.042	0.046	0.048		0.004	↑
Lituânia	0.026	0.026	0.033	0.046	0.053		0.007	↑
Eslováquia	0.027	0.034	0.042	0.048	0.055		0.007	↑
Roménia	0.024*	0.024*	0.032*	0.049*	0.059*		0.010	↑
Estônia	0.036	0.033	0.043	0.050	0.064		0.007	↑
Suécia	0.053	0.056	0.053	0.050	0.051		-0.001	
<b>UE / EEE</b>	<b>0.053</b>	<b>0.060</b>	<b>0.058</b>	<b>0.054</b>	<b>0.052</b>		<b>-0.001</b>	
Italia	0.073	0.076	0.081	0.056	0.040		-0.009	
Finlândia	0.074	0.088	0.081	0.065	0.090		0.001	
Bélgica	0.062	0.062	0.063	0.065	0.063		0.001	
Eslovênia	0.074	0.061	0.066	0.072	0.071		0.000	
Reino Unido		0.064	0.071	0.071	0.068		N/A	
Croácia	0.065	0.060	0.073	0.079	0.084		0.006	↑
Dinamarca	0.063	0.087	0.085	0.083	0.079		0.003	
Luxemburgo	0.101	0.095	0.087	0.089	0.102		0.000	
Irlanda	0.061	0.088	0.109	0.091	0.081		0.004	
Malta	0.052	0.066	0.101	0.107	0.113		0.016	↑
Chipre	0.102*	0.118*	0.121*	0.132*	0.141		0.009	↑
<b>Portugal</b>	<b>0.143</b>	<b>0.146</b>	<b>0.139</b>	<b>0.133</b>	<b>0.124*</b>		<b>-0.005</b>	↓
Grécia	0.133	0.135	0.143	0.137	0.180		0.010	

Consumo em DDD

\*Inclui dados na comunidade

**Tabela 3 - Consumo de carbapenemos em hospitais públicos portugueses entre 2012-2016**  
Fonte: Direção-Geral da Saúde, 2017

Consumo de carbapenemos em hospitais (públicos)	DDD por 1000 habitantes por dia
2012	0,143
2013	0,146
2014	0,139
2015	0,133
2016	0,124

## Conclusão

Atualmente, após a análise dos dados acima descritos, a maior preocupação, nacional e internacional, são as ERC produtoras de KPC (Temkin *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2017; Asai *et al.*, 2018).

A Direção Geral da Saúde (DGS) elaborou uma recomendação onde se pretende prevenir a transmissão de todo o tipo de ERC e que visa (DGS, 2017):

- Identificar o doente infetado ou colonizado com a bactéria;
- Adotar medidas de prevenção e controlo da infeção;
- Melhorar as práticas de toma e prescrição de antibióticos;
- Monitorização e auditoria.

Para a inadequada prescrição de antibióticos foi criado um Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) que engloba formações acerca de prescrições de antibióticos, mecanismos de revisão das mesmas, monitorização do consumo de antibióticos e, ainda, auditorias à prática de prescrição (DGS, 2017). Esta monitorização é feita através de uma vigilância epidemiológica quer laboratorial, quer clínica, estabelecida pelo Grupo de Coordenação Local do Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA) – constituído pela Comissão de Qualidade e Segurança e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do estabelecimento de saúde. O modo de atuação do Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) consiste na monitorização realizada pelo GCL-PPCIRA, seguida do envio da informação ao Grupo de Coordenação Regional (GCR) – Administração Regional de Saúde (ARS) – que por sua vez transmite à direção do PPCIRA – Departamento da Qualidade na Saúde da DGS. Os objetivos do GCL-PPCIRA são garantir o funcionamento do programa de vigilância epidemiológica, criar o PAPA, rever e validar as prescrições de carbapenemos, estar em contacto permanente com os médicos, enfermeiros chefes e farmacêuticos para garantir um circuito adequado de informação (Direção-Geral da Saúde, 2017).

No entanto e apesar das melhorias, com o nível elevado de resistências bacterianas a DGS propõe metas a atingir em 2020 (Direção-Geral da Saúde, 2017):

- Diminuir o consumo de antibióticos;
- Manter a percentagem de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos abaixo de 6%;
- Diminuir a incidência de infeções no internamento hospitalar;

- Diminuir a incidência de infeções nos cuidados continuados.

Em Portugal, à exceção de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos que tem subido exponencialmente, a situação das resistências aos carbapenemos, por parte das bactérias consideradas prioritárias pela OMS, tem vindo a diminuir pois, certamente, as medidas preventivas, quer seja a lavagem frequente e adequada das mãos, quer seja a vigilância na prescrição de antibióticos, têm-se realizado, sempre em prol da segurança do doente.

Para que estes números continuem a diminuir é preciso continuar a promover o uso adequado de antibióticos, junto dos profissionais de saúde e da população em geral, e melhorar os programas de controlo de infeção hospitalar.



## **Bibliografia**

AMBLER, R. P. - **The structure of beta-lactamases.** *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences.* 289:1036 (1980) 321–31.

ASAI, Nobuhiro *et al.* - **The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan.** *Journal of Infection and Chemotherapy.* 24:7 (2018) 505–509.

BUSH, Karen; JACOBY, George A. - **Updated functional classification of beta-lactamases.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 54:3 (2010) 969–76.

CANTÓN, R. *et al.* - **Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe.** *Clinical Microbiology and Infection.* 18:5 (2012) 413–431.

CRISTINA, Maria L. *et al.* - **Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area.** *Journal of Infection and Public Health.* 11:2 (2018) 171–177.

CROFTS, Terence S.; GASPARRINI, Andrew J.; DANTAS, Gautam - **Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome.** *Nature reviews Microbiology.* 15:7 (2017) 422–434.

DGS - **Recomendação: prevenção de transmissão de enterobacteriáceas resistentes aos carbapenemos em hospitais de cuidados de agudos.** (2017) 3–20. [Acedido a 28 mai. 2018]. Disponível em <https://www.google.pt/search?q=recomendação+ppcira+2017&oq=recomendação+ppcira&aqs=chrome.0.69i59j69i57.7847j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos 8 (2017) 24.

ECDC, 2014 - **Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012.** (2014) 73.

ECDC, 2017 - **Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017.** (2017). [Acedido 7 jun. 2018]. Disponível em <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>.

ECDC, 2018 - **Key facts.** (2018). [Acedido a 2 jul. 2018]. Disponível em [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2014-AMR-EARSnet.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2014-AMR-EARSnet.pdf)

ENSOR, V. M. *et al.* - **Occurrence, prevalence and genetic environment of CTX-M - lactamases in Enterobacteriaceae from Indian hospitals.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 58:6 (2006) 1260–1263.

FERECH, Matus *et al.* - **European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 58:2 (2006) 401–407.

G. DUCCEL, J. FABRY, L. Nicolle - **Prevention of hospital-acquired infections.** *World Health Organization.* (2002) 1–64.

GHASEMIAN, Abdolmajid *et al.* - **Prevalence of Clinically Isolated Metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*, Coding Genes, and Possible Risk Factors in Iran.** *Iranian journal of pathology.* 13:1 (2018) 1–9.

- GIRLICH, D. *et al.* - **High rate of faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a University hospital in Morocco.** *Clinical Microbiology and Infection*. 20:4 (2014) 350–354.
- GUIROR, Allison K.; WRIGHT, Gerard D. - **Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections.** *Chest*. (2018).
- GUPTA, N. *et al.* - **Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention.** *Clinical Infectious Diseases*. 53:1 (2011) 60–67.
- HASHIZUME, T. *et al.* - **Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoylthienamycin) in vitro: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in E. coli.** *The Journal of antibiotics*. 37:4 (1984) 394–400.
- KARAMPATAKIS, Theodoros *et al.* - **Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Greece: an extended review (2000–2015).** *Future Microbiology*. 12:9 (2017) 801–815.
- KELLY, Ana M.; MATHEMA, Barun; LARSON, Elaine L. - **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review.** *International Journal of Antimicrobial Agents*. 50:2 (2017) 127–134.
- KONTOPIDOU, F. *et al.* - **Infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options.** *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. . 20:2 (2014) O117-23.
- LIVERMORE, D. M. *et al.* - **CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 59:2 (2006) 165–174.
- LOUREIRO, Rui João *et al.* - **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** *Revista Portuguesa de Saude Publica*. 34:1 (2016) 77–84.
- MANDELL, Lionel - **Doripenem: A New Carbapenem in the Treatment of Nosocomial Infection.** *Clinical Infectious Diseases*. (2009) S1–S3.
- MANENZHE, Rendani I. *et al.* - **The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review.** *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 70:1 (2015) 23–40.
- MATHLOUTHI, Najla *et al.* - **Emergence of Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii Clinical Isolates Collected from Some Libyan Hospitals.** *Microbial Drug Resistance*. 21:3 (2015) 335–341.
- MATHLOUTHI, Najla *et al.* - **Early detection of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1- and OXA-23 carbapenemase-producing Acinetobacter baumannii in Libyan hospitals.** *International Journal of Antimicrobial Agents*. 48:1 (2016) 46–50.
- MOLTON, James S. *et al.* - **The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia.** *Clinical Infectious Diseases*. 56:9 (2013) 1310–1318.
- NICOLAU, David P. - **Carbapenems: a potent class of antibiotics.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 9:1 (2008) 23–37.

NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent - **Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.** *Emerging Infectious Diseases*. 17:10 (2011) 1791–8.

OBSERVADOR - **Bactéria infeta 30 pessoas no Hospital de Gaia. Medidas de segurança já foram reforçadas** – *Observador* [Acedido 4 jul. 2018]. Disponível em <https://observador.pt/2015/10/14/bacteria-infeta-30-pessoas-no-hospital-gaia-medidas-seguranca-ja-reforcadas/>.

OLIVER, Antonio *et al.* - **Hypermutation and the preexistence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants: implications for susceptibility testing and treatment of chronic infections.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 48:11 (2004) 4226–33.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. *et al.* - **Carbapenems: past, present, and future.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55:11 (2011) 4943–60.

PROTONOTARIOU, Efthymia *et al.* - **Hospital outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* ST147 clonal strain co-producing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases in a tertiary teaching hospital in Northern Greece.** *International Journal of Antimicrobial Agents*. (2018).

PÚBLICO, 2015 - **Hospital de Gaia detecta 102 doentes com bactéria multirresistente | Vila Nova de Gaia | PÚBLICO** [Acedido 4 jul. 2018]. Disponível em <https://www.publico.pt/2015/11/03/sociedade/noticia/rastreio-detectou-bacteria-em-102-doentes-do-hospital-de-gaia-1713185>.

Resistance mechanisms – Antibiotic resistance – ReAct - [Acedido a 16 mai. 2018]. Disponível em <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>.

SANTOS, Cátia *et al.* - **Genetically unrelated multidrug- and carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* detected in outpatients admitted to a Portuguese hospital.** *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 8 (2017) 18–22.

SIDJABAT, Hanna E.; PATERSON, David L. - **Multidrug-resistant *Escherichia coli* in Asia: epidemiology and management.** *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 13:5 (2015) 575–591.

**Surveillance Atlas of Infectious Diseases** - [Acedido a 14 jun. 2018]. Disponível em <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

TACÃO, Marta; CORREIA, António; HENRIQUES, Isabel S. - **Low Prevalence of Carbapenem-Resistant Bacteria in River Water: Resistance Is Mostly Related to Intrinsic Mechanisms.** *Microbial Drug Resistance*. 21:5 (2015) 497–506.

TEKİNTAŞ, Yamaç *et al.* - **Klinik *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında Karbapenemaz Üretimini Saptanmasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Fenotipik Yöntemlerin Karşılaştırılması.** *Mikrobiyoloji Bulteni*. 51:3 (2017) 269–276.

TEMKIN, Elizabeth *et al.* - **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management.** *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1323:1 (2014) 22–42.

TSF - **30 pessoas infetadas por bactéria resistente no Hospital de Gaia** [Acedido a 4 jul. 2018]. Disponível em <https://www.tsf.pt/sociedade/saude/interior/30-pessoas-infetadas-por-bacteria-resistente-no-hospital-de-gaia-4833067.html>.

WHITE, L. *et al.* - **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital wastewater: a reservoir that may be unrelated to clinical isolates.** *Journal of Hospital Infection.* 93:2 (2016) 145–151.

WHO - **Antibiotic resistance** [Acedido a 18 jun. 2018]. Disponível em <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

WHO - **List of priority pathogens** [Acedido a 6 jul. 2018]. Disponível em <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global action plan on antimicrobial resistance.** *WHO Press.* (2015) 1–28.

ZARAKOLU, Pinar *et al.* - **Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013.** *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 85:4 (2016) 466–470.