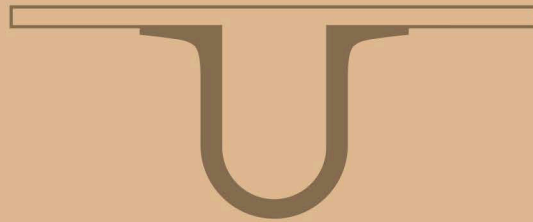




UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Catarina Manuel de Oliveira Cachado Rodrigues

RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS E MONOGRAFIA INTITULADA
“PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCETIBILIDADE DE ISOLADOS CLÍNICOS
DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA NO CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA”

REFERENTES À UNIDADE CURRICULAR “ESTÁGIO”,
SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. ANA PAULA AIRES E DRA. MARÍLIA ROCHA
E MONOGRAFIA ORIENTADA PELA PROFESSORA DOUTORA OLGA CARDOSO,
APRESENTADOS À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Setembro de 2018

Catarina Manuel de Oliveira Cachado Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Prevalência e Suscetibilidade de Isolados Clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no centro Hospitalar e Universitário de Coimbra”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Paula Aires e Dra. Marília Rocha e da Professora Doutora Olga Cardoso, respetivamente, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Catarina Manuel de Oliveira Cachado Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011163923, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Prevalência e Perfil de Suscetibilidade de Isolados Clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 5 de setembro de 2018,


(Catarina Manuel de Oliveira Cachado Rodrigues)

ÍNDICE

PARTE A – RELATÓRIO DE ESTÁGIO DA FARMÁCIA COMUNITÁRIA	1
Lista de Abreviaturas.....	1
I. Introdução	2
II. Enquadramento da farmácia	3
II. ANÁLISE SWOT	4
2.1. Dimensão Interna.....	4
2.1.1 Pontos Fortes	4
2.1.1.1. Localização	4
2.1.1.2. Horário de Funcionamento.....	4
2.1.1.3. Integração/Relacionamento com a equipa	4
2.1.1.4. Estágios de Verão	5
2.1.1.5. Responsabilidade e Empenho	5
2.1.1.6. Sistema Sifarma2000®	5
2.1.1.7. Organização.....	5
2.1.1.8. Divulgação	6
2.1.1.9. Fidelização de utentes	6
2.1.1.10. Formação contínua.....	7
2.1.1.11. Protocolos Valormed/Cartão Saúde	7
2.1.1.12. Serviços farmacêuticos.....	7
2.1.1.13. Receituário/Receitas Desmaterializadas.....	9
2.1.2 Pontos Fracos	10
2.1.2.1. Inexperiência/Insegurança no atendimento	10
2.1.2.2. Preparações de Uso Veterinário.....	10
2.1.2.3. Rutura nacional de stock.....	10
2.2. Dimensão Externa.....	10
2.2.1. Oportunidades	10
2.2.1.1. Aplicação dos conhecimentos adquiridos.....	10
2.2.1.2. Valorização do papel do farmacêutico.....	11
2.2.1.3. Contacto com diferentes tipos de prescrições	11
2.2.1.4. Dispensa de MNSRM.....	11
2.2.1.5. Cross-Selling.....	12
2.2.1.6. Participação na administração de injetáveis	12
2.2.2. Ameaças	13
2.2.2.1. Medicamentos Genéricos.....	13
2.2.2.2. Venda de Dispositivos Médicos e MNSRM fora das farmácias	13
2.2.2.3. Oscilação constante do preço dos medicamentos.....	13
III. CASOS CLÍNICOS.....	14
3.1. Caso Clínico A.....	14

3.2. Caso Clínico B	14
3.3. Caso Clínico C	15
IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
IV. BIBLIOGRAFIA	17
PARTE B – RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA FARMÁCIA HOSPITALAR – CENTRO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA	21
Lista de Abreviaturas.....	21
I. INTRODUÇÃO	22
II. FARMÁCIA HOSPITALAR	23
Serviços Farmacêuticos	23
III. ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO NA FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC ...	24
I. Pontos Fortes.....	24
1.1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	24
1.2. Integração em diferentes setores dos SF.....	24
1.3. Tipos diferentes de distribuição no CHUC.....	25
2. Pontos Fracos.....	26
2.1. Impossibilidade de passar por todos os setores	26
2.2. Subaproveitamento das competências do farmacêutico hospitalar	26
3. Oportunidades	26
3.1. Apresentações ao longo do estágio.....	26
3.2. Oportunidades nos setores onde estive inserida.....	27
3.3. Seguimento Farmacoterapêutico	27
4. Ameaças	27
4.1. Tempo de estágio insuficiente	27
4.2. Setor de difícil acesso.....	28
IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
PARTE C – “PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCETIBILIDADE DE ISOLADOS CLÍNICOS DE <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NO CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA”	31
Lista de Abreviaturas.....	32
Resumo	33
I. INTRODUÇÃO	34
I.1. Pseudomonas aeruginosa	34
I.1.1. Epidemiologia	35

I.1.2. Resistência a antibióticos	36
I.1.3. Mecanismos de resistência	37
I.1.3.1. Permeabilidade da parede celular	38
I.1.3.2. Enzimas inativadoras de antibióticos	39
I.1.3.2.1. β -lactamases	39
I.1.3.2.2. Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.....	40
I.1.3.3. Alterações dos alvos bacterianos	40
II. OBJETIVOS.....	42
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
I. Recolha dos isolados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
IV. RESULTADOS	44
1. ORIGEM DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
2. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE <i>Pseudomonas aeruginosa</i> DOS CHUC	46
2.1. Ano 2012	46
2.2. Ano 2013	47
2.3. Ano 2014	47
2.4. Ano 2015	48
2.5. Ano 2016	49
2.6. Ano 2017	50
2.7. Suscetibilidade aos vários agentes antimicrobianos entre 2012 e 2017.....	50
3. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS RESISTENTES À COLISTINA.....	52
V. DISCUSSÃO	54
1. ORIGEM E SUSCETIBILIDADE DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54
2. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS RESISTENTES À COLISTINA.....	58
V. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
VI. BIBLIOGRAFIA	61
ANEXOS.....	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número total de isolados e doentes por ano: 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017	44
Figura 2: Distribuição dos isolados por Unidade Médica.....	45
Figura 3: Distribuição dos isolados por produto	45
Figura 4: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> , aos antibióticos estudados, no ano de 2012	46
Figura 5: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no ano de 2013	47
Figura 6: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no ano de 2014	48
Figura 7: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no ano de 2015	49
Figura 8: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no ano de 2016	49
Figura 9: Suscetibilidade dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no ano de 2017	50
Figura 10: Frequência de suscetibilidade a vários agentes antimicrobianos dos isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no período entre 2012 a 2017 (%).	51
Figura 11: Comparação da suscetibilidade (%) aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> relativamente ao ano 2012 e 2017.....	52
Figura 12: N° de isolados clínicos resistentes à colistina 2012-2017	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Antibiogramas de isolados clínicos de *P.aeruginosa* resistentes à colisitina..... **53**

Tabela 2: Resistência (%) registada pelo ECDC, em Portugal e média europeia em 2012 e 2016 relativamente a *P. aeruginosa*, no que toca a piperacilina/tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos. Comparação com dados obtidos nos HUC em 2012 e 2016..... **58**

PARTE A – RELATÓRIO DE ESTÁGIO DA FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CF	Ciências Farmacêuticas
CNPEM	Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CTT	Correios de Portugal, S.A.
DCI	Denominação Comum Internacional
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PUV	Preparações de Uso Veterinário
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UC	Universidade de Coimbra
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

No âmbito da Farmácia Comunitária (FC) ao farmacêutico compete um conjunto de tarefas que ao medicamento concernem e que contribuem para a promoção da saúde e bem-estar da comunidade. Enquanto prestador de serviços, será sempre um agente de saúde que tem o dever de promover a qualidade, a eficácia e a segurança do tratamento do doente. Com este objetivo, terá obrigação de manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas de forma a garantir a proteção e preservação da saúde pública.⁽¹⁾

Para exercer esta profissão, é exigida a inscrição na Ordem dos Farmacêuticos (OF), após a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).⁽²⁾ O estágio curricular em FC é uma unidade obrigatória do plano de estudos do MICF, equivalente a uma unidade curricular que tem lugar no último semestre do curso. É neste período que o estudante aplica e consolida conhecimentos que adquiriu ao longo dos semestres anteriores, sendo-lhe proporcionada a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos, em situações da prática profissional. Esta tarefa, que alia a teoria à prática, constitui um desafio diário para o estudante de CF pois coloca-o em contacto com o utente, permitindo-lhe o desenvolvimento da capacidade de resolução de situações concretas. Neste sentido, o último semestre do MICF, reveste-se de uma importância crucial para o futuro farmacêutico, na medida em que contribui para a construção de uma base de formação que lhe permitirá responder eficazmente às necessidades da população de forma autónoma e confiante.

Este relatório diz respeito ao meu estágio curricular, que teve lugar na Farmácia Silva Soares no Bairro Norton de Matos, em Coimbra, tendo decorrido no período compreendido entre 8 janeiro de 2018 e 13 de abril de 2018, sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, diretora técnica desta farmácia. A minha escolha do local para fazer o estágio curricular está relacionada com o facto de ser uma típica farmácia de bairro e, por isso, frequentada por utentes habituais, proporcionando, assim, um atendimento de proximidade, isto é, um acompanhamento mais adequado ao utente.

Neste documento, de acordo com as normas orientadoras, farei uma análise SWOT sobre o meu estágio curricular, uma ferramenta de gestão utilizada pelas empresas no desenvolvimento de uma estratégia empresarial, destacando os Pontos Fortes, os Pontos Fracos, as Oportunidades e as Ameaças.⁽³⁾ De forma a revelar o contributo que este semestre teve na minha formação, irei também salientar a importância da experiência

adquirida através das atividades realizadas e dos casos práticos que presenciei ao longo dos meses em que contactei com os utentes, em contexto da prática profissional.

II. Enquadramento da farmácia

A Farmácia Silva Soares está localizada na Rua Praceta Infante D. Henrique, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Esta farmácia exerce funções há cerca de sessenta anos, tendo alterado três vezes de estabelecimento, mas sempre em locais próximos, no bairro. Isto justifica a relação amigável dos utentes para com a equipa residente e o número considerável de utentes fidelizados. A Farmácia Silva Soares possui uma equipa de trabalho bastante competente e profissional. A grande dinâmica e capacidade de resolução de problemas de todos os membros da equipa eleva o dinamismo e a qualidade de prestação de serviços a um nível de excelência.

Tabela I: Farmácia Silva Soares - Enquadramento

Localização	Bairro Norton de Matos
Horário de Funcionamento	Segunda a Sexta: 8:30 – 20:00H Sábado: 9:00 – 19:00H
Direção Técnica	Dra. Ana Paula Aires
Farmacêutico Substituto	Dra. Catarina Heleno
Farmacêuticos	Dr. João André Gonçalves (Proprietário) Dra. Camila Carvalho
Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica	Sr. Ecílio Gaspar Sr. Fernando Gonçalves Adriana Ferreira

Nos dias de serviço permanente, a Farmácia Silva Soares pratica o horário de acordo com o Decreto-Lei nº. 172/2012, de 1 de agosto, cumprindo o horário de abertura permanente durante 24 horas, garantindo o acesso imediato ao medicamento.⁽⁴⁾

II. ANÁLISE SWOT

2.1. Dimensão Interna

2.1.1 Pontos Fortes

2.1.1.1. Localização

A Farmácia Silva Soares tem uma localização privilegiada, já que se encontra num bairro habitacional, muito próxima das USF Norton de Matos e Briosa, de clínicas dentárias e laboratórios de análises clínicas. Graças à boa localização, a farmácia tem uma grande afluência de utentes, oriundos de diferentes estratos socioeconómicos, culturais e faixas etárias, facto que veio a tornar-se relevante na diversidade de atendimento, possibilitando a minha adaptação a diferentes situações.

Uma considerável fatia da população que frequenta a farmácia, tem poder de compra, o que facilita o aconselhamento de produtos, entre os quais os de venda livre, nomeadamente de dermocosmética, estabelecendo um atendimento mais personalizado e direcionado para as reais necessidades do utente.

2.1.1.2. Horário de Funcionamento

A Farmácia Silva Soares dispõe de um horário entre as 8:30 e as 20:00 toda a semana e aos Sábados entre as 9:00 e as 19:00, estando de acordo com o Decreto-Lei nº 172/2012, de 1 de agosto, legislação que regula o horário de funcionamento das farmácias comunitárias.⁽⁴⁾ Este tipo de horário visa responder às necessidades de toda comunidade, garantindo o acesso aos medicamentos e a produtos de venda livre.

2.1.1.3. Integração/Relacionamento com a equipa

A equipa que se encontra, atualmente, na Farmácia Silva Soares, define-se pela interajuda, trabalho colaborativo, profissionalismo e competência. Todas as qualidades referidas anteriormente, aliadas ao facto de se tratar de uma equipa com diferentes valências e faixas etárias, permitiram a criação de um ambiente harmonioso e estável, no qual consegui integrar-me e evoluir com grande facilidade.

A soma da simpatia com a competência leva à multiplicação de utentes fidelizados.

2.1.1.4. Estágios de Verão

A UC e a FFUC colaboram com várias farmácias no que toca à realização de estágios extracurriculares/estágios de verão. A Farmácia Silva Soares desde sempre colaborou com a FFUC, neste âmbito. Assim sendo, o meu estágio de verão nesta farmácia, no ano de 2017, resultou na familiarização com a equipa técnica e com as tarefas inerentes ao *BackOffice*, tendo contribuído para me tornar mais confiante, com conhecimentos da prática farmacêutica e adaptada ao funcionamento da farmácia.

2.1.1.5. Responsabilidade e Empenho

A responsabilidade e empenho são duas virtudes que primei por ter ao longo de todo o meu estágio. Efetivamente, para além de considerar uma melhor forma de organização no desempenho das tarefas de que eu estava incumbida, é indubitável que qualquer erro que cometamos no atendimento pode resultar em consequências graves para o utente.

2.1.1.6. Sistema Sifarma2000®

Sifarma2000® é um sistema informático de gestão e organização criado pela Glintt®, adotado pela Farmácia Silva Soares. Esta farmácia dispõe de 8 computadores, nos quais o programa está instalado, ligados a um servidor comum. É bastante útil no que toca tanto à realização de encomendas como a gestão de *stocks*, faturação e receituário, gestão e monitorização de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, auxílio no atendimento, permitindo um maior rigor no aconselhamento, graças a toda a informação científica que fornece sobre cada medicamento bem como quaisquer interações que possam ocorrer.⁽⁵⁾

2.1.1.7. Organização

A Farmácia Silva Soares dispõe de uma equipa bastante organizada. Os MSRM encontram-se todos devidamente arrumados e acondicionados, na zona onde é realizada a entrada de todas as encomendas. Apresentam-se separados por forma farmacêutica e por original/genérico. Além disso, a farmácia contém um armazém, onde são organizados todos os excessos. Os MNSRM estão inacessíveis aos utentes, no entanto, alguns estão visíveis. Na zona de passagem dos utentes, existem vários produtos de saúde e bem-estar, aos quais os utentes têm acesso, e gôndolas, onde estão destacados vários produtos. Quanto à dermocosmética, os produtos estão organizados por marcas que, por sua vez,

estão dispostas por gamas. É importante referir que todos os produtos estão dispostos segundo a regra *first in first out*, assegurando que os que são vendidos primeiro serão sempre os que têm menor prazo de validade.

2.1.1.8. Divulgação

A Farmácia Silva Soares procura chegar aos utentes de várias formas, sendo que, uma delas, corresponde à divulgação, pela sua página de facebook, de promoções que se encontram em vigor, no momento da publicação, e das atividades que se desenvolvem em dias “festivos”.

Além disso, a Farmácia Silva Soares tem por hábito a decoração das montras por temáticas, sendo que essa tarefa era desenvolvida pelas estagiárias, tendo como objetivo divulgação e atração dos utentes.

2.1.1.9. Fidelização de utentes

Apesar da Farmácia Silva Soares dispor de uma grande diversidade de utentes, a maior parte pertence a uma população mais idosa, visto que, em geral, são os que mais recorrem aos serviços da farmácia, devido às complicações inerentes à idade. Com efeito, é com frequência que as pessoas mais idosas se dirigem ao farmacêutico para controlo dos parâmetros bioquímicos, mostrando a sua confiança no profissionalismo dos recursos humanos da farmácia. Refira-se também que a política da farmácia se baseia na satisfação das necessidades do utente, tendo sempre em conta a sua capacidade monetária, promovendo, desta forma, a adesão à terapêutica prescrita.

A maioria dos utentes que frequenta esta farmácia é fidelizada, pois beneficia de uma ficha de utente no *software* de gestão Sifarma2000® que inclui dados relevantes para a emissão de fatura e uma listagem que compreende toda a medicação, bem como respetiva dosagem e marca fornecida ao utente. Isto resulta num atendimento mais eficiente, já que permite uma dispensa correta e adequada.

A fidelização dos utentes é uma mais-valia quer para o utente quer para a farmácia, na medida em que possibilita a venda de MSRM destinados a doenças crónicas, através da venda suspensa a crédito dos medicamentos, regularizada posteriormente, o que evita a falha da toma da medicação, por inexistência de receita.

2.1.1.10. Formação contínua

A formação contínua é indispensável na carreira de qualquer profissional, visto que corrobora os nossos conhecimentos e garante a atualização constante, concedendo-nos a possibilidade “de assegurar que os doentes retiram o maior benefício terapêutico dos seus tratamentos pelo uso de medicamentos”.⁽⁶⁾

Assim sendo, durante o estágio, foi-me dada a oportunidade de assistir a todas as formações possíveis, dentro e fora da farmácia, tendo também tido conhecimento da possibilidade de assistir a formações *online*, nos mais variados domínios. Acredito que todas as formações a que assisti contribuíram bastante para a minha formação e para uma resposta mais adequada à necessidade de cada utente.

2.1.1.11. Protocolos Valormed/Cartão Saúde

A Farmácia Silva Soares dispõe de um protocolo com o Valormed, que tem como objetivo a gestão de medicamentos fora do prazo e dos resíduos existentes nas embalagens vazias. Impede-se, desta forma, para o bem da saúde pública, que estes resíduos estejam acessíveis ao público como outro qualquer resíduo humano.⁽⁷⁾ Os utentes desta farmácia, muitas vezes, deslocavam-se até ela, unicamente, para deixarem os seus medicamentos fora do uso, no contentor do Valormed. Cabe-nos também a nós, farmacêuticos, colaborar com estas iniciativas de proteção do meio ambiente e saúde pública, alertando a população sobre a importância de adesão a este projeto.

A farmácia também pertence ao programa das Farmácias Portuguesas, sendo que se encontra associada ao Cartão Saúde, que substituiu o antigo cartão das Farmácias Portuguesas. A adoção deste programa é bastante benéfica, pois gera a satisfação dos utentes, tendo em conta que possibilita a obtenção de pontos, por parte destes, através de compra de produtos de saúde e bem-estar e de medicamentos. Estes pontos podem ser rebatidos por produtos que estão presentes no catálogo das Farmácias Portuguesas.

2.1.1.12. Serviços farmacêuticos

Com o evoluir dos tempos, as farmácias deixaram de ser “meros locais de venda de medicamentos”, passando a ter a possibilidade de prestar “serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes.”⁽⁸⁾

A Farmácia Silva Soares dispõe de vários serviços, de entre os quais destaco:

- Medição de parâmetros bioquímicos

No que diz respeito a estes parâmetros, na farmácia onde estagiei, são medidos a pressão arterial, glicemia, colesterol total e triglicéridos. Neste tipo de serviço, é possível um melhor acompanhamento/controlo dos utentes, permitindo a sensibilização destes. Atualmente, ainda há alguma tendência para desvalorizar a própria condição de saúde, tendo em conta que as consequências do descontrolo, principalmente na diabetes mellitus e na dislipidemia, mostram-se a médio/longo prazo. Além disso, uma parte da população, principalmente a idosa, mantém ideias erradas sobre certas patologias. É importante referir que o papel do farmacêutico também é informar a população e intervir eficazmente no controlo destas patologias, corrigindo quaisquer lacunas. Desta forma, contribui, certamente, para uma maior qualidade de vida dos utentes.

- Preparação da medicação individualizada

Enquanto estagiária, tive a oportunidade de preparar a medicação de uma doente fidelizada. Tratava-se de uma utente polimedicada, a qual tive a possibilidade de alertar acerca da importância da toma correta de toda a medicação, garantindo segurança e eficácia da terapêutica.

- Serviços simples de enfermagem
- Manipulados/ Preparações extemporâneas

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁽⁹⁾ A Farmácia Silva Soares dispõe de um laboratório bem equipado, o que se torna numa mais-valia quando há prescrições de medicamentos manipulados, que devem apresentar-se segundo o Decreto-Lei nº 95/2004.⁽⁹⁾ Tive oportunidade de participar na preparação destes, sendo que, na sua maioria, se tratava de formas farmacêuticas semi-sólidas. O cálculo do PVP destes medicamentos, por parte da farmácia, “é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem”.⁽¹⁰⁾

O laboratório também é utilizado para a realização de preparações extemporâneas, sobretudo, de antibióticos. A sua preparação deve ser feita no ato da dispensa do medicamento, tendo em conta a sua baixa estabilidade após a sua reconstituição.

- Serviços de Nutrição / Consulta do Pé Diabético

A Farmácia Silva Soares possui um serviço de consultas de nutrição com recurso a uma nutricionista especializada. Dispõe, igualmente, de consultas do pé diabético, nas quais coopera com um podologista especializado nesta área.

2.1.1.13. Receituário/Receitas Desmaterializadas

Ao longo do estágio, foi-me concedida a oportunidade de contactar com o receituário e todos os procedimentos que o envolvem. Relativamente aos tipos de prescrição, existem três, a Prescrição Manual, a Prescrição Eletrónica Materializada e a Prescrição Eletrónica Desmaterializada. Quanto à Manual, tendo em conta que está mais sujeita a erros, apenas é permitida em situações excecionais, sendo elas a) Falência informática; b) Inadaptação do prescriptor; c) Prescrição no domicílio; d) Até 40 receitas/mês.⁽¹¹⁾ Atualmente, são as Prescrições Eletrónicas Desmaterializadas, as que mais frequentemente são apresentadas na farmácia.

No que toca à retificação do receituário, é indispensável conferir vários fatores:

- nº da receita bem conservado;
- identificação do prescriptor (nome, vinheta e assinatura);
- dados do utente (nome, número de beneficiário e regime especial de comparticipação ou despachos e portaria, se aplicável);
- identificação do local de prescrição;
- identificação do medicamento, prescrito por DCI acompanhado pelo seu CNPEM, dosagem, forma farmacêutica, tamanho e número da embalagem e data da prescrição.

Assim, há a possibilidade de detetar eventuais erros, como a faturação em subsistemas errados, aceitação de prescrições fora do prazo, prescritas erradamente ou sem a assinatura do prescriptor. Aquando da deteção de erros, procede-se, muitas vezes, à reimpressão do verso da receita, que deverá ser acompanhada de uma justificação. Todo este procedimento é imprescindível para o fecho dos lotes. Cada lote é constituído por 30 receitas de um organismo que as comparticipa. O receituário relativo ao SNS é enviado, com a respetiva documentação, para o CCF da Maia pelos CTT, devendo-se garantir que a entrega seja feita antes do dia 10 do mês seguinte à faturação. O receituário referente aos restantes organismos cumpre um procedimento semelhante ao descrito anteriormente, no entanto, toda a documentação respeitante é enviada para a ANF, que encaminha o receituário para os organismos respetivos.⁽¹²⁾

2.1.2 Pontos Fracos

2.1.2.1. Inexperiência/Insegurança no atendimento

Apesar de ter tido contacto com a dinâmica da farmácia, durante o estágio de verão, o contacto com os utentes apenas ocorreu durante o estágio curricular. Inicialmente o receio de falhar é inevitável, pois qualquer informação errada pode repercutir-se na saúde e bem-estar dos utentes. Assim sendo, tentei esforçar-me perante os utentes, mas todas as decisões que tomei foram com conhecimento da equipa técnica.

2.1.2.2. Preparações de Uso Veterinário

Considero que, ao longo da minha formação académica, os conhecimentos adquiridos nesta área não são os mais direccionados para a realidade na farmácia comunitária. Isto porque, na minha opinião, nos falta algum conhecimento acerca das formulações presentes no mercado. A Farmácia Silva Soares possui um stock de PUV adequado para as necessidades dos utentes. Contudo, senti dificuldades no aconselhamento deste tipo de produtos.

2.1.2.3. Rutura nacional de stock

A falta de certos medicamentos, infelizmente, é uma realidade da área farmacêutica. Consequentemente, leva à falha de abastecimento dos stocks das farmácias, impedindo o acesso aos medicamentos por parte dos utentes, o que constitui um aspeto muito preocupante. Contudo, a Farmácia Silva Soares empenha-se diariamente para obter os medicamentos em falta, contactando os distribuidores e os laboratórios para estar atualizada sobre a situação de cada um deles.

2.2. Dimensão Externa

2.2.1. Oportunidades

2.2.1.1. Aplicação dos conhecimentos adquiridos

O estágio curricular permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos nove semestres do MICF, dando-me as competências necessárias para iniciar a vida profissional na área farmacêutica. De facto, os conhecimentos teóricos são uma base

extremamente importante quando podem ser aplicados na prática. O estágio dá-nos a possibilidade de aplicar as valências que adquirimos ao longo dos cinco anos e, principalmente, de obtermos a prática necessária nesta área.

2.2.1.2. Valorização do papel do farmacêutico

Atualmente, a população demonstra cada vez mais que valoriza o papel do farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento. Os utentes da Farmácia Silva Soares valorizam bastante o farmacêutico, sendo que, muitas vezes, recorrem a nós para se informarem acerca da medicação que lhes foi prescrita. Além disso, é crescente o número de utentes que se dirigem à farmácia para obterem um aconselhamento sobre produtos de dermocosmética, que se podem adquirir facilmente e, na maioria dos casos, a preços mais acessíveis.

2.2.1.3. Contacto com diferentes tipos de prescrições

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de contactar com os três tipos de prescrições. Atualmente, como disse anteriormente no ponto 3.1.1.14., as prescrições eletrónicas desmaterializadas são as que mais são apresentadas na farmácia pelos utentes. Além disso, a farmácia tem muitos médicos reformados como utentes fidelizados, o que leva a que, por ser mais simples para estes, na maioria das vezes, passem as prescrições médicas manualmente.

As prescrições desmaterializadas são as que apresentam mais vantagens relativamente às outras prescrições, uma vez que, no ato do levantamento dos medicamentos, o utente pode optar por levar todos os produtos que foram prescritos ou apenas parte deles, em datas distintas e em locais diferentes; “assentam num processo mais eficaz e seguro de controlo de emissão e dispensa”; também permitem que os utentes usufruam do direito de opção durante o levantamento dos produtos.⁽¹³⁾ Além disso, são práticas, contornando esquecimentos, inovadoras e sustentáveis, evitando o desperdício de papel, poupando, também, impressoras e tinteiros.⁽¹⁴⁾

2.2.1.4. Dispensa de MNSRM

Diariamente, o farmacêutico é confrontado com a cedência de MNSRM, quer seja por iniciativa do utente (automedicação) quer por indicação farmacêutica, perante o qual

tem o dever de, após avaliar quais as necessidades do utente, se responsabilizar pela indicação de medidas não farmacológicas e pela seleção do MNSRM.

No caso de se tratar de uma indicação farmacêutica, surge a oportunidade de aplicar todo o conhecimento adquirido, requerendo que o “farmacêutico possua a sua formação atualizada”, aconselhando o tratamento farmacológico mais adequado à situação do utente como forma de resolver ou aliviar o problema de saúde considerado como não grave e de curta duração. Em caso de automedicação, o farmacêutico apresenta um papel crucial na garantia do uso consciente e controlado do medicamento.⁽¹⁵⁾

2.1.2.5. Cross-Selling

A economia nacional atual exige ao farmacêutico uma abordagem cuidada em cada atendimento, sendo que, neste contexto, pode surgir a oportunidade de se diferenciar e de acrescentar valor ao atendimento através do *cross-selling*.

Entenda-se *cross-selling* como a “oferta ao cliente de produtos complementares àquele que o cliente está disposto a comprar”⁽¹⁶⁾, sendo, portanto, uma estratégia utilizada de forma crescente na farmácia de oficina. Esta “tática” de marketing deve ser aplicada unicamente para benefício do utente, permitindo a satisfação e fidelização dos mesmos, o incremento das vendas e a diferenciação da concorrência.

Para a aplicação de *cross-selling* é, portanto, essencial a formação e atualização contínuas para que o aconselhamento seja benéfico para ambas as partes.

2.1.2.6. Participação na administração de injetáveis

Na Farmácia Silva Soares, a administração de injetáveis “é da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico” e é executada por “farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos”.⁽¹⁶⁾ Ao longo do meu estágio curricular, foram muitos os utentes que se dirigiram à farmácia para a administração de injetáveis, sendo que tive a oportunidade, com consentimento do utente em causa, para observar a administração.

2.2.2. Ameaças

2.2.2.1. Medicamentos Genéricos

A dúvida, sobre a diferença entre medicamentos originais e os genéricos, é algo constante e que faz parte do dia-a-dia da farmácia comunitária. Uma grande parte da população, nomeadamente a idosa, ainda não consegue compreender qual a relação entre eles. A confusão recai sobre a grande diferença de preços entre ambos, sendo que são bioequivalentes e biodisponíveis. Todas estas incertezas provocam desconfiança relativamente à eficácia e qualidade do medicamento genérico.

Um outro aspeto consiste na dificuldade que estes trazem para a gestão do *stock*. Hoje em dia, existem inúmeros genéricos de diferentes laboratórios, o que leva a que tenham diferentes preços que, por conseguinte, permitem que os utentes tenham várias opções de escolha. Concluí, deste modo, que é necessário um estudo aprofundado relativo às escolhas dos utentes e à prescrição dos médicos da região, garantindo que, esteja sempre presente no *stock*, os medicamentos de eleição dos utentes fidelizados, primando pela sua satisfação.

2.2.2.2. Venda de Dispositivos Médicos e MNSRM fora das farmácias

O “Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de Junho altera o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, no sentido de permitir que os MNSRM possam ser vendidos fora das farmácias”⁽¹⁸⁾. Esta providência acabou por prejudicar o setor das farmácias comunitárias, visto que resultou na redução do PVP destes produtos, diminuindo as margens de lucro e fragilizando a faturação das farmácias, visto que representava uma boa porção desta.

Esta medida acabou por provocar a banalização do medicamento e a dispensa do aconselhamento farmacêutico, sendo ele o especialista desta área. É também dever do farmacêutico ultrapassar este tipo de ameaças através da aplicação de novas estratégias de marketing e de uma dispensa ativa, garantindo, deste modo, a sua sustentabilidade.

2.2.2.3. Oscilação constante do preço dos medicamentos

A entrada de novos genéricos no mercado e a alteração do preço dos medicamentos de referência obrigam a que haja a constante alteração das participações. Como consequência, há a oscilação do preço do medicamento a pagar pelo utente, criando uma situação incómoda para este.

III. CASOS CLÍNICOS

3.1. Caso Clínico A

FR dirigiu-se à farmácia como, habitualmente, fazia todos os dias. Naquela manhã, apresentava-se com astenia, tremores, apatia e fala “arrastada”. Antes de a encaminhar para o hospital, consultei a ficha de utente para me inteirar de toda a medicação que se encontrava a fazer.

Tratava-se de uma senhora com cerca de 75 anos, hipertensa e diabética. Encontrava-se a fazer Metformina 850 mg, Perindopril + Amlodipina 8/10 mg, Indapamida 2,5 mg, Beta-histina 24 mg e Zolpidem 10 mg. Reparei que, no dia anterior, tinha-lhe sido prescrito Concor[®] 5 mg. De imediato, procedi à medição da pressão arterial e da glicémia. Relativamente à medição do primeiro parâmetro, fiz dois registos, com a utente sentada e com intervalo de cerca de 2 minutos⁽¹⁹⁾. Na primeira medição, o tensiómetro registava 126/80 mmHg e na segunda medição registava 124/78 mmHg. Após concluir que a pressão arterial se encontrava estabilizada, procedi à medição dos níveis de glicémia, que se encontrava a 186 mg/dl. Questionei a utente se estava em jejum, tendo obtido uma resposta negativa da sua parte.

Perante toda a situação, foi decidido encaminhá-la para o seu centro de saúde, tendo comunicado, com o seu médico de família, o que tinha ocorrido. Ao contactarmos com o seu médico, concluímos que a utente tinha hipersensibilidade ao bisoprolol, tendo-lhe sido retirado de imediato.

3.2. Caso Clínico B

Uma senhora dirigiu-se à farmácia, onde se queixou que apresentava sintomatologia inicial de infeção urinária. Perguntei-lhe que sintomas tinha, ao que me respondeu que sentia algum ardor ao urinar e uma certa urgência miccional. Também referiu que costuma ter infeções recorrentes e que o médico lhe costumava prescrever Monuril[®] 3g de 2 saquetas. Assim sendo, propus-lhe que iniciasse o tratamento de choque proporcionado pelo RoterCysti[®], com a toma de 2 comprimidos, 4 vezes por dia, durante 1 dia e continuar com a toma de 2 comprimidos, 2 vezes ao dia, durante 4 dias. Trata-se de um MNSRM à base de extratos de folhas de uva-ursina que tem a capacidade de alterar as características da superfície celular das bactérias, diminuindo a sua capacidade de aderência às células uroepiteliais.⁽²⁰⁾ Além disso, aconselhei a toma de algumas medidas

não farmacológicas, de forma a aumentar a eficácia do tratamento e a prevenir futuras infecções, como a ingestão abundante de água, evitar o uso de roupa apertada, utilizar roupa interior de algodão e evitar a retenção prolongada da urina. Referi também que, posteriormente a este tratamento, deveria ser consultada por um médico para fazer análises. Como se tratava de infecções urinárias recorrentes, ainda lhe recomendei que, após o tratamento da infecção urinária, tomasse o Roter Cystiberry[®], concretamente, 1 cápsula por dia, de 4 em 4 meses. Este dispositivo médico tem como base arando vermelho, cujas proantocianidinas inibem a aderência das bactérias às células uroepiteliais.⁽²¹⁾

Como se tratava de uma utente que poderia voltar a ter recidivas, perguntei-lhe que produto utilizava para a higiene íntima, ao que me respondeu que não utilizava nenhum específico. Aconselhei a utilização WOMAN ISDIN Higiene Íntima, um gel de cuidado íntimo, para utilização diária, de forma a ajudar ao equilíbrio do pH da flora vaginal e a uma melhor higienização.⁽²²⁾

BM tratava-se de uma utente de passagem que se tornou fidelizada graças à satisfação face à resolução do seu problema.

3.3. Caso Clínico C

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia dizendo que apresentava prurido intenso e vermelhidão vaginal. A utente referiu ainda que comprou num hipermercado Canesten[®] Creme, já o tendo aplicado várias vezes, mas sem melhorias da sintomatologia. Após algumas questões, a utente refere amenorreia há alguns meses, afrontamentos e que, nas relações sexuais, sente falta de lubrificação e, por vezes, dor. Aconselhei a parar de imediato com o anti-fúngico, visto poder tratar-se de sintomatologia provocada pela menopausa.

Recomendei o WOMAN ISDIN Hidratante Vulvar, sugerindo a utilização duas vezes ao dia, preferencialmente de manhã e ao deitar, para o alívio do prurido, hidratação contínua e para proteção de possíveis agentes agressores.⁽²³⁾ Juntamente com este produto, aconselhei também o WOMAN ISDIN Hidratante Vaginal, aplicando uma monodose, três vezes por semana, alternadamente, de preferência, ao deitar, para uma maior eficácia.⁽²⁴⁾ Este produto proporciona uma hidratação imediata e prolongada do epitélio vulvar, reduzindo sintomas de secura e atrofia vaginais, falta de lubrificação e dor durante as relações sexuais.⁽²⁴⁾

A utente também pediu aconselhamento acerca de um produto para higiene íntima. Aconselhei o Germisdin® que limpa, refresca e suaviza, mantendo intacta a fisiologia e o pH da zona íntima, graças aos agentes celulósicos que constituem a sua composição.⁽²⁵⁾

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel do farmacêutico é de extrema importância uma vez que, muitas das vezes, é às farmácias que os utentes se deslocam para serem tratados os seus problemas relacionados com saúde e bem-estar. Desta forma, é essencial que o farmacêutico, como agente de saúde pública, aplique os seus conhecimentos da melhor forma para que o aconselhamento se torne numa mais-valia para a saúde do utente e para a diferenciação de espaços de venda de MNSRM.

Ao farmacêutico é exigido uma grande bagagem de valências, que necessita de constante atualização para que possa acompanhar e satisfazer os utentes. Para além disso, trata-se de uma profissão capaz de marcar a diferença, transformando os cuidados de saúde em prol da saúde e bem-estar dos utentes e da economia do país.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (1998) 1–9
2. REPÚBLICA, D. DA. Regulamento de Admissão na Ordem dos Farmacêuticos. *Diário da República*, 2ª série 73, (2017) 6982–6987
3. A análise SWOT - Portal Gestão. Disponível em: www.portalgestao.com/artigos/2614-a-analise - (Consult. 30/03/2018)
4. INFARMED. Decreto-Lei nº 172/2012, de 1 agosto. *Legis. Farm. Compil.* (2012) 1–7
5. Sifarma2000. Disponível em <http://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>. (Consult. 31/03/2018)
6. Desenvolvimento Profissional Contínuo - Formação Contínua - Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/desenvolvimento-profissional-continuo/> (Consult. 31/03/2018)
7. Quem somos : ValorMed. - Disponível em: <http://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos>. (Consult. 07/04/2018)
8. DIÁRIO & REPÚBLICA. Portaria nº97/2018, de 9 de abril. (2017). 1556-1557.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº594/2004, de 2 de junho. *Diário da República*, 1.ª série-B 129, (2004) 3441–5
10. INFARMED. Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril. *Legis. Farm. Compil.* 14, (2004) 1–4
11. INFARMED. Portaria nº 769/2004, 1 de julho. *Legis. Farm. Compil.* 14, (2004) 4-7

12. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3 (2014) 1–23
13. ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. -Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. (2015)
14. Serviço Nacional de Saúde. 'Receitas sem papel'. (2016) Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>. (Consult.: 07/04/2018)
15. FARMÁCIAS PORTUGUESAS. Farmácias Portuguesas. Novas Receitas Eletrónicas. Disponível em: www.receitaelectronica.pt. (Consult.: 07/04/2018)
16. JOSE SANTOS, H. AT ALL. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons. Nac. da Qualidade*, 3ª edição, (2009) 53
17. BASTOS, E. O que é o cross selling? - Portal Gestão. (2015) 1 - Disponível em: <https://www.portal-gestao.com/artigos/7583-o-que-é-o-cross-selling.html>. (Consult.: 16/04/2018)
18. INFARMED. Deliberação nº145/CD/2010. *INFARMED* (2010) 2
19. Decreto-Lei nº 238/2007 de 19 de junho. (2007) 238–35
20. GEORGE, H. M. Hipertensão Arterial: definição e classificação. *Direção-Geral da Saúde* (2013) 1–6
21. HEAD, K. A. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern. Med. Rev.* 13, (2008) 227–244
22. ALFARO-VIQUEZ, E., ESQUIVEL-ALVARADO, D., MADRIGAL-CARBALLO, S., KRUEGER, C. G. & REED, J. D. Cranberry proanthocyanidin-chitosan hybrid nanoparticles as a potential inhibitor of extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion of gut

epithelial cells. *Int. J. Biol. Macromol.* 111, (2018) 415–420

23. WOMAN ISDIN Higiene Íntima | isdin.com. - Disponível em: www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/higiene-intima. (Consult.: 16/04/2018)
24. WOMAN ISDIN Hidratante vulvar | isdin.com. - Disponível em: www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vulvar. (Consult.: 16/04/2018)
25. WOMAN ISDIN Hidratante Vaginal | isdin.com. - Disponível em: www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vaginal. (Consult.: 16/04/2018)
26. Germisdin Higiene Íntima | isdin.com. Disponível em: www.isdin.com/pt-PT/produto/germisdin/higiene-intima. (Consult.: 16/04/2018)

PARTE B – RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA FARMÁCIA HOSPITALAR – CENTRO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de Abreviaturas

CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
HG	Hospital Geral
HP	Hospital Pediátrico
HSC	Hospital Sobral Cid
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
MBB	Maternidade Bissaya Barreto
MDM	Maternidade Daniel de Matos
SC	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos

I. INTRODUÇÃO

“Farmácia hospitalar (...) é o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber.”⁽¹⁾ Após a implementação do Decreto-Lei nº 30/2011, de 2 de março, o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, CHUC E.P.E, resultou da fusão do Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E, Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra e dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. O CHUC é constituído por 6 unidades hospitalares, HUC, HG, HP, MBB, MDM, HSC, tendo esta fusão o objetivo, segundo o Decreto-Lei referido anteriormente, da integração, complementaridade, concentração de recursos e compatibilização de desígnios estratégicos, para a promoção de um atendimento efetivo e personalizado aos doentes, aumentando, desta forma, a eficiência dos serviços.⁽²⁾

Trata-se de um hospital com cerca de 1800 camas, com múltiplas vertentes, tendo uma disponibilidade de 24h durante 7 dias por semana, para que tenha a possibilidade de satisfazer as necessidades de todos os doentes que a ele se dirigem. Apresenta como base a missão da prestação de cuidados de saúde da mais elevada qualidade aliada ao ensino científico e prático, tornando-o, assim, numa referência a nível nacional.⁽³⁾

Sendo o CHUC uma estrutura multifacetada e complexa, o farmacêutico apresenta-se como especialista do medicamento e agente da saúde pública, garantindo que os cuidados de saúde prestados são os mais adequados para cada doente, assegurando uma cedência correta da terapêutica, bem como a eficácia, qualidade e segurança de todos os medicamentos.⁽⁴⁾

O estágio na farmácia hospitalar do CHUC decorreu segundo o diagrama de fluxo do estágio predefinido no caderno de estagiário. (Anexo I)

II. FARMÁCIA HOSPITALAR

Serviços Farmacêuticos

O Decreto-Lei nº 48547, 27 de agosto regulamenta o “Exercício da Atividade Farmacêutica”, e define a função dos farmacêuticos como “(...) preparar, conservar e dispensar medicamentos ao público, de acordo com o regime próprio das farmácias e dos laboratórios”. Contudo, o farmacêutico também se encontra “ao serviço da saúde pública”, devendo considerar a sua profissão como uma missão de inteira dedicação aos doentes e ao seu bem-estar.⁽⁵⁾ Em adição, o farmacêutico é também um profissional responsável pela “emblemática do medicamento”, tendo o dever de assegurar que toda a informação, assistência e educação, no que toca ao medicamento, chega ao doente.⁽⁶⁾

Os Serviços Farmacêuticos (SF) permitem que todas as atividades farmacêuticas hospitalares ou serviços aliados a elas, sejam exercidas.⁽¹⁾ Trata-se um departamento que dispõe de autonomia técnico-científica, apesar de se encontrarem sujeitos a uma orientação por parte dos Órgãos de Administração do Hospital onde está inserido.⁽¹⁾ Os SF têm a responsabilidade de garantir a utilização racional do medicamento, ao longo de todo o seu circuito, certificando-se da sua adequada utilização, de forma a minimizar os riscos e custos a eles associados, bem como a ampliação dos benefícios e do controlo de todas as atividades em que o medicamento se encontre envolvido.^{(1),(7)}

Os SF do CHUC E.P.E. são dotados de várias e diferentes responsabilidades e funções, apresentando 8 setores principais, nomeadamente, Gestão e Organização dos Serviços Farmacêuticos e Comissões Técnicas Farmacêuticas, Gestão e Aprovisionamento, Serviço de Informação de Medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Ensaios Clínicos, Cuidados Farmacêuticos e Auditoria Interna.⁽⁸⁾

Atualmente, no CHUC, Hospital onde cumpro o meu estágio em Farmácia Hospitalar, o farmacêutico, como especialista do medicamento, apresenta um papel pouco “ativo”, mas que é, ainda assim, imprescindível, tal como a elaboração de protocolos, validação de prescrições médicas, gestão de *stocks*, realização de notas de encomenda, entre outros.

III. ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO NA FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC



Esquema 1: Resumo da análise SWOT ao estágio em farmácia hospitalar

I. Pontos Fortes

I.1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O CHUC é um hospital que se caracteriza por um grande número de valências, apresenta grandes dimensões e é de caráter universitário, o que proporcionou um conhecimento da ampla realidade que é o funcionamento de uma farmácia hospitalar.

Assim sendo, tive a oportunidade de conhecer, na prática, o desempenho geral dos SF, acompanhando o circuito do medicamento, em meio hospitalar.

I.2. Integração em diferentes setores dos SF

No decorrer do estágio, foi-me concedida a oportunidade de integrar três setores dos SF. Considero que dois dos setores, pelos quais passei, são de extrema importância num meio hospitalar. O setor da Distribuição permitiu-me compreender todo o circuito do medicamento, para além de que permite ao farmacêutico ter um papel mais ativo e crítico nas prescrições médicas. O setor dos Cuidados Farmacêuticos possibilitou-me uma maior compreensão relativamente à importância da monitorização dos fármacos, através dos acertos farmacocinéticos, com base nos fatores clínicos e laboratoriais. Relativamente aos Ensaio Clínicos, apesar de se tratar de um setor no qual estive um tempo reduzido,

permitiu-me entender qual o circuito do medicamento experimental e qual o papel do farmacêutico neste setor, em particular.

1.3. Tipos diferentes de distribuição no CHUC

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) permite o fornecimento de medicamentos em dose unitária, para um intervalo de tempo de 24 horas, especificamente para cada doente. Todos os medicamentos são ordenados por gavetas, sendo estas identificadas com o nome do serviço, número do processo, nome do doente e cama. Para que a dispensa destes medicamentos seja feita, é necessária a validação da prescrição por parte do farmacêutico, diminuindo os erros e permitindo um acompanhamento farmacoterapêutico.

A Distribuição Tradicional consiste na reposição do *stock* nivelado semanalmente, sendo que os *stocks* mínimo e máximo são, anteriormente, estabelecidos pelos SF e pelos SC, tendo por base as necessidades de cada serviço. Este tipo de distribuição tem uma maior importância em serviços, nos quais a DIDDU não é praticável, tal como nas urgências.

A Distribuição Especial baseia-se na distribuição de medicamentos que requerem legislação especial, tal como hemoderivados e estupefacientes e psicotrópicos, devido às propriedades que apresentam, exigindo um controlo rigoroso do seu circuito.

Por fim, a Distribuição de Medicamentos a Doentes em Regime de Ambulatório destina-se a doentes que têm a possibilidade de efetuar o tratamento no domicílio. No entanto, os medicamentos que são cedidos requerem, maioritariamente, controlo e vigilância frequente, não só pelas próprias patologias, mas também pela alta toxicidade destes fármacos utilizados neste tipo de tratamentos. Para além disso, é de extrema importância garantir a adesão à terapêutica, não só pelo bem do doente, como também pelo elevado valor económico do próprio medicamento.

1.4. Integração numa equipa de saúde multidisciplinar

No CHUC, existem serviços nos quais o farmacêutico integra equipas multidisciplinares, permitindo a realização de visitas a doentes do(s) doente(s), podendo participar na melhoria de um ou vários doentes. Durante o meu estágio, tive internados. Há o conhecimento da história clínica, diagnóstico e evolução a oportunidade de visitar

dois serviços, Ortopedia e Nefrologia. No entanto, considero que esta intervenção do farmacêutico ainda está pouco desenvolvida.

2. Pontos Fracos

2.1. Impossibilidade de passar por todos os setores

Não foi possível a passagem por todos os setores, uma vez que o tempo de estágio é curto. Para além disso, existem determinadas áreas que exigem elevadas cargas de trabalho, por parte dos farmacêuticos, o que também impediu o aprofundamento de conhecimentos e o adequado acompanhamento.

2.2. Subaproveitamento das competências do farmacêutico hospitalar

O farmacêutico hospitalar dispõe de um conhecimento alargado da área da farmacologia, sendo, portanto, um especialista do medicamento. No entanto, apesar de ser uma mais-valia, a sua participação na progressão ou estabilização do doente não é tão ativa. De facto, farmacêutico apresenta um papel de extrema importância no acompanhamento do doente, principalmente no que toca à revisão da medicação e à reconciliação da terapêutica. Com uma intervenção mais ativa deste profissional de saúde, haveria uma otimização dos cuidados de saúde e dos custos inerentes à descompensação destes doentes. Na prática, há pouca interação do farmacêutico com o doente, no que toca, principalmente, a este tipo de atuação.

3. Oportunidades

3.1. Apresentações ao longo do estágio

Ao longo dos dois meses de estágio, foi-me dada a oportunidade de apresentar vários doentes que segui, tendo exposto todas as propostas de mudanças que faria para cada doente. Assim, analisei possíveis mudanças de formas de administração, duração do tratamento, presença de duplicação, omissão de medicamento e dose, baseando-me em fatores clínicos ou laboratoriais. Permitiu-me, desta forma, ter uma opinião mais crítica relativamente às prescrições médicas, tendo em conta as condições do doente.

Durante o estágio, foi-me, também, dado um Manual de Estagiário que permitiu um maior aproveitamento dos setores onde me encontrava, pois exigia que adquirisse

determinadas capacidades, consoante os setores onde estava inserida. (Anexo 2 e 3) No seguimento do caderno de estagiário, também nos foi proposto o acompanhamento de um doente, a partir do qual pudéssemos desenvolver um caso clínico. (Anexo 4)

3.2. Oportunidades nos setores onde estive inserida

No setor dos Cuidados Farmacêuticos, foi-me dada a oportunidade de acompanhar doentes que faziam determinados agentes antimicrobianos e que necessitavam de acertos farmacocinéticos. Pude, com o devido acompanhamento, propor acertos da antibioterapia com base em fatores laboratoriais e clínicos, tal como participar na monitorização destes.

No setor da Distribuição, foi-me concedida a oportunidade de ceder medicação em ambulatório bem como transmitir toda a informação necessária ao doente. Para além disso, também me foi possível a validação de algumas prescrições médicas. Todas estas atividades foram realizadas sob vigilância da farmacêutica responsável.

3.3. Seguimento Farmacoterapêutico

Durante o meu estágio, enquanto estive no setor da Distribuição, pude participar na validação farmacêutica, tendo-me permitido compreender a importância do papel do farmacêutico no acompanhamento da terapêutica dos doentes. Várias vezes foi necessária intervenção do farmacêutico junto do médico, para que se discutisse qual a terapêutica mais adequada a implementar. Contudo, esta prática não foi feita tantas vezes quantas eu esperava.

4. Ameaças

4.1. Tempo de estágio insuficiente

O estágio apresenta um tempo bastante limitado de horas, sendo que o aumento da duração deste possibilitava um maior aproveitamento, uma vez que permitiria a passagem por um maior número de setores, proporcionando, desta forma, um conhecimento mais abrangente dos SF.

4.2. Setor de difícil acesso

Tendo em conta os apertados recursos financeiros, a contratação de farmacêuticos para a área hospitalar tem sido limitada, atualmente, levando à estagnação das carreiras e dificultando a entrada de recém-licenciados nesta área.

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os SF representam um setor de elevada importância para o correto funcionamento de um hospital, uma vez que os farmacêuticos possuem um papel vital na garantia de que todos os padrões de qualidade e segurança sejam mantidos ao longo de todo o circuito do medicamento, bem como na prestação dos cuidados de saúde que estão ao seu alcance.

O estágio em farmácia hospitalar concedeu-me a oportunidade de ter uma perspectiva mais realista da importância do papel de um farmacêutico hospitalar, uma vez que garante a medicação e dose corretas e assegura a utilização correta dos medicamentos.

Considero, também, que o farmacêutico, enquanto agente da saúde, deve afirmar-se mais como especialista do medicamento e demonstrar que é de extrema importância a sua integração nas equipas médicas, uma vez que todo o trabalho desenvolvido será em prol do doente.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. *Legis. Farm. Compil.* (1962) - [Consult. 04/07/2018]
2. Decreto-Lei nº30/2011 de 2 de Março. *Diário da República, 1ª série* (2011) 1274–1275 - [Consult. 04/07/2018]
3. www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/missao-visao-e-valores.php - [Consult. 04/07/2018] - Disponível em: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/missao-visao-e-valores.php>>
4. Regulamento Interno do CHUC, EPE. (2012) - [Consult. 04/07/2018] - Disponível em: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/informacoes/informacoes-uteis/legislacao-institucional.php>>
5. Decreto-Lei n.º 48547, de 27 de Agosto de 1968 - Exercício da actividade farmacêutica. *Diário da República n.º 168* (1968) II Série - [Consult. 04/07/2018]
6. *Decreto de lei 41/91, de 22 de outubro.* (1991). 5448–5459 - [Consult. 04/07/2018]
7. BROU, M. H. L. et al. Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* (2005) 69 - [Consult. 04/07/2018] - Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar>
8. Serviços Farmacêuticos do CHUC - [Consult. 04/07/2018] - Disponível em: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-a-prestacao-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.php>>

PARTE C – “PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCETIBILIDADE DE ISOLADOS CLÍNICOS DE *Pseudomonas aeruginosa* NO CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA”

“The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.”

Alexander Fleming, (1945)

Lista de Abreviaturas

AmpC	Beta-lactamase do tipo AmpC
ATB	Antibiótico(s)
CHC	Centro Hospitalar de Coimbra
CHUC	Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECDC	European Centre for Disease Prevention
EUCAST	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESBL	Beta-lactamases de Largo Espectro
FC	Fibrose Quística
HP	Hospital Pediátrico
HSC	Hospital Sobra Cid
MALDI-TOF	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-flight
MBB	Maternidade Bissaya Barreto
MBL	Metalo-Beta-Lactamases
OprD	Outer membrane porin D
ORL	Otorrinolaringologia
QRDR	Quinolone Resistance-Determining Regions
RNA	Ácido Ribonucleico
UCC	Unidade de Cuidados Continuados
UCCI	Unidade de Cuidados Continuados Integrados

Resumo

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria oportunista que mais infecções nosocomiais provoca, uma vez que tem uma capacidade incrível de resistir a grande parte dos antibióticos, seja pela sua capacidade de adquirir genes ou por já possuir essa capacidade de forma intrínseca.

Uma vez que a resistência bacteriana é hoje um grave problema de saúde pública, pois conduz ao aumento de morbidade e mortalidade, para além de pesar na economia, a vigilância e o controlo são fundamentais para que se consiga compreender melhor quais os mecanismos de resistência, o que leva à sua evolução e transmissão.

No estudo presente, avaliou-se os perfis de suscetibilidade e a prevalência de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, desde o dia 1 de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2017, para demonstrar, da melhor forma, a realidade deste problema, no hospital em causa.

A resistência estudada de *P. aeruginosa* neste hospital é elevada, uma vez que se mostra superior, tanto em 2012 como em 2017, aos valores publicados pelo ECDC, nos respetivos anos. Para além disso, não há sinais de grandes melhorias significativas ao longo dos anos estudados.

Tendo em conta que foi demonstrado que esta bactéria tem uma tendência acrescida para progredir na sua multirresistência, é aconselhável que se desenvolva ou se aperfeiçoe medidas de prevenção e controlo de resistência a antibióticos e de infeções, visto que se trata de uma situação cuja evolução se tornará incontrolável, caso não se atue eficazmente.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*, resistência bacteriana, patógeno oportunista, infeções nosocomiais

I. INTRODUÇÃO

É sabido que os antibióticos (ATB) salvaram inúmeras vidas e que contribuíram para o controlo de diversas doenças infecciosas, que foram a causa de morbilidade e mortalidade durante grande parte da existência do ser humano.⁽¹⁾ Além disso, ajudaram a aumentar a esperança média de vida, através da alteração do *outcome* das infeções bacterianas, incluindo os países com condições pobres de higiene.⁽²⁾

Uma vez que se trata de um grupo de medicamentos bastante utilizados na medicina humana, está demonstrado que são, muitas vezes, empregues de forma errónea e excessiva.⁽²⁾ A sua utilização indiscriminada teve como consequência a adaptação das bactérias a este grupo farmacológico, através de vários mecanismos.⁽³⁾

Infeções nosocomiais são, várias vezes, causadoras da morbilidade e mortalidade de doentes internados nos hospitais.⁽⁴⁾ O incremento do desenvolvimento das bactérias multirresistentes, provocam maiores complicações nas infeções nosocomiais, uma vez que há tendência para uma menor reação à terapêutica que, por conseguinte, leva ao prolongamento da doença e ao agravamento dos custos de saúde.^{(4),(5)}

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria que, atualmente, é considerada um dos principais microrganismos causadores de infeções nosocomiais.⁽⁶⁾ É conhecida como uma bactéria oportunista, uma vez que afeta, principalmente, doentes imunodeprimidos como doentes sujeitos a quimioterapia, com fibrose quística e queimados.⁽⁶⁾

Geralmente, esta bactéria é causadora de infeções de difícil tratamento. Para além disso, é um microrganismo que desenvolve fácil e rapidamente mecanismos de resistência, dificultando as escolhas terapêuticas, resultando em internamentos mais prolongados e em todas as consequências que daí advêm. Assim sendo, torna-se particularmente importante vigiar a evolução da suscetibilidade de *P. aeruginosa*, uma vez que a capacidade de multi-resistência resulta, muitas vezes, no insucesso de muitas terapêuticas instituídas.⁽⁷⁾

I.1. *Pseudomonas aeruginosa*

O género *Pseudomonas* é, originalmente, constituído por uma quantidade enorme de bactérias não fermentativas heterogêneas que estão agrupadas pela sua similaridade morfológica.⁽⁸⁾ Este género foi designado por *Pseudomonas*, pois, geralmente, estão organizados em pares de células que se assemelham a uma única célula.⁽⁸⁾ Existem mais de

200 espécies de *Pseudomonas*, contudo, —*Pseudomonas aeruginosa* é a espécie mais importante, tendo esta uma ampla distribuição por vários ambientes.^{(8),(9)}

Pseudomonas aeruginosa é um microrganismo oportunista não formador de esporos, gram-negativo, apresenta-se em forma de bastonete, com dimensões entre 0,5 e 1,0 µm de largura e 1,5 e 5,0 µm de comprimento, possui um ou vários flagelos polares que permitem que tenha mobilidade e, também, catalase e oxidase positiva.⁽⁹⁾ Esta bactéria forma colônias redondas e lisas, com cor verde fluorescente, devido à produção de dois pigmentos fluorescentes, piocianina e pioverdina, que estão também envolvidos na sua patogenicidade.^{(1),(9)} A sua temperatura de crescimento está entre os 37°C e 42°C, sendo que o seu crescimento ótimo a 42 °C é o que a torna distinguível relativamente a outras *Pseudomonas*.⁽¹⁾ Possui um metabolismo aeróbico restrito com o oxigénio, como o único aceitador final de eletrões, sendo que, em alguns casos, pode utilizar, como alternativa, o nitrato, como aceitador final de eletrões, permitindo o seu crescimento anaeróbio.⁽⁹⁾ *Pseudomonas aeruginosa* pode residir numa ampla variedade de nichos ambientais, uma vez que consegue utilizar uma grande variedade de nutrientes, sendo o ambiente húmido propenso ao seu crescimento. Também pode ser encontrada no solo, em algumas plantas e em meio hospitalar, como chão e lavatórios.^{(8),(9)}

1.1.1. Epidemiologia

P. aeruginosa é um patógeno oportunista que está presente numa grande variedade de ambientes⁽⁸⁾. É ubíqua na natureza, sendo que, na comunidade, pode ser encontrada em piscinas, solo, desumidificadores e vegetais, e em meio hospitalar em lavatórios, piscinas de hidroterapia, antissépticos, ventilação mecânica e equipamentos de diálise.^{(8),(9),(10)} Contudo, esta bactéria raramente está presente na flora microbiana normal dos seres humanos.⁽¹⁰⁾ *P. aeruginosa* é uma das maiores ameaças de infeções nosocomiais para uma variedade de doentes como imunodeprimidos ou neutropénicos, incluindo doentes em quimioterapia, com fibrose quística e queimados, principalmente se estiverem a receber antibioterapia de largo espectro.^{(9),(11)} Pode ser encontrada em locais que permaneçam constantemente húmidos como tubos endotraqueais, em doentes que se encontrem ventilados nas UCI (Unidades de Cuidados Intensivos).⁽⁹⁾ Desta forma, doentes neutropénicos ou ventilados têm um elevado risco de sofrer pneumonias associadas ao ventilador, por este patógeno, particularmente durante a administração de ATB de largo espectro.⁽¹²⁾ Uma das principais causas de septicémia em queimados é a colonização por

P. aeruginosa, devido às lesões profundas na pele.⁽¹¹⁾ Pessoas com doenças pulmonares como fibrose quística ou DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) têm também fatores de elevado risco para infeção pulmonar provocada por esta bactéria, sendo que é o patógeno mais comumente encontrado no trato respiratório destes doentes.⁽¹³⁾ Infeções crónicas no trato respiratório são a maior causa de morbilidade e mortalidade em indivíduos com FQ (Fibrose Quística).⁽¹³⁾ No caso de doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida, tendo em conta as defesas diminuídas, são também um grupo de risco para infeções pulmonares.^{(13),(16)}

Trata-se de um patógeno oportunista bastante relevante a nível europeu, uma vez que é o maior responsável por pneumonia adquirida nas Unidades de Cuidados Continuados (UCC), o terceiro nas infeções urinárias e o sexto que mais frequentemente é isolado a partir de amostras sanguíneas, sendo que, em Portugal, é o terceiro maior causador destas infeções.⁽¹⁷⁾

1.1.2. Resistência a antibióticos

“Os antibióticos foram, provavelmente, uma das terapias com maior sucesso na história da medicina”⁽¹⁾, pois trata-se de substâncias químicas, sintéticas ou naturais que têm capacidade bacteriostática ou bactericida, sem que, de uma forma desejável, possuam efeitos tóxicos para o ser humano.⁽¹⁶⁾ Estes são considerados uma das maiores descobertas da medicina moderna, uma vez que contribuíram para um aumento significativo da esperança média de vida, diminuindo a mortalidade tanto em infeções provocadas na comunidade e em meio hospitalar, como também em situações com pobres condições sanitárias.⁽²⁾ No entanto, tornou-se evidente que, após a descoberta da penicilina, em 1928, por Alexander Fleming, se desenvolveu rapidamente uma resistência a esta, demonstrando que vários mecanismos são uma resposta bacteriana, inata e natural, aos ATB.^{(17),(18)} Infelizmente, ao contrário de outros fármacos, os ATB têm tendência a perder a sua eficácia ao longo do tempo, devido ao desenvolvimento de resistências pelas bactérias.⁽²⁾

A classificação dos ATB pode ser feita consoante o seu mecanismo de ação. Existem diferentes tipos de ATB, sendo que, os que são mais utilizados como “anti-pseudomonais” são os β -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas.^{(18),(19), (20)} A utilização excessiva de ATB no tratamento de infeções por *P. aeruginosa* originou uma geração de bactérias resistentes.⁽¹⁸⁾ Na generalidade, é usual as resistências desenvolverem-se devido a vários fatores que atuam sinergicamente.^{(17),(18)}

Esta bactéria expressa um amplo repertório de mecanismos de resistência, para além de que é intrinsecamente resistente a vários ATB, uma vez que a sua membrana externa apresenta uma permeabilidade mais baixa 12 a 100 vezes que outras bactérias gram-negativas, como a *E. coli*, possui várias bombas de efluxo e uma β -lactamase AmpC codificada ao nível dos cromossomas.^{(18),(21)} Este tipo de resistência é significativa contra β -lactâmicos (aminopenicilinas e cefalosporinas de 1ª e 2ª geração) e quinolonas, principalmente.^{(21),(22)} Para além disso, *P. aeruginosa* é capaz de adquirir resistência, que surge através da exposição aos ATB, resultando na seleção de uma grande quantidade de mutações genéticas cromossómicas ou na aquisição de genes de resistência através de elementos genéticos como plasmídeos, transposões ou integrões.⁽²³⁾

1.1.3. Mecanismos de resistência

P. aeruginosa tem uma capacidade incrível de resistir à maioria dos antimicrobianos, uma vez que a maioria dos mecanismos de resistência que apresenta são eficazes.^{(23),(26)} Os que são conhecidos podem ser divididos em 3 categorias: a diminuição da permeabilidade celular, que diminui a entrada de antibiótico dentro da célula, seja pela diminuição da quantidade de porinas ou pela alteração da produção das bombas de efluxo, que permitem o aumento da expulsão de antibiótico para fora da célula; a produção de enzimas inativadoras de antibióticos, que impedem o correto funcionamento destas, como as β -lactamases ou as enzimas inativadoras de aminoglicosídeos; a alteração dos alvos bacterianos que impossibilitam a ligação dos antibióticos à bactéria, prejudicando, por conseguinte, a sua atividade sobre a célula bacteriana.^{(18),(25),(26)} A resistência aos β -lactâmicos é posta em prática através da produção de enzimas inativadoras, como as β -lactamases, e da redução da permeabilidade da parede celular.^{(18),(22)} No que toca aos aminoglicosídeos, *P. aeruginosa* recorre a enzimas que os inativam ou a alterações de determinados alvos bacterianos, inibindo a sua atividade. Quanto às fluoroquinolonas, geralmente, a sua atividade fica diminuída por sofrerem a atuação de várias bombas de efluxo ou pela redução da permeabilidade da parede celular.⁽²⁴⁾ Além disso, as fluoroquinolonas também perdem a sua atividade devido a mutações genéticas das topoisomerases, que impedem a sua ligação a estas enzimas, perdendo a sua eficácia.⁽²⁴⁾

1.1.3.1. Permeabilidade da parede celular

A membrana externa da parede celular da *P. aeruginosa* é atravessada por porinas (proteínas hidrofílicas) que a tornam semi-permeável, permitindo o transporte de nutrientes para a célula.⁽²⁷⁾ Estas porinas apresentam um volume de exclusão menor que o de porinas de outras Gram-negativas, permitindo que a *P. aeruginosa* seja resistente a antibióticos de elevado peso molecular.⁽²⁶⁾ A sinergia entre a diminuição da permeabilidade da parede celular e a produção de sistemas de efluxo desenvolve uma resistência intrínseca a vários fármacos.⁽¹⁹⁾

OprD é uma porina que funciona como a principal entrada dos carbapenemos no interior da célula, permitindo também a entrada de aminoácidos e pequenos peptídeos.⁽²⁷⁾ Serve como porta de entrada, principalmente, para o imipenemo, uma vez que é mais hidrofílico que o meropenemo.⁽²⁷⁾ No entanto, quando a bactéria se encontra na presença de ATB hidrofílicos, tem a capacidade de alterar a transcrição do gene da porina OprD, como a prematura conclusão da transcrição, ou através de mutações no gene, que impedem a correta produção da porina.⁽²⁷⁾ Consequentemente, há o desenvolvimento de resistência ao imipenemo e a diminuição da efetividade do meropenemo, não afetando, de forma óbvia, quaisquer outros β -lactâmicos que não utilizem estas porinas.^{(27),(28)}

Uma boa evidência de que a membrana externa confere à *P. aeruginosa* uma boa barreira aos antibióticos é o facto de terem sido observadas várias bombas de efluxo ativo de antibióticos, presentes na membrana, que contribuem para a aquisição de resistência bacteriana.⁽¹⁸⁾ O efluxo dos antibióticos é mediado por estes sistemas de efluxo que estão associados à parte externa da membrana, sendo que os mais problemáticos são os que transportam vários antimicrobianos, uma vez que são capazes de expulsar vários compostos química e estruturalmente diferentes.⁽¹⁸⁾ Os sistemas de efluxo que, até ao momento, foram descritos são o MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM.^{(18),(28)} A bomba de efluxo MexAB-OprM é a que apresenta capacidade para transportar o maior número de substratos, como fluoroquinolonas e β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonamo e carbapenemos, exceto imipenemo pois contém uma cadeia hidrofóbica).^{(18),(29),(30)} A MexCD-OprJ faz, principalmente, a exportação de fluoroquinolonas e cefalosporinas de 4^a geração, cefepima e cefpiroma.^{(18),(22),(30)} A MexEF-OprN afeta a atividade, essencialmente, das fluoroquinolonas, no entanto, é conhecido que uma mutação no regulador *mexT* provoca a sobreprodução desta bomba e a diminuição da expressão da porina OprD, afetando a suscetibilidade ao

imipenemo.^{(30),(31)} Por fim, a bomba MexXY-OprM, quando sobre-regulada, exporta, sobretudo, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.^{(18),(30)}

1.1.3.2. Enzimas inativadoras de antibióticos

A existência de enzimas inativadoras, na *P. aeruginosa*, estão descritas para os β -lactâmicos e aminoglicosídeos.⁽²⁰⁾ A produção das β -lactamases é responsável pelo desenvolvimento da principal resistência aos β -lactâmicos.⁽²²⁾ No que toca às enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos, estas dividem-se em 3 grupos diferentes.⁽²²⁾

1.1.3.2.1. β -lactamases

As β -lactamases são o mecanismo mais importante da *P. aeruginosa*, pois o efeito antimicrobiano dos β -lactâmicos é inibido por estas enzimas, uma vez que têm a capacidade de, durante a passagem destes na membrana, hidrolisar a ligação amida do anel β -lactâmico.^{(18),(19)}

A classificação das β -lactamases, segundo Ambler, compreende 4 classes de enzimas, A, B, C e D.⁽³²⁾ A classe B apresenta, no seu centro ativo, zinco, o que leva a que seja conhecida pela classe das metalo- β -lactamases.^{(32),(19)} As restantes classes contêm um centro ativo com serina.⁽³⁰⁾

A AmpC é uma β -lactamase e está incluída na classe C de Ambler.⁽³²⁾ A sua produção é feita, maioritariamente, em reduzidas quantidades, revelando resistência às aminopenicilinas, a cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, a duas cefalosporinas de 3ª geração (cefotaxima e ceftriaxona) e ao ertapenemo.⁽³⁰⁾ No entanto, quando a sua sobre-expressão é induzida, pode desenvolver diminuição de suscetibilidade a todos os β -lactâmicos, exceto aos carbapenemos.⁽³⁰⁾ É também importante referir que a AmpC não é inibida pelo tazobactam ou ácido clavulânico, que são inibidores de β -lactamases.⁽³⁰⁾

No que toca às ESBL (β -lactamases de largo espectro) conferem resistência à maioria dos β -lactâmicos (com exceção dos carbapenemos), contudo são inibidas pelos inibidores de β -lactâmicos.⁽¹⁹⁾ No entanto, existe uma enzima hidrolítica, GES-2, que tem a capacidade de hidrolisar carbapenemos.⁽¹⁹⁾ Conhecem-se várias subclasses de ESBL como, PER, VEB, GES, SHV, TEM, CTX-M, entre outras, sendo que todas pertencem à classe A de Ambler.⁽¹⁸⁾ As enzimas do tipo OXA (oxacilinas) pertencem ao grupo da classe D de Ambler, pois não têm a capacidade de hidrolisar cefalosporinas de espectro

alargado e, para além disso, não são inibidas por inibidores de β -lactâmicos (exceto a OXA-18⁽¹⁹⁾), sendo, por isso, consideradas num grupo à parte.⁽³⁰⁾ A disseminação das enzimas OXA é garantida por integroes ou plasmídeos, pois é onde a maioria é codificada.^{(19),(30)}

Quanto às MBL (Metallo- β -lactamases) são enzimas da classe B de Ambler⁽³²⁾ e são responsáveis pela hidrólise de carbapenemos e outros β -lactâmicos, exceto os monobactâmicos. Não são inibidas por inibidores de β -lactâmicos, como ácido clavulânico ou tazobactam, e degradam carbapenemos de uma forma bastante eficaz.⁽¹⁹⁾ Contudo, a sua atividade é inibida pela ação de agentes quelantes, como o EDTA.⁽¹⁹⁾ Encontram-se divididas em vários subgrupos, apresentando-se os principais como IMP, VIM, SPM e GIM, disseminando-se, como as OXA, por plasmídeos e integroes.^{(19),(30)} Todas as suas características, descritas anteriormente, tornam as MBL difíceis de contornar no que toca a opções terapêuticas.

1.1.3.2.2. Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos atuam na inibição da síntese proteica das células, provocando a morte das células bacterianas.⁽¹⁷⁾ As enzimas que os inativam atuam através da ligação de radicais de acetil, fosfato ou adenil aos grupos de amino e hidroxilo, na molécula do antibiótico.^{(30),(19)} Desta forma, as modificações induzidas reduzem, de forma significativa, a afinidade dos aminoglicosídeos à subunidade ribossómica 30S, que é o seu alvo bacteriano.^{(19),(30)} Estas enzimas, geralmente, são codificadas por plasmídeos e são classificadas em 3 famílias - adeniltransferases, fosforiltransferases e acetiltransferases.⁽³¹⁾

1.1.3.3. Alterações dos alvos bacterianos

A modificação conformacional dos alvos bacterianos, aos quais os antibióticos se ligam, é uma das alterações mais comumente encontradas quando há resistência às fluoroquinolonas na *P. aeruginosa*.⁽¹⁸⁾

O primeiro alvo das fluoroquinolonas é a DNA-girase, que impede que ocorra a replicação do DNA, levando à morte das células bacterianas.^{(33),(34)} A resistência desenvolvida às fluoroquinolonas ocorre devido a alterações desta topoisomerase, através de mutações genéticas no *gyrA* e *gyrB*, que codificam a QRDR, conhecida por “região

determinante da resistência às fluoroquinolonas”, já que estas mutações diminuem a suscetibilidade das fluoroquinolonas.⁽³³⁾

A atividade dos aminoglicosídeos depende da ligação à subunidade 30S do RNA.⁽¹⁹⁾ A metilação desta subunidade diminui a suscetibilidade aos aminoglicosídeos, pois impede que se liguem ao ribossoma das bactérias.⁽¹⁹⁾ A primeira metilase a ser descoberta na *P. aeruginosa*, a RmtA, foi no Japão, em 2003, tendo sido, o gene que a codifica, *rmtA*, localizado em transposões móveis, o que facilita a sua propagação horizontal.⁽¹⁹⁾ Em 2007, RmtD foi descoberta no Brasil, revelando elevada resistência, tal como a RmtA, aos aminoglicosídeos.⁽¹⁹⁾

A atividade dos β -lactâmicos também é afetada pela alteração conformacional dos alvos bacterianos, neste caso das *penicillin-binding proteins* (PBP), dado que diminui a sua afinidade para as penicilinas.⁽¹⁸⁾

II. OBJETIVOS

P. aeruginosa é um patógeno nosocomial oportunista, responsável pela maioria das infecções hospitalares locais ou sistêmicas em doentes imunodeficientes.⁽³⁵⁾ Esta bactéria é resistente à maioria dos agentes antimicrobianos.⁽³⁵⁾ Assim sendo, este estudo revela a sua importância no sentido de alertar a Comissão de Prevenção e Controlo para que atue de forma preventiva e ativa. Neste âmbito, recolheram-se dados relativos aos isolados clínicos de *P. aeruginosa* do CHUC, com o objetivo de se perceber a evolução da resistência desta bactéria ao nível deste Centro Hospitalar.

- Avaliar suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* entre 2012 e 2017;
- Avaliar a evolução da resistência aos antibióticos nos últimos seis anos.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

I. Recolha dos isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*

Para o estudo pretendido, recolheram-se os dados de 6819 isolados de *P. aeruginosa*, colhidos de 6819 doentes entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2017. As amostras foram recolhidas de doentes internados nas várias enfermarias do CHUC. O CHUC tem cerca de 1800 camas, que se encontram distribuídas por 6 polos: Hospital Universitário de Coimbra (HUC); Centro Hospitalar de Coimbra (CHC); Hospital Pediátrico (HP); Maternidade Bissaya Barreto (MBB); Maternidade Daniel de Matos (MDM); Hospital Psiquiátrico Sobral Cid (HPSC).

Até Novembro de 2014, dispunha-se de dois laboratórios de microbiologia, sendo que um se encontrava nos HUC e analisava amostras de doentes dos HUC e da MBB e o outro nos CHC, estudando amostras provenientes do CHC, HP, HSC. Desta data em diante, ocorreu a fusão de ambos os laboratórios, tendo-se passado a tratar todos os produtos no laboratório de microbiologia dos HUC.

O sistema automático “MicroScan WalkAway” (Dade Behring) foi utilizado para realizar a identificação e os estudos de suscetibilidade aos vários ATB, nos CHC até novembro de 2014 e, a partir dessa data, foram utilizados o “Vitek 2” e “Vitek MS” (BioMérieux) nos HUC, seguindo todas as instruções fornecidas pelo fabricante.

Recolheram-se isolados de vários produtos biológicos, tais como secreções brônquicas, urina, exsudados, sangue, cateteres, drenos, líquidos e outros produtos biológicos.

IV. RESULTADOS

I. ORIGEM DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE *Pseudomonas aeruginosa*

Entre os anos 2012 e 2017, foram recolhidos dados inerentes ao número de doentes com infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, no CHUC. Uma vez que vários doentes apresentavam mais que um isolado, foi estudado um isolado por doente, sendo, portanto, um total de 6819: 1106 em 2012; 1085 em 2013; 1166 em 2014; 1100 em 2015; 1211 em 2016 e 1151 em 2017. (Figura 1)

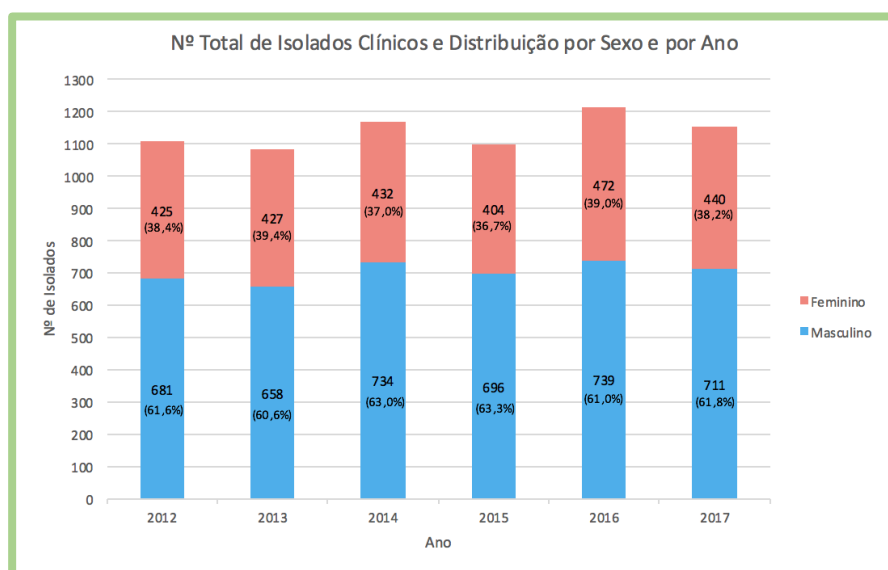


Figura 1: Número total de isolados e doentes por ano: 2012, 2013, 2014, 2015, 2016,

De entre o total de doentes, observou-se que 61,9% eram do sexo masculino. 8,1% dos doentes tinham idade inferior a 25 anos, 12,6% entre os 26 e 50 anos, 38% entre os 51 e 74 anos e 41,3% idade superior a 75 anos.

No que toca à distribuição dos isolados pelos serviços, 47,3% eram provenientes das Unidades Médicas (Medicina Interna, Pneumologia, Cardiologia, Dermatologia, Neurologia, Reumatologia, Imunoalergologia, Infeto-Contagiosas, Nefrologia, Oftalmologia, Psiquiatria); 23,4% das Unidades Cirúrgicas (Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular, Queimados, Neurocirurgia, Transplantes Renais, Transplantes Hepáticos, Cirurgia Cardiorrástica, UCCI, Cirurgia Maxilo-Facial); 14,4% das Urgências; 8,2% das Unidades Cirúrgicas (Ortopedia, ORL, Gastroenterologia, Urologia, Ginecologia/Obstetrícia); 6,7% do Hospital Pediátrico. (Figura 2)

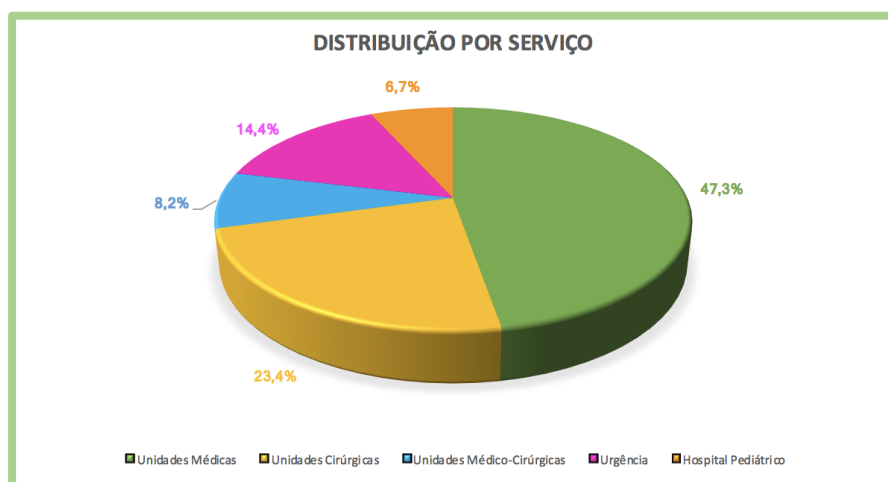


Figura 2: Distribuição dos isolados por Unidade Médica

Relativamente aos produtos estudados, eram todos de origem hospitalar. Isolaram-se *Pseudomonas aeruginosa* de 31% de secreções brônquicas (aspirado brônquico, expetoração, lavado brônquico alveolar); 22% de dispositivos médicos (pontas de cateter, sacos coletores, tubos endo-traqueais, próteses, drenos); 19,7% de exsudados (feridas cirúrgicas/não cirúrgicas, pús de abscesso, aspirado de feridas); 13,9% de urina; 7,5% de hemoculturas; 5,9% de outros produtos biológicos (fezes, biópsias). (Figura 3)

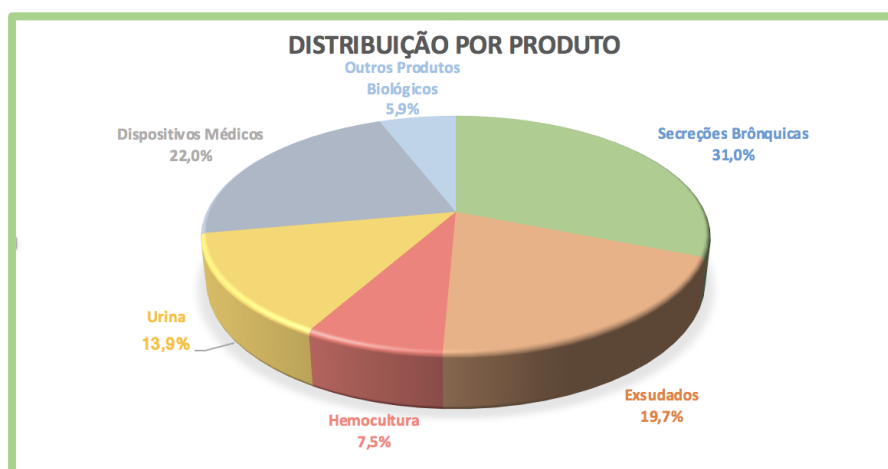


Figura 3: Distribuição dos isolados por produto

2. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE *Pseudomonas aeruginosa* DOS CHUC

2.1. Ano 2012

No ano de 2012, foram estudados 1106 isolados clínicos de *P. aeruginosa*, sendo que os perfis de antibiogramas foram obtidos pelo Vitek 2[®] (BioMérieux) e MicroScan Walkaway[®] (Beckman Coulter).

O ATB que se mostrou mais eficaz foi a colistina, apresentando uma suscetibilidade de 100%. No que diz respeito aos aminoglicosídeos, foi o segundo grupo de antimicrobianos que demonstrou ser mais eficaz, uma vez que a tobramicina e amicacina apresentaram perfis de suscetibilidade de 82,9% e 88%, respectivamente. Quanto às cefalosporinas, a ceftazidima apresenta uma maior atividade, 78%, do que a cefepima, cefalosporina de 4^a geração, com 73%. No que toca aos carbapenemos, o imipenemo e meropenemo apresentaram suscetibilidades muito semelhantes, 75% e 76%, respectivamente. Ainda no que diz respeito aos β -lactâmicos, a piperacilina/tazobactam, continua a ser uma preferência no CHUC, apesar de apresentar uma suscetibilidade de 72%, e o aztreonamo foi o que demonstrou menor eficácia, juntamente com a fluoroquinolona estudada, a ciprofloxacina, uma vez que apenas 65% e 67%, respectivamente, dos isolados clínicos foram sensíveis (Figura 4).

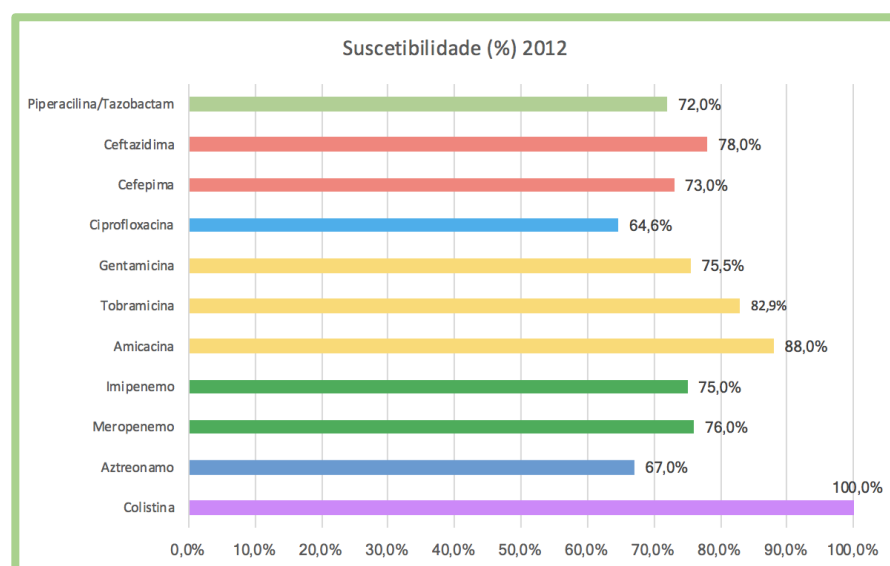


Figura 4: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2012

2.2. Ano 2013

No ano de 2013, foram estudados 1085 isolados clínicos, respeitantes a 1085 doentes.

Comparando com o ano de 2012, a suscetibilidade dos isolados clínicos diminuiu para todos os β -lactâmicos. A diminuição mais acentuada ocorreu para o aztreonamo, seguido do meropenemo, tendo apresentado uma diferença de 10% e 6%, respetivamente. O grupo dos aminoglicosídeos também demonstrou uma diminuição de suscetibilidade, apesar de não ter sido tão acentuada como os β -lactâmicos. No que toca às fluoroquinolonas, estas não apresentaram diferenças significativas, relativas ao ano anterior. A colistina continuou sem apresentar qualquer resistência. (Figura 5)

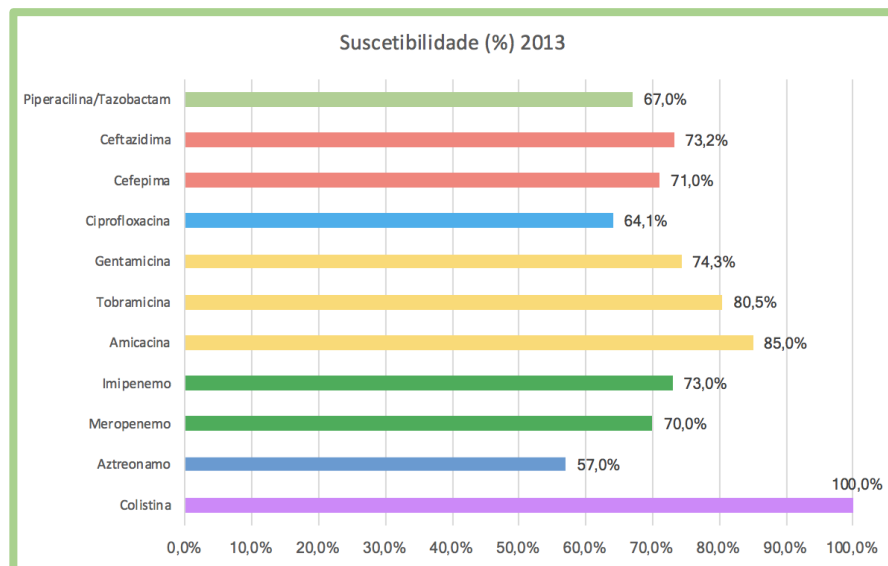


Figura 5: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2013

2.3. Ano 2014

No ano de 2014, foram estudados 1166 isolados clínicos de 1166 doentes.

Neste ano, verificou-se que a suscetibilidade aos β -lactâmicos diminuiu para três antibióticos deste grupo, para a cefepima (4%), meropenemo (5%) e para o aztreonamo (41%) que foi o que demonstrou uma diminuição mais acentuada. No grupo dos aminoglicosídeos, foi demonstrado um aumento na suscetibilidade da gentamicina e da tobramicina, tendo sido a amicacina o único cuja suscetibilidade dos isolados clínicos diminuiu (4%). A suscetibilidade à ciprofloxacina continuou praticamente idêntica à do ano

anterior. O ano de 2014 foi o primeiro ano em que se detetaram as primeiras estirpes resistentes à colistina, no CHUC. (Figura 6)

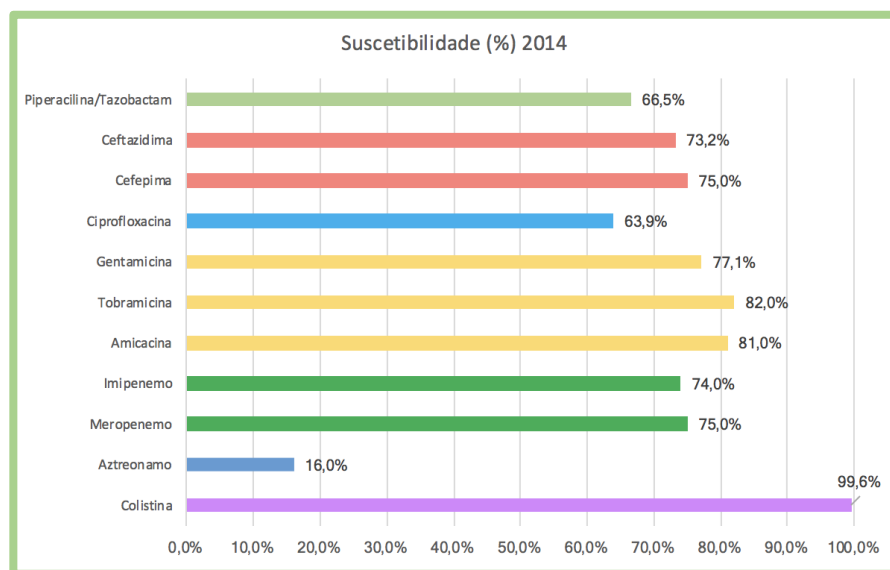


Figura 6: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2014

2.4. Ano 2015

No ano de 2015, foram estudados 1100 isolados clínicos de 1100 doentes.

Relativamente ao ano de 2014, os isolados clínicos apresentaram diminuição de suscetibilidade para todos os β -lactâmicos, sendo que a piperacilina/tazobactam e aztreonamo foram os que demonstraram uma diminuição mais acentuada, 6,5% e 7%, respetivamente. Tanto para as fluoroquinolonas como para os aminoglicosídeos, houve um aumento de suscetibilidade, apresentando-se a amicacina como o que teve maior incremento (3,3%), sendo o aminoglicosídeo com maior atividade. Neste ano, continuaram a observar-se isolados clínicos resistentes à colistina. (Figura 7)

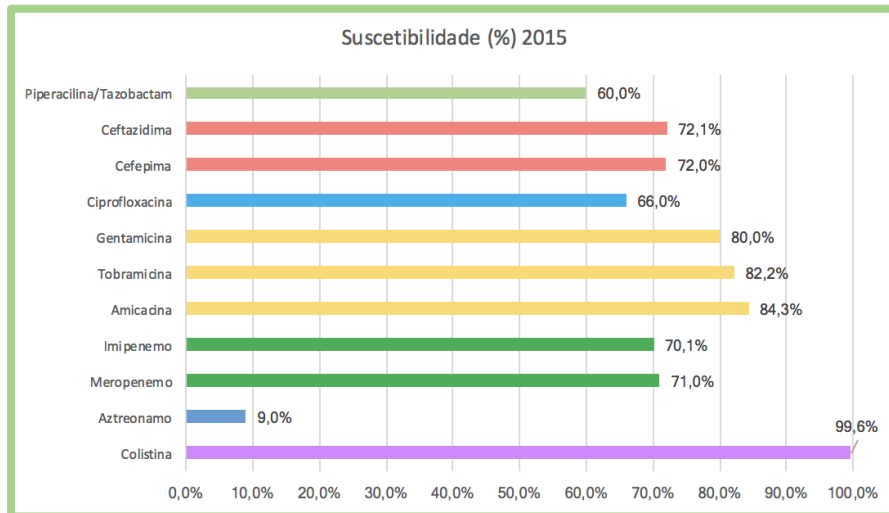


Figura 7: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2015

2.5. Ano 2016

No ano de 2016, foram estudados 1211 isolados clínicos de 1211 doentes.

Comparativamente com o ano de 2015, em 2016, observou-se aumento de suscetibilidade para todos os antibióticos estudados, excetuando o aztreonamo, que se manteve com uma suscetibilidade de 9% e a colistina, cuja suscetibilidade diminuiu. Observou-se um aumento de isolados clínicos resistentes, uma vez que a percentagem de suscetibilidade diminuiu para 99,2%, correspondendo a 10 isolados clínicos resistentes à colistina. (Figura 8)

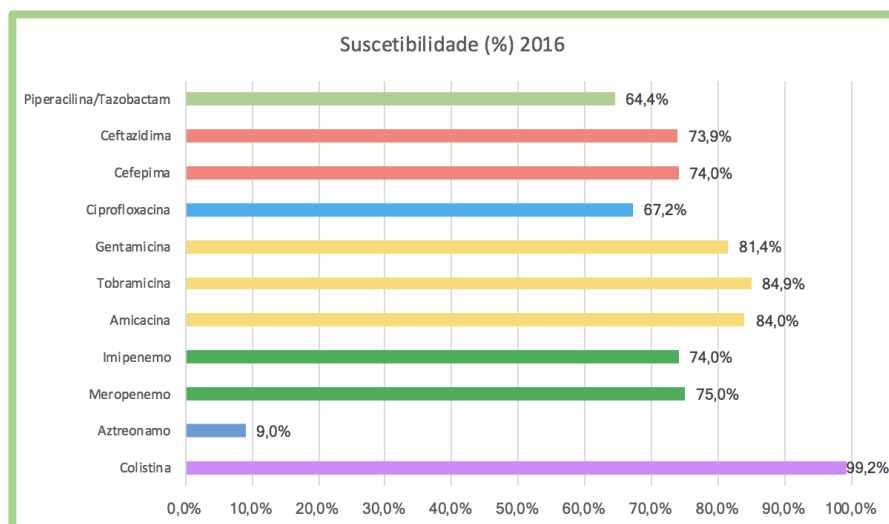


Figura 8: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2016

2.6. Ano 2017

No ano de 2017, foram estudados 1151 isolados clínicos, de 1151 doentes.

A suscetibilidade apresentada para todos os antibióticos é, praticamente, sobreponível com o do ano anterior, exceto o da piperacilina/tazobactam, amicacina e colistina. A piperacilina/tazobactam demonstrou um aumento de suscetibilidade de 2,6%. Tanto a amicacina como a colistina, ao contrário do antibiótico anterior, apresentaram uma diminuição de suscetibilidade, 2,6% e 0,4%, respetivamente. Em números absolutos, 0,4% corresponde a 14 isolados clínicos resistentes à colistina. (Figura 9)

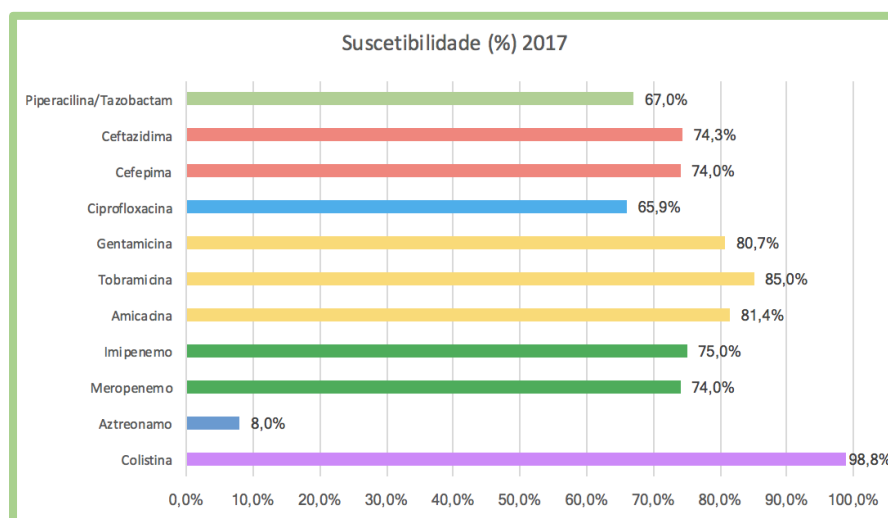


Figura 9: Suscetibilidade dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no ano de 2017

2.7. Suscetibilidade aos vários agentes antimicrobianos entre 2012 e 2017

Os perfis de suscetibilidade estudados ao longo destes 6 anos demonstraram que o antibiótico mais eficaz foi a colistina (99,5%), no entanto, trata-se de um agente antimicrobiano utilizado apenas como última linha de tratamento.

Dos β -lactâmicos, a ceftazidima foi o antibiótico com melhor atividade (74%), apresentando-se mais ativa que a cefepima (73,2%). Dos carbapenemos estudados, constatou-se que o meropenemo e imipenemo apresentaram uma atividade bastante semelhante, 73,5% e 73,7%, respetivamente. A piperacilina/tazobactam inibiu 66,2% dos isolados e o aztreonamo foi o que apresentou menor atividade. No que toca à fluoroquinolona, ciprofloxacina, apresentou uma atividade de 65,3%.

A classe dos aminoglicosídeos apresentou maior atividade que os β -lactâmicos, tendo sido a amicacina a que demonstrou maior eficácia, 83,8%. É de ressaltar que, mesmo demonstrando elevada eficácia, não é comumente administrada em monoterapia no tratamento de infecções por *P. aeruginosa*.

As suscetibilidades a estes antibióticos de *P. aeruginosa* neste período de 2012 a 2017, está representada no gráfico da figura 10.

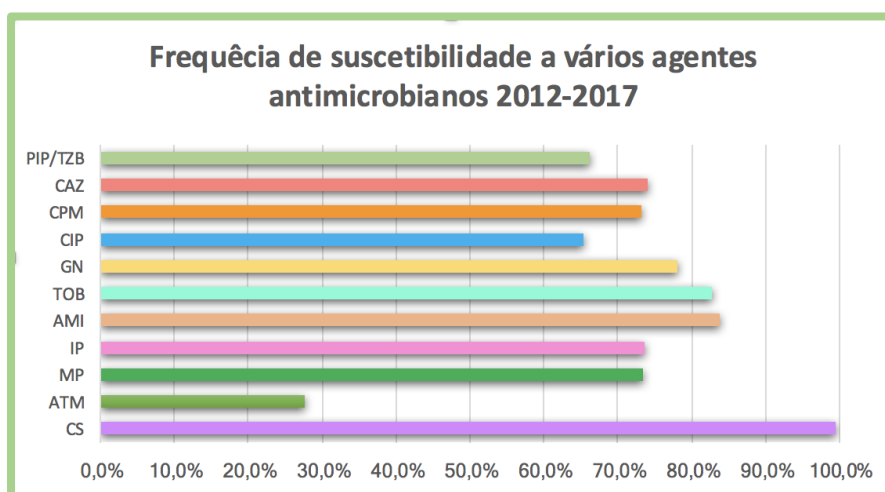


Figura 10: Frequência de suscetibilidade a vários agentes antimicrobianos dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* no período entre 2012 a 2017 (%). PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam; CAZ: ceftadizima; CPM: cefepima; CIP: ciprofloxacina; GN: gentamicina; TOB: tobramicina; AMI: amicacina; IP: imipenemo; MP: meropenemo; ATM: aztreonamo; CS: colistina.

Fez-se, também, um estudo comparativo das suscetibilidades aos antibióticos relativamente ao ano 2012 e ao ano 2017 (Figura 11). Desta forma, observou-se que da classe dos β -lactâmicos, a piperacilina/tazobactam, a ceftadizima, o meropenemo e o aztreonamo registaram um aumento de resistência, tendo sido o aztreonamo aquele que demonstrou ser o menos eficaz e com a maior diminuição de atividade, de 59%. Dos carbapenemos, o imipenemo demonstrou uma atividade semelhante à do meropenemo e superior à dos restantes β -lactâmicos. Quanto aos aminoglicosídeos, apenas a amicacina demonstrou diminuição de atividade, de 7%, tendo a tobramicina demonstrado ser a mais eficaz. A colistina continua a apresentar-se a mais eficaz perante todos os antibióticos estudados, no entanto, tem-se observado o aparecimento de isolados resistentes.

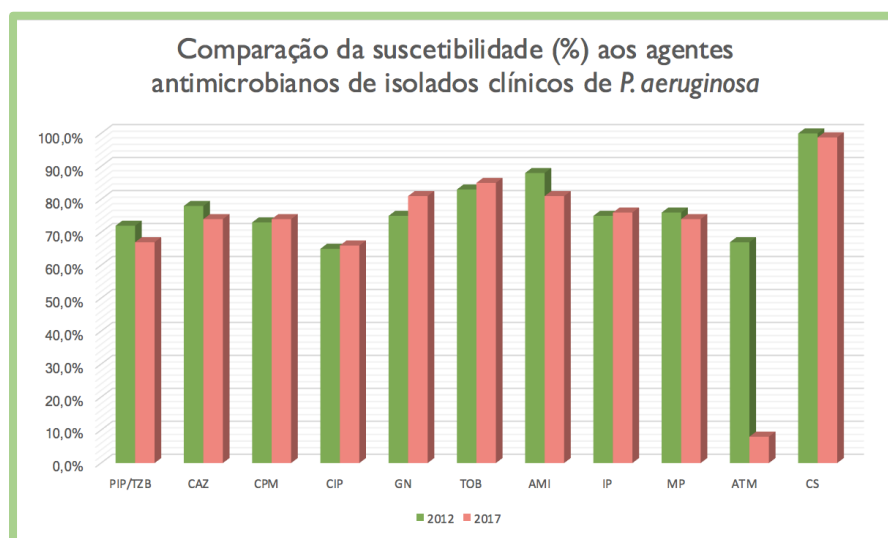


Figura 11: Comparação da suscetibilidade (%) aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de *P. aeruginosa* relativamente ao ano 2012 e 2017. PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam; CAZ: ceftadizima; CPM: cefepima; CIP: ciprofloxacina; GN: gentamicina; TOB: tobramicina; AMI: amicacina; IP: imipenemo; MP: meropenemo; ATM:

3. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS RESISTENTES À COLISTINA

Entre 2012 e 2017, analisou-se o comportamento das estirpes resistentes à colistina relativamente às outras classes de antibióticos, β -lactâmicos (piperacilina/tazobactam, ceftadizima, cefepima, aztreonamo, imipenemo e meropenemo), aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e amicacina) e ciprofloxacina. Verificou-se um aumento notório desta resistência a partir do ano 2014, excetuando o ano 2015, no CHUC. (Figura 10)

No ano de 2014, observaram-se 5 isolados clínicos de *P. aeruginosa* resistentes à colistina, no entanto, 3 apresentavam-se sensíveis a todos os antibióticos referidos anteriormente e com suscetibilidade intermédia ao aztreonamo, e os restantes eram suscetíveis a todos os agentes antimicrobianos testados.

Observou-se, nos 3 anos seguintes, o aparecimento de estirpes resistentes à colistina e a duas ou mais classes de antibióticos. No ano 2015, um dos isolados clínicos apresentava-se, unicamente, suscetível à classe dos aminoglicosídeos e, no ano de 2017, surgiu um isolado clínico resistente a todos os grupos de antibióticos utilizados no CHUC para tratamento de infeções por *P. aeruginosa*, demonstrando apenas suscetibilidade intermédia ao aztreonamo. (Tabela I)

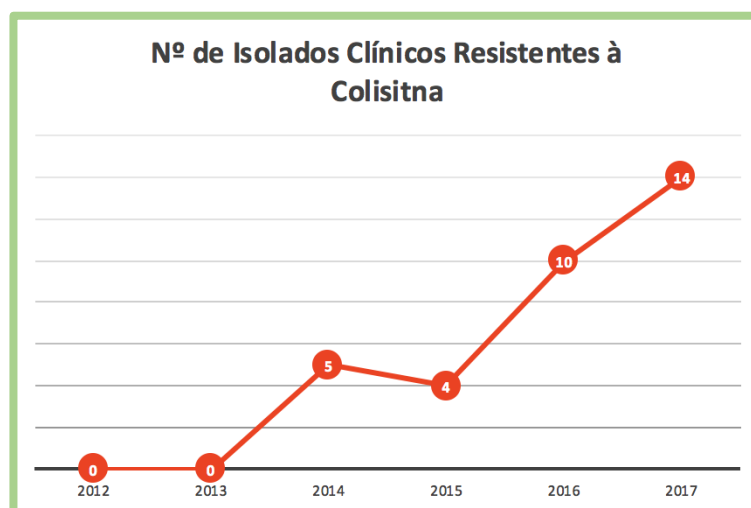


Figura 12: Nº de isolados clínicos resistentes à colistina 2012-2017

Tabela I: Antibiogramas de isolados clínicos de *P.aeruginosa* resistentes à colistina

Ano	Idade	Sexo	Serviço	Produtos	PIP/TZB	CAZ	CPM	CIP	IP	MP	GN	TOB	AMI	ATM
2015	46A	M	C. VASC.	Exs. F. C.	S	S	S	R	S	S	R	S	S	I
2015	73A	M	URG.	Exs. Ouv.	R	R	R	R	I	I	S	S	S	R
2016	52A	M	M. INT.	P.Cat.Vas	I	S	R	S	S	S	R	S	I	I
2016	33A	M	NEURO. A	Expetoração	R	I	I	S	S	S	S	S	S	R
2016	59A	F	PNEUMO. B	Expetoração	S	S	S	R	S	S	R	R	R	I
2017	87A	M	URG.	Expetoração	R	S	S	R	I	I	S	S	S	I
2017	79A	M	PNEUMO	Expetoração	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I
2017	59A	M	CIRURGIA	Exs. F. N. C.	S	S	S	R	R	S	R	S	S	I
2017	62A	F	C. VASC.	Exs. F. N. C.	S	S	S	R	S	S	R	S	S	I

*C. VASC.: Cirurgia Vascular; URG.: Urgência; M.INT.: Medicina Interna; NEURO. A: Neurocirurgia A; PNEUMO.: Pneumologia B; PNEUMO: Pneumologia; Exs. F.C.: Exsudado Ferida Cirúrgica; Exs. F.N.C.: Exsudado Ferida Não Cirúrgica; Exs. Ouv.: Exsudado Ouvido Médio; P.Cat.Vas: Ponta de Cateter Vascular; PIP/TZB: Piperacilina/Tazobactam; CAZ: Ceftadizima; COM: Cefepima; CIP:Ciprofloxacina; IP: Imipenemo; MP: Meropenemo; GN: Gentamicina; TOB: Tobramicina; AMI: Amicacina; AZT: Aztreonamo; S: Sensível; I: Intermédio; R: Resistente

V. DISCUSSÃO

I. ORIGEM E SUSCETIBILIDADE DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE *Pseudomonas aeruginosa*

No ano de 2012, de entre os 30 países europeus com maior consumo de antibióticos, a nível da comunidade, Portugal encontrava-se em nono lugar.⁽³⁶⁾ No que toca ao consumo de antibióticos a nível hospitalar, Portugal encontrava-se em décimo sexto lugar, de entre 20 países participantes no estudo, demonstrando que, apesar dos números continuarem a ser preocupantes, o consumo a nível hospitalar era uma pequena quantidade, quando comparado com o consumo na comunidade.⁽³⁶⁾ A maioria (47,3%) de *P. aeruginosa* isoladas e estudadas nesta análise eram provenientes de Unidades Médicas. Assim sendo, pode pressupor-se que a maioria destas bactérias foram adquiridas no CHUC, durante internamentos nas diferentes unidades médicas. Neste estudo, ao longo dos 6 anos, as vias respiratórias foram a principal origem dos isolados (31% das amostras), tal como é demonstrado num estudo realizado em Espanha, no qual 25%, que correspondem à maioria dos isolados clínicos, apresentam origem no trato respiratório inferior.⁽³⁷⁾ Num outro estudo realizado num hospital central em Portugal, em 2015, foi revelado que 53,3% dos isolados clínicos tiveram a sua origem nas vias respiratórias⁽³⁸⁾, tornando-se um cenário bastante semelhante com o estudo presente. Os dados apresentados anteriormente podem ser justificativos do facto da *P. aeruginosa* ser um dos patogénicos com maior responsabilidade em infeções do trato respiratório, seja por pneumonia associada à utilização de ventilação ou em fibrose quística.^{(38),(39)} A idade avançada é também um fator de predisposição a infeções oportunistas, uma vez que o avançar da idade está associado à deterioração do sistema imunológico⁽⁴⁰⁾ Neste estudo, cerca de 79% dos isolados clínicos pertenciam a doentes com idades superiores a 50 anos, o que se aproxima de um estudo realizado num hospital em Portugal que apresentou que 63,5% dos isolados clínicos eram pertencentes a doentes com idade igual ou superior a 65 anos.⁽³⁸⁾

P. aeruginosa é considerada um agente patogénico com uma impressionante habilidade de desenvolver resistência bacteriana, sendo que uma das maiores dificuldades prende-se pelo desenvolvimento destas resistências durante o tratamento.⁽⁴¹⁾ Desta

forma, o ideal será implementar uma terapêutica direcionada para a severidade da infecção, tendo em conta os fenótipos de resistência.⁽⁴¹⁾

Comparando com os dados obtidos, no relatório do ECDC entre os anos 2012 e 2016, referentes às suscetibilidades dos isolados de *P. aeruginosa* aos antibióticos piperacilina/tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos, em Portugal, houve uma diminuição de suscetibilidade no caso da piperacilina/tazobactam, de 19,8% para 22,7%; a ceftazidima apresentou taxas de resistência de 15,3% em 2012 e 20,1% em 2016; as fluoroquinolonas apresentaram uma diminuição de resistência, tendo sido de 25,6% em 2012 e de 18% que em 2016; os aminoglicosídeos, tal como o grupo anterior, também apresentaram uma diminuição de resistência de 8,9% (20,4% em 2012 e 11,6% em 2016); os carbapenemos demonstraram um aumento de resistência de 18,1% (2012) para 19,2% (2016).⁽⁴²⁾

Comparando os resultados obtidos neste estudo, foi observada uma diminuição geral de eficácia por parte dos antibióticos β -lactâmicos, ao longo dos 6 anos avaliados. No entanto, houve um aumento de suscetibilidade aos aminoglicosídeos, nomeadamente à gentamicina e à tobramicina, comparando o ano de 2012 com o ano de 2017, podendo inferir-se que este resultado se deve a uma maior precaução na utilização destes antibióticos, devido à sua elevada nefrotoxicidade. A amicacina é o aminoglicosídeo que se mostra com maior eficácia ao longo dos anos, uma vez que a sua utilização nos últimos anos, no CHUC, esteve reservada a casos graves de multirresistência. Neste hospital, o antibiótico mais utilizado, do grupo dos aminoglicosídeos, é a gentamicina. Atualmente no CHUC, a diminuição de sensibilidade à gentamicina, leva a que a amicacina seja mais utilizada. Para além disso, são também efetuados doseamentos de aminoglicosídeos que permitem maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos.

Confrontando os valores apresentados pelos relatórios do ECDC, os isolados resistentes observados nos HUC, apresentaram uma percentagem de resistência superior em todos os grupos dos antimicrobianos, exceto em 2012 para os aminoglicosídeos, relativamente aos resultados apresentados para Portugal e Europa, nos anos 2012 e 2016. (Tabela 2) Contudo, durante estes anos, tal como em Portugal, os HUC apresentaram um aumento de resistência de piperacilina/tazobactam e ceftazidima e uma diminuição relativa às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos. No entanto, ao contrário do que se passou na Europa e em Portugal, em 2016, os HUC apresentaram um aumento de resistência no que toca aos carbapenemos. As alterações dos perfis de suscetibilidade, quanto aos dados

obtidos no relatório ECDC, podem ser devido ao período de tempo dos estudos e ao número de amostras utilizadas.^{(35),(36)} (Tabela 2)

Na União Europeia, é frequente a existência de estirpes de *P. aeruginosa* resistente a múltiplos antibióticos. No que toca ao nosso país vizinho, a suscetibilidade à piperacilina/tazobactam, segundo o relatório do ECDC, apresentava valores compreendidos entre 6,7% (2012) e 9,4% (2016), mostrando uma tendência para o aumento de resistência ao longo dos anos, tal como o estudo presente. Nos CHUC, as percentagens de resistência para este antibiótico estão compreendidas entre 28,4% e 35,5%. A resistência às fluoroquinolonas, em 2016, foi cerca de 23%, com tendência para diminuir desde 2012, bem como nos CHUC, que diminuiu de 35,2% para 32,8%, desde 2012 até 2017. No caso da ceftadizima, os CHUC apresentaram um aumento lento de resistências, tal como em Espanha, no entanto, o nosso país vizinho apresenta um valor mais baixo de resistências, cerca de 10% em 2016, quando comparados com 26% nos CHUC. Relativamente aos aminoglicosídeos apresentaram, tal como no presente estudo, tendência para a diminuição das resistências desde 2014, exibindo 15,3% de resistências. Já os carbapenemos demonstraram um aumento de resistência até ao ano de 2016, tendo atingido 22,7%. Os CHUC também apresentaram aumento de resistência para este grupo de antibióticos, 24,5% em 2012 e 25,5% em 2017.⁽³⁵⁾

No estudo do ECDC, os países mediterrânicos contemplados, para além de Portugal, são Espanha, França, Itália, Grécia, Chipre, Malta e Eslovénia. No geral, verifica-se que os níveis de resistência têm aumentado nos países que se situam mais a leste. No ano de 2016, na Grécia, a resistência apresentada, a todos os antibióticos, encontrava-se acima de 26%. De forma semelhante acontece para Itália, à exceção da ceftazidima cuja percentagem dos isolados resistentes é inferior a 25%. No que toca aos restantes países, os valores de resistências mantinham-se, na sua maioria, entre os 10% e 25%. No entanto, a Croácia apresenta as resistências mais elevadas para os carbapenemos (42,3%), fluoroquinolonas (34,6%) e para os aminoglicosídeos (33,5%), em 2016, tornando-a o país mediterrânico com maior percentagem de resistência à maioria dos antibióticos estudados. Também são uma exceção o Chipre, que demonstra um valor inferior a 5% no que toca a resistências aos aminoglicosídeos, e Espanha que apresenta um valor inferior a 10% relativamente à piperacilina/tazobactam. Malta é um país bastante longínquo da realidade dos países mediterrânicos, uma vez que apresenta valores bastante próximos aos dos países nórdicos. Os registos, em 2016, demonstraram valores inferiores a 10%

para todos os grupos de antibióticos estudados, à exceção dos carbapenemos (12,9%). Examinando, particularmente, os carbapenemos, a maioria dos países mediterrânicos apresentam valores de resistência entre os 15% e 45%, exceto Malta (13%). Grécia e Croácia são os países que revelam maior preocupação, apresentando registos de 42%.⁽³⁵⁾

Os países nórdicos incluídos no estudo do ECDC em 2017 foram Dinamarca, Islândia, Finlândia, Noruega e Suécia. Todos eles, segundo o relatório do ECDC, apresentaram resistências claramente inferiores aos países mediterrânicos, não ultrapassando os 11%, excetuando a Islândia, no caso das fluoroquinolonas (17%). A Islândia é um dos países que mais se destaca, tendo em conta que não apresentou quaisquer resistências à piperacilina/tazobactam, ceftazidima e aminoglicosídeos. A Dinamarca também se destaca pelos seus baixos níveis de resistência, apresentando valores inferiores a 5% para todos os antibióticos. Noruega e Suécia demonstraram níveis de resistência muito idênticos em todos os antibióticos, apresentando registos com percentagens inferiores a 8%, excetuando para os carbapenemos, cujos valores se situaram entre 7% e 11%. Por último, a Finlândia apresentou valores de resistência maiores para a piperacilina/tazobactam (9,4%).⁽³⁵⁾

Holanda e o Reino Unido são países que não são considerados nórdicos, contudo apresentam registos de resistência a antibióticos, na *P. aeruginosa*, muito semelhantes. Os níveis de resistência, em 2016, foram inferiores a 7% para todos os antibióticos, sendo que para os carbapenemos foram o segundo (3,7%) e terceiro (5,1%) países com menor percentagem de resistência, respetivamente.⁽³⁵⁾

A nível europeu, verifica-se que os valores de resistência aumentam, claramente, mais para Sul, comparando com os países do Norte. Existe, igualmente, um agravamento nos países situados para Este, nomeadamente Croácia e Grécia, relativamente a Espanha e França. O ECDC assenta que tamanhas divergências entre os vários países europeus advêm de consumos de antibióticos e aplicação de medidas de prevenção e controlo díspares, nos países utilizados para o estudo.⁽³⁵⁾

Comparando estes dados com o estudo presente, os CHUC encontram-se mais próximos das médias anuais de resistências dos países europeus de Este, os mais elevados do relatório realizado pelo ECDC.

Tabela 2: Resistência (%) registada pelo ECDC, em Portugal e média europeia em 2012 e 2016 relativamente a *P. aeruginosa*, no que toca a piperacilina/tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos. Comparação com dados obtidos nos HUC em 2012 e 2016.

2012	Pip/TZB	CAZ	FQ	AMG	Carbap
Portugal	19,8	15,3	25,6	14,7	20,4
Europa	19,8	13,5	21,0	18,4	17,1
CIP					
HUC	28,4	21,9	35,2	17,6	24,9
2016	Pip/TZB	CAZ	FQ	AMG	Carbap
Portugal	22,7	18,0	20,1	11,5	19,2
Europa	16,3	13,0	15	10,0	15,0
CIP					
HUC	35,5	26,0	32,8	16,5	26,2

Pip/TZB: piperacilina/tazobactam; CAZ: ceftazidima; FQ: fluoroquinolonas; CIP: ciprofloxacina; AMG: aminoglicosídeos; Carbap: carbapenemos

2. PERFIS DE SUSCETIBILIDADE AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DOS ISOLADOS CLÍNICOS RESISTENTES À COLISTINA

O aumento das resistências mundialmente, à maioria das classes de antibióticos como os β -lactâmicos, carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos tem sido alarmante, tornando o desenvolvimento de novos antimicrobianos urgente.⁽⁴³⁾ Nos últimos anos, o interesse pela utilização da colistina, polimixina E, tem sido “reavivado” devido à sua rápida ação e ao desenvolvimento lento de resistências.⁽⁴³⁾ Nos últimos anos, com o aumento da utilização de polimixinas, houve um incremento de isolados de *P. aeruginosa* resistentes à colistina, em todo o mundo.⁽⁴⁴⁾ O principal mecanismo de resistência à colistina consiste numa modificação específica do componente lipídico A do lipopolissacarídeo, constituinte da membrana externa da parede celular da bactéria, devido a alterações nos sistemas PhoPQ e PmrAB.^{(43),(44)}

Este estudo demonstrou que, no CHUC, o aparecimento de *P. aeruginosa* resistente à colistina, decorreu no ano de 2014. Neste ano, foram observados 5 isolados clínicos resistentes à colistina, no entanto, 2 deles eram sensíveis a todos os outros antimicrobianos estudados e os outros apenas apresentavam suscetibilidade diminuída ao aztreonam. A partir de 2015, começaram a surgir estirpes multirresistentes, isto é,

resistentes a 3 ou mais classes de antimicrobianos.⁽³⁵⁾ Em 2016, o número de estirpes resistentes à colistina evoluiu para o dobro, relativamente ao ano 2014 (10 isolados clínicos), bem como o número de isolados multirresistentes (4 isolados clínicos). No ano de 2017, observou-se uma tendência preocupante, na medida em que houve um aumento para 14 isolados clínicos resistentes à colistina, sendo que 4 dos quais eram multirresistentes e 1 deles apresentou resistência a todos os antimicrobianos estudados, exceto ao aztreonamo, ao qual apresentava suscetibilidade reduzida.

Segundo os dados apresentados pelo ECDC, em 2016, apenas 12 países europeus, apresentaram dados sobre a suscetibilidade à colistina, tendo sido relatados apenas 51,3% de todos os isolados clínicos de *P. aeruginosa*.⁽³⁸⁾ No entanto, foi descrito que a resistência à colistina foi inferior a 1%.⁽³⁵⁾

Um estudo desenvolvido nos Estados Unidos, de 2012 a 2015, demonstrou, tal como o estudo presente, que a colistina continua a ser o antibiótico mais eficaz no tratamento de infeções provocadas por *P. aeruginosa*. No entanto, apresentou também resistência para a colistina, 0,1%, correspondentes a 7 isolados clínicos em 7452 estudados.⁽⁴⁵⁾

A maioria dos estudos reportam um aumento de resistência aos carbapenemos ao longo dos anos, o que implica que, na maioria das vezes, a colistina é o único antimicrobiano efetivo em estirpes multirresistentes.⁽³⁵⁾

V. CONSIDERAÇÕES FINAIS

P. aeruginosa é um patógeno oportunista de grande importância e responsável por grande parte das infecções nosocomiais. Os resultados deste estudo demonstraram a diversidade das infecções provocadas por esta bactéria e os perfis de suscetibilidade dos isolados causadores das mesmas no CHUC. Após este estudo, surgem várias questões como: qual(ais) o(s) mecanismo(s) que são responsáveis pela resistência desenvolvida, como se disseminam estes mecanismos, qual é a sua origem.

Ao longo deste estudo não foi possível ter acesso à origem das infecções, ou seja, se foi adquirida na comunidade ou em meio hospitalar. Apesar de se tratar de uma bactéria causadora, maioritariamente, de infecções nosocomiais, seria benéfica a comparação entre os dois tipos de infecções, relativamente a mecanismos de resistência desenvolvidos nos dois meios e como eles se repercutem nos perfis de suscetibilidade apresentados.

Relativamente aos HUC, as melhorias relativas à evolução das resistências, têm sido poucas ao longo dos últimos anos, sendo os perfis de suscetibilidade estudados para a *P. aeruginosa* preocupantes. Esta situação, pode advir de vários erros como: o facto dos dados facultados sobre as resistências de antibióticos estarem desatualizadas, incumprimento de higienização pelos profissionais de saúde e o desconhecimento de variados motivos que poderão provocar o incremento da resistência dos isolados clínicos.

É essencial averiguar os motivos que provocam o aumento de resistências e de infecções, para que, futuramente, se façam progressos na prevenção e controlo das infecções e resistências.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. BROOKS, G. F., CARROL, K. C., BUTEL, J. S., MORSE, S. A., MIETZNER, T. A. - **"Microbiología Médica"**. 25ª Ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V, 2011. ISBN: 978-0-07-162496-1
2. ROSSOLINI, G. M., ARENA, F., PECILE, P. & POLLINI, S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 18, (2014) 56–60
3. VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part I: causes and threats. A peer-reviewed *J. Formul. Manag.* 40, (2015) 277–83
4. FARON, M. L., LEDEBOER, N. A. & BUCHAN, B. W. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. *Journal of Clinical Microbiology* 54, (2016) 2436–2447
5. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. (2017). Disponível em: www.dgs.pt/programa-nacional-de-controlo-da-infeccao/relatorios/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos-relatorio-2017 (Consult: 20/05/2018)
6. SLIGL, W. I., DRAGAN, T. & SMITH, S. W. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: Epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int. J. Infect. Dis.* 37, (2015) 129–134
7. BONOMO, R. A. & SZABO, D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 43, (2006) S49–S56
8. MURRAY, P. R., ROSENTHAL, S. R., PFALLER M. A. Murray - **"Medical Microbiology"**. 8ª Ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2016. ISBN: 978-0-323-29956-5
9. PATRICK, M., ELLEN, B., JAMES, J., MARIE, L. & PFALLER, M. - **" Manual of Clinical Microbiology"**. 9ª Ed. Washington, DC: ASM PRESS, 2007. ISBN: 978-1-55581-

10. CHATTERJEE, M. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int. J. Med. Microbiol.* 306, (2016) 48–58
11. THEODOROU, P., THAMM, O. C., PERBIX, W. & PHAN, V. T. Q. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia after burn injury: The impact of multiple-drug resistance. *J. Burn Care Res.* 34, (2013) 649–658
12. BALASUBRAMANIAN, D., SCHNEPER, L., KUMARI, H. & MATHEE, K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Nucleic Acids Res.* 41, (2013) 1–20
13. VALLÉS., J. & MARISCAL., D. Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Nosocom. Pneumonia Strateg. Manag.* 139, (2007) 93–105
14. ECDC. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2015. Disponível em: www.Ecdc.Europa.Eu/En/Publications-Data/Legionnaires-Disease-Annual-Epidemiological-Report-2015 (Consult. em: 30/05/2018)
15. AMINOV, R. I. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 1, (2010)
16. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos Categoria - INSA. Disponível em: www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/vigilancia-epidemiologica-das-resistencias-aos-antimicrobianos/ (Consult. em: 30/05/2018)
17. BRUNTON, LAURENCE; CHABNER, BRUCE; KNOLLMAN, B. G. The Pharmacological Basis of Therapeutics.
18. EL ZOWALATY, M. E. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Arsenal of resistance

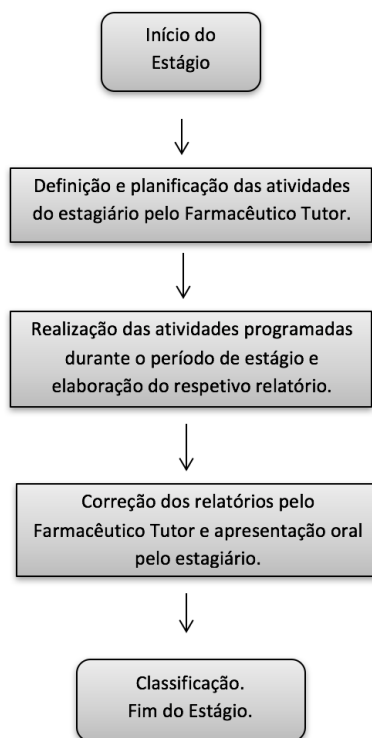
- mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol.* 10, (2015) 1683–1706
19. POTRON, A., POIREL, L. & NORDMANN, P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int. J. Antimicrob. Agents* 45, (2015) 568–585
 20. SUBEDI, D., VIJAY, A. K. & WILLCOX, M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clin. Exp. Optom.* 101, (2018) 162–171
 21. TAYLOR, P. K., YEUNG, A. T. Y. & HANCOCK, R. E. W. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J. Biotechnol.* 191, (2014) 121–130
 22. STRATEVA, T. & YORDANOV, D. *Pseudomonas aeruginosa* - A phenomenon of bacterial resistance. *J. Med. Microbiol.* 58, (2009) 1133–1148
 23. FUSTÉ, E. et al. Carbapenem-resistance mechanisms of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Med. Microbiol.* 62, (2013) 1317–1325
 24. HOCQUET, D. et al. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, (2007) 3531–3536
 25. NGUYEN, L., GARCIA, J., GRUENBERG, K. & MACDOUGALL, C. Multidrug-Resistant *Pseudomonas* Infections : Hard to Treat , But Hope on the Horizon ? *Curr. Infect. Dis. Rep.* 20, (2018)
 26. GELLATLY, S. L. & HANCOCK, R. E. W. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 67, (2013) 159–173
 27. LI, H., LUO, Y. F., WILLIAMS, B. J., BLACKWELL, T. S. & XIE, C. M. Structure and function

- of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: From antibiotic resistance to novel therapies. *International Journal of Medical Microbiology* 302, (2012) 63–68
28. CASTANHEIRA, M., DESHPANDE, L. M., COSTELLO, A., DAVIES, T. A. & JONES, R. N. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 european and mediterranean countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, (2014) 1804–1814
 29. KOO, S. H. Overexpression of efflux pump in multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: How you will discover and treat it? *Infect. Chemother.* 47, (2015) 142–144
 30. BASSETTI, M., VENA, A., CROXATTO, A., RIGHI, E. & GUERY, B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 7, (2018) 1–18
 31. UWATE, M. et al. Two routes of MexS-MexT-mediated regulation of MexEF-OprN and MexAB-OprM efflux pump expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Immunol.* 57, (2013) 263–272
 32. AMBLER, R. P. The Structure of Beta-lactamases. *Gt. Britain* 331, (1990) 1–5
 33. JEDREY, H., LILLEY, K. S. & WELCH, M. Ciprofloxacin binding to GyrA causes global changes in the proteome of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 365, (2018) 1–8
 34. LI, Y. et al. NMR structural characterization of the N-terminal active domain of the gyrase B subunit from *Pseudomonas aeruginosa* and its complex with an inhibitor. *FEBS Lett.* 589, (2015) 2683–2689
 35. ECDC. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe.* (2016).
 36. ECDC. *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012.* European Centre for Disease Prevention and Control (2014).

37. VIEDMA, E. et al. VIM-2-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST175 clone, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 18, (2012) 1235–1241
38. PEREIRA, S., MARQUES, M., PEREIRA, J. & CARDOSO, O. Multidrug and extensive drug resistance in PA clinical isolates from a portuguese central hospital. (2014)
39. LORÉ, N. I., CIGANA, C., SIPIONE, B. & BRAGONZI, A. The impact of host genetic background in the *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections. *Mamm. Genome* (2018)
40. WEISKOPF, D., WEINBERGER, B. & GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. The aging of the immune system. *Transplant International* 22, (2009) 1041–1050
41. LISTER, P. D., WOLTER, D. J. & HANSON, N. D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, (2009) 582–610
42. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Surveillance Report* (2012). ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, 2013
43. BIALVAEI, A. Z. & SAMADI KAFIL, H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr. Med. Res. Opin.* 31, (2015) 707–721
44. LEE, Y. J., NA, I. Y., PARK, Y.K. & KO, K.S. Genomic variations between colistin-susceptible and-resistant *pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and their effects on colistin resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, (2014) 1248-1256
45. SADER, H. S., HUBAND, M. D., CASTANHEIRA, M. & FLAMM, R. K. *Pseudomonas aeruginosa* - Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years Network for Optimal Resistance MOnitoring Program in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61, (2017) 1-7

ANEXOS

Anexo I – Diagrama de Fluxo do Estágio



Anexo 2 – Tabelas das atividades desenvolvidas no setor da Distribuição

Tabela 1: Atividades desenvolvidas no setor da Distribuição

Medicamento	Tacrolímus 1 mg	Leflunomida 10 mg	Darbepoetina alfa 10 µg/ 0,4 ml
Grupo farmacoterapêutico	16. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (16.3. Imunomoduladores) ^{RCM}	Imunossuppressores seletivos ^{RCM}	Preparações antianémicas, outras preparações antianémicas
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Cápsulas / Não conservar acima de 25°C, conservar em local fresco e seco / 3 anos de validade e 1 ano após abertura do invólucro / Conservar na embalagem de origem e proteger da humidade	Comprimidos/ Não conservar acima dos 30°C/ Validade de 3 anos	Solução injetável/ Conservar no frigorífico/ Não congelar/ Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz/ Validade de 3 anos
Indicações aprovadas	- Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores; - Profilaxia da rejeição do transplante nos recetores do transplante alogénico do fígado, rim ou coração.	Para adultos com: - Artrite reumatoide ativa, como um “medicamento antirreumático modificador da doença”; - Artrite psoriática ativa	- Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica em doentes adultos e pediátricos; - Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mieloide submetidos a quimioterapia.
Pauta posológica	- A dose deste medicamento depende da indicação terapêutica; avaliação clínica da rejeição; tolerabilidade do doente; peso do doente; tipo de transplante. - A dose diária deve ser dividida em duas tomas. - Não é possível calcular a duração do tratamento	- Na artrite reumatoide: a terapêutica com leflunomida é normalmente iniciada com uma dose de carga de 100 mg, uma vez por dia, durante 3 dias. A omissão da dose de carga pode diminuir o risco de acontecimentos adversos; - Na artrite psoriática: a terapêutica com leflunomida é iniciada com uma dose de carga de 100 mg, uma vez por dia, durante 3 dias; - A dose de manutenção recomendada é de 20	- A posologia deve ser feita consoante as indicações aprovadas; - Deve haver uma Fase de correção e uma fase de manutenção;

<p>Condições especiais de monitorização do seu uso</p>	<p>- A troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus não é segurapois pode levar à rejeição do órgão ou ao aumento dos efeitos secundários como a sub ou sobreimunossupressão, devido a diferenças relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário.</p> <p>- Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do fármaco e os ajustes de dose para assegurar que a exposição sistémica do tacrolímus é mantida.</p>	<p>mg de leflunomida uma vez por dia.</p> <p>- Não é aconselhável a administração concomitante de MARMDs hepatotóxicos ou hematotóxicos;</p> <p>- O metabolito ativo da leflunomida, A771726, tem uma semi-vida longa (habitualmente 1 a 4 semanas). Podem ocorrer acontecimentos adversos graves (por exemplo, toxicidade hepática, toxicidade hematológica ou reações alérgicas), mesmo quando o tratamento com leflunomida é interrompido.</p>	<p>- A pressão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica. Quando for difícil controlar a pressão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou aumentando o intervalo de administração;</p> <p>-Em doentes com insuficiência renal crónica, a concentração de hemoglobina a manter não deve exceder o limite superior da concentração alvo de hemoglobina recomendada;</p> <p>- Deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia;</p> <p>- Deve também ser administrado com precaução em doentes com anemia de células falciformes.</p>
<p>Reações adversas mais frequentes</p>	<p>Anemia, leucopenia, cardiopatia, hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência renal, diarreia.</p>	<p>Leucopenia, reações alérgicas ligeiras, aumento da CPK, parestesia, vefaleia, cardiopatia, colite, anorexia.</p>	<p>Hipertensão arterial, AVC, convulsões, reações alérgicas, aplasia eritrocitária pura.</p>
<p>Interações mais frequentes</p>	<p>Interações com indutores e inibidores do CYP450, como ciclosporina; inibidores do CYP 3A4 (ex. eritromicina); indutores do CYP3A4 (ex. rifampicina)</p>	<p>- Aumento dos efeitos secundários nos casos de administração recente ou concomitante de medicamentos com toxicidade hepática ou hematológica;</p> <p>- Inibidores da CYP 2C9;</p>	<p>- Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interação de darbepoetina alfa com outras substâncias. No entanto, existe um potencial risco de interação com substâncias que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos, p. ex. ciclosporina, tacrolímus.</p>

<p>Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Metotrexato; - Colestiramina. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar sempre a dose com o doente; - Assegurar que o doente sabe para que é utilizado; - Avisar que deve tomar o medicamento 1h antes ou 2-3h após as refeições; - Alertar para os principais efeitos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar sempre a dose com o doente; - Assegurar que o doente sabe para que é utilizado; - Alertar para os principais efeitos adversos.
<p>Tipo de distribuição a que está sujeito</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulatório - Internamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulatório - Internamento

Tabela 2: Atividades desenvolvidas no setor da Distribuição

Grupo Farmacoterapêutico	2.12 Analgésicos Estupefacientes	1.1.4 Carbapenemos	18.3 Imunoglobulinas
<p>Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Buprenorfina 2 mg comprimido sublingual - Fentanilo 50 µg/h sistema transdérmico - Morfina 10mg comprimidos libertação prolongada - Petidina 50 mg/ 2 ml - Tapentadol 50 mg libertação prolongada <p>Nº de medicamentos: 35</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1000 mg pó solução injetável - Ertapenem 100 mg pó solução injetável <p>Nº de medicamentos: 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Imunoglobulina contra o tétano 250 UI/1 ml - Imunoglobulina humana normal 100 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV <p>Nº de medicamentos: 3</p>
<p>Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alívio da dor pós-operatório; - Dor crónica grave que se pode ser tratada recorrendo a analgésicos opiáceos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Infeções broncopulmonares na fibrose quística - Bacteriémia - Infeções vias urinárias - Pneumonia grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxia do tétano em pessoas com lesões recentes e sem o plano de vacinação em dia; -
<p>Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os medicamentos estão sujeitos a legislação restritiva, no caso destes analgésicos diz respeito a DL nº15/93 de 22 de janeiro, Decreto regulamentar nº61/91; Portaria nº981/98 de 8 de junho. - A distribuição é da responsabilidade do farmacêutico e é feita de forma individualizada. - Existem dois tipos de distribuição, sendo que uma delas é por dose individual e a outra é por reposição semanal de stocks, através de um pedido de requisição por serviço com a identificação dos doentes e da quantidade administrada. 	<p>Os carbapenemos pertencem ao grupo dos antibióticos, tendo medidas de controlo próprias, uma vez que a sua utilização implica justificação clínica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os medicamentos estão sujeitos a legislação restritiva, no caso das imunoglobulinas DL 176/2006, de 30 de agosto; Despacho nº1051/2000, de 14 de setembro; Despacho nº 28356/2008, de 13 de outubro). - A distribuição é individual e especial. - A distribuição normalmente é feita no internamento acompanhada da folha dos hemoderivados, via SGICM ou é feito

	<p>- Este tipo de medicamentos está armazenado num armário fechado à chave.</p>		<p>apenas com a folha dos hemoderivados em mãos, dispensando-se a medicação devidamente rotulada e identificada.</p>
<p>Quais os medicamentos mais usados do grupo?</p>	<p>- Morfina 10 mg/ml - Fentanilo 50 µg /h sistema transdérmico</p>	<p>Meropenem 1000 mg pó solução injetável</p>	<p>- Imunoglobulina humana anti-tetânica; - Imunoglobulina humana normal</p>
<p>Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?</p>	<p>- Analgesia pós-operatório</p>	<p>- Pneumonias nosocomiais</p>	<p>- Hospital de dia de hematologia</p>
<p>Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação maior? Durante o estágio observas-te alguma?</p>	<p>- Sonolência, confusão mental, náuseas, depressão respiratória; - Utilização excessiva pode levar à dependência; - Não observei nenhuma interação.</p>	<p>Diarreia, erupção cutânea, vômitos. Não observei nenhuma.</p>	<p>-Reações de hipersensibilidade menores; Não vi nenhuma.</p>
<p>Qual a alternativa a esse medicamento?</p>	<p>- Outro medicamento do grupo dos analgésico estupefacientes.</p>	<p>Deve ser feito um antibiograma para que se saiba a sensibilidade do microorganismo, sendo, deste modo, possível encontrar alternativas.</p>	<p>Não tem alternativa.</p>
<p>Outras observações</p>			

Anexo 3 – Tabela das atividades desenvolvidas no setor dos Ensaio Clínicos

Tabela 3: Atividades desenvolvidas no setor dos Ensaio Clínicos

Nome do Ensaio Clínic	Safety of Evolocumab Therapy in subjects with clinically evident cardiovascular disease in selected european countries	Study to test the efficacy and safety of Padsenovil as adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults with drug-resistant epilepsy
Área de estudo	Cardiologia	Neurologia
Fase de desenvolvimento	Fase III	Fase II
Tarefas elaboradas	Receção da encomenda no sistema informático	Visita de início
Tarefas elaboradas na cedência do medicamento	-	-
Assistiu a alguma visita de monitorização?	Sim	-

Anexo 4 – Caso Clínico

Nome: CML PU: 1966XXXXXXXXXXXX

1. **Data de Nascimento:** 52 A
2. **Serviço de Internamento:** Medicina Interna/Cardiologia
3. **Entrada:** 31/05/2018
4. **Diagnóstico:** Pneumonia Metastática necrotizante com derrame metapneumónico
Endocardite Válvula Pulmonar por *Streptococos gallolyticus*
Outros Diagnósticos: Anemia ferropénica
Bacteriémia por *Streptococcus bovis*
Elevação das enzimas de colestase
Tromboembolia pulmonar central direita por embolização

5. Sinais Vitais

TA: 102/52

FC: 97 bpm

6. Exames Complementares

Análises Laboratoriais

Tabela 4: Análises Laboratoriais ao longo do internamento

Hemograma	Valores Laboratoriais								Valores de Referência
	31/05	02/06	04/06	06/06	14/06	18/06	20/06	25/06	
Leucócitos	16,8	-	13,1	13,4	13,0	18,9	15,9	12,3	4,0 – 10,0 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos	13,	-	10	9,9	9,4	14,9	11,9	8,8	2,0 – 7,0 x 10 ⁹ /L
Linfócitos	0,9	-	1,0	1,2	1,1	1,2	0,9	1,3	1,0 – 3,0 x 10 ⁹ /L
Monócitos	1,2	-	1,4	1,5	1,0	1,3	1,2	1,1	0,2 – 1,0 x 10 ⁹ /L
Eosinófilos	0,7	-	0,6	0,7	1,4	1,4	1,7	0,9	0,02 – 0,5 x 10 ⁹ /L
Basófilos	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,02 – 0,1 x 10 ⁹ /L
Eritrócitos	2,38	3,12	3,65	3,65	3,45	3,44	3,18	2,92	3,80 – 4,80 x 10 ¹² /L
Hemoglobina	6,7	9,1	10,5	10,3	10,1	10	9,4	8,7	12,0 – 15,0 g/dL
Hematócrito	20,7	27,4	32,3	32,4	30,5	30,8	28,7	26,1	36,0 - 46,0 %
VCM	87,2	87,9	88,6	88,6	88,6	89,7	90,2	89,2	83,0 – 101,0 fl.
HCM	28,2	29,1	28,8	28,2	29,4	29,1	29,5	29,7	27,0 – 32,0 pg
Plaquetas	198	-	289	322	-	340	402		150 – 400 x 10 ⁹ /L
Bioquímica	31/05	02/06	04/06	06/06	14/06	18/06	20/06	25/06	
Azoto ureico	13	19	13,3	11	12,9	12,5	11	10,7	7,94 – 20,9 mg/dL
Creatinina	0,65	0,73	0,59	0,63	0,70	0,75	0,74	0,61	0,55 – 1,02 mg/dL
Sódio	133	133	133	136	136	130	133	134	136 – 146 mmol/L
Potássio	4,0	4,5	4,0	4,0	4,6	4,5	4,0	3,8	3,5 – 5,1 mmol/L
Cloro	105	104	104	104	100	99	103	98	101 – 109 mmol/L
Glicose	115	113	117	98	112	121	102	84	60 – 109 mmol/L
Cálcio	8,4	8,8	8,4	9,0	8,7	8,8	8,6	8,8	8,8 – 10,6 mg/dL
Osmolalidade	268	269	268	271	271	262	268	267	260 – 302 mOsm/kg
Proteínas totais	-	7,6	6,8	7,8	7,8	8,4	7,7	7,1	6,6 – 8,3

Albumina	-	2,6	2,3	2,6	2,8	3,0	2,7	2,4	3,5 – 5,2 g/dL
LDH	332	450	305	398	412	385	351	249	125 – 220 U/L
AST (GOT)	20	18	17	22	50	77	144	18	<31 U/L
ALT (GPT)	10	8	7	13	54	115	200	34	<34 U/L
Fosfatase alcalina	168	273	361	306	402	457	608	422	40 – 150 U/L
G.G.T.	29	40	69	97	134	190	266	194	<38 U/L
Bilirrubina Total	0,4	0,4	0,6	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3 – 1,2 U/L
C.K.	8	10	8	9	8	9	10	8	<145 U/L
Proteína C Reativa	24,2	37,4	31,38	22	7,92	19,1	27,04	19,45	0 – 0,5 mg/dL
Ferritina	223		676	-	-		-	-	10 – 120 ng/ml
Ferro	-	-	19	-	-		-	-	60 – 180 µg/ml

Exames Bacteriológicos

31/05: Hemocultura 1ª amostra: Cocos Gram positivo - Streptococcus gallolyticus spp gallolyticus

04/06: Exame bacteriológico da expetoração: Flora pobre e mista

06/06: Exame bacteriológico do lavado brônquico alveolar: Flora pobre e mista

Exame bacteriológico do aspirado brônquico: Flora pobre e mista

20/06: Urina – Negativo

20/06: Hemocultura 1ª, 2ª e 3ª amostra – Não se observou crescimento microbiano após 5 dias de incubação

Pesquisa de Micobactérias

04/06: Pesquisa micobactérias expetoração – Negativo

06/06: Pesquisa micobactérias expetoração – Negativo

Exames Parasitológicos

31/05: Exame parasitológico Fezes – Negativo

03/06: Exame parasitológico Fezes 2º dia - Negativo

04/06: Exame parasitológico Fezes 3º dia - Negativo

Exames Micológicos

Pesquisa de fungos no aspirado brônquico: Negativo

Exames Radiológicos

SU: Opacidade na base direita. Sem sinais de fraturas visíveis

10/06: Condensação base direita e derrame aparentemente loculado adjacente (agravamento relativamente à admissão)

Antibiogramas realizados

31/05:

Tabela 5: Antibiograma de *Streptococcus gallolyticus* spp *gallolyticus*

Antibióticos	<i>Streptococcus gallolyticus</i> spp <i>gallolyticus</i>
Ampicilina	S
Ciprofloxacina	S
Teicoplanina	S
Linezolid	S
Vancomicina	S

Doseamento de antibiótico

Tabela 6: Doseamento da gentamicina

Datas	<u>06/06</u>	<u>10/06</u>	<u>14/06</u>	<u>19/06</u>	<u>25/06</u>	Valores de referência
Gentamicina						
Pico	4 µg/ml	9,9 µg/ml	13,7 µg/ml	13,1 µg/ml	9,3µg/ml	Multi-dose margem terapêutica: 4-10 µg/ml Dose única: margem terapêutica: 16-24 µg/ml
Vale	0,2 µg/ml	0,2 µg/ml	0,4 µg/ml	0,1 µg/ml	0,1 µg/ml	Multi-dose margem terapêutica: < 1 µg/ml Dose única: margem terapêutica: < 0,1 µg/ml

7. Tratamento médico

Tabela 7: Terapêutica instituída após o seu internamento

Medicamento	FF	Dose	Via admin.	Frequência
Paracetamol	<u>Comp</u>	1000 mg	Oral	SOS3
<u>Tramadol</u>	<u>Comp GR</u>	50 mg	Oral	2 id
<u>Pantoprazol</u>	<u>Comp</u>	40 mg	Oral	1 id
<u>Metoclopramida</u>	<u>Comp</u>	10 mg	Oral	2 id
<u>Oxazepam</u>	<u>Comp</u>	25 mg	Oral	SOS3
Brometo de <u>ipratrópio</u>	<u>Sol. Inal. Neb.</u>	0,25 mg	Inalatória	3 id
<u>Ceftriaxona</u>	<u>Pó sol inj</u>	2000 mg	IV	1 id
<u>Gentamicina</u>	<u>Sol inj</u>	160 mg	IV	1 id
Sulfato ferroso	<u>Comp LP</u>	329,7 mg	Oral	1 id

8. Tabela Terapêutica do Internamento

Tabela 8: Tabela da terapêutica instituída ao longo do internamento

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	Data início	Data Fim	OBS
Paracetamol	S. Injetável	1000 mg	IV	SOS3		Até 3	31/05		
Levofloxacilina	S. Injetável	500 mg	IV	1 id	9h	1	"	04/06	
Brometo de ipratróbio	S. Inalação	0,25 mg	Inalatória	3 id	7h-15h-23h	3	"	05/06	
Oxazepam	Comp.	25 mg	Oral	SOS3		Até 3	"	05/06	
Cianocobalamina + Piridoxina + Tiamina	Comp.	1 und	Oral	1 id	12h	1	"		
Metamizol magnésico	Caps	575 mg	Oral	2 id	9h-21h	2	01/06	04/06	
	"	575 mg	"	3 id	9h-15h-23h	3	18/06	20/06	
Pantoprazol	Pó sol inj	40 mg	IV	2 id	9h-19h	2	02/06	04/06	
	Comp GR	40 mg	Oral	1 id	7h	1	04/06		
Tramadol	Çaps LP	50 mg	Oral	2 id	10h-22h	2	"	11/06	
Metoclopramida	Comp.	10 mg	Oral	2 id	10h-22h	2	"	11/06	
Ceftriaxona	Pó Sol. inj	2000 mg	IV	1 id	19h	1	"	21/06	
Gentamicina	Pó Sol. inj	160 mg	IV	1 id	19h	1	"	07/06	
	"	280 mg	"	"	"	1	07/06	14/06	
	"	200 mg	"	"	"	1	15/06		
Polielétrólitos + Glucose	Sol inj	500 ml	IV	1 id	7h	1	05/06	09/06	
Sulfato ferroso	Comp LP	329,7 mg	Oral	1 id	7h	1	05/06	11/06	
Oxido férrico sacarosado	Sol inj	200 mg	IV	Toma única	9h		08/06	08/06	
Lactulose	Xarope	15 ml	Oral	2 id	9h-21h	2	09/06		
Clindamicina	Sol inj	600 mg	IV	6/6h	0h-6h-12h-18h	4	18/06	21/06	
Imibeneam + Cilastatina	Pó sol inj	500 m	IV	6/6h	0h-6h-12h-18h	4	21/06		
Linezolide	Sol inj	600 mg	IV	12/12h	10h/22h	2	21/06		
Enoxaparina Sódica	Sol inj	50 mg	SC	2 id	9h-21h	2	21/06		

NOTA: Sem medicação crónica

9. Interações medicamentosas

Tabela 9: Interações medicamentosas

8.1. Oxazepam e tramadol	Profunda sedação, depressão respiratória
8.2. Metoclopramida e tramadol	Risco de convulsões fica aumentado
8.3. Gentamicina e ceftriaxona / Gentamicina e clindamicina	Aumenta o risco de nefrotoxicidade
8.4. Metoclopramida e linezolida	Reações severas hipertensivas

*NA -

10. Discussão

CML é uma doente do sexo feminino com 52 anos. O motivo de deslocação ao serviço de urgências, no dia 31/05/2018, foi o mesmo que a levou a ficar internada, uma dor torácica infero-lateral direita, que piorava com a inspiração. A doente apresentava-se consciente, orientada e colaborante, muito queixosa, taquipneica, com a pele e mucosas ligeiramente descoradas, desidratada, aspeto emagrecido e má higiene oral, apresentado várias cáries. Tinha como sinais vitais a pressão arterial 102/52 mmHg, frequência cardíaca a 92 bpm e saturação de oxigénio a 99 %. Até à data do internamento não se encontrava a fazer terapêutica crónica.

Como historial clínico, a doente, em janeiro de 2018, teve um episódio de tosse com expetoração hemoptoica, que não se voltou a repetir. Entre o episódio anteriormente referido e a data do internamento, CML deslocou-se por três vezes ao serviço de urgência por sintomatologia respiratória, para a qual foi medicada com antibioterapia para infeções respiratórias. Referiu que, uma semana antes do seu internamento, apresentava tosse com expetoração de cor branca, sudorese noturna e arrepios.

Após o seu internamento, foi-lhe diagnosticado uma endocardite da válvula pulmonar nativa, identificada ecocardiograficamente após isolamento de *Streptococcus gallyticus* (*Strep. bovis*) em ambas as hemoculturas e pneumonia à direita necrotizante com derrame metapneumónico. Cumpriu antibioterapia dirigida com gentamicina e ceftriaxone, inicialmente com boa evolução clínica e analítica. Foi realizada uma segunda radiografia do tórax de controlo, com agravamento em relação à realizada na admissão, com condensação na base direita e derrame aparentemente loculado adjacente, pelo que foi pedida uma ecografia torácica com identificação de derrame de pequenas dimensões (16 mm), loculado, sem possibilidade de toracocentese. Por alterações imagiológicas sugestivas de empiema, foi solicitada uma TAC-tórax à doente, tendo sido realizada no dia 12/06.

Após 15 dias de antibioterapia, a doente iniciou picos febris, associados à elevação de parâmetros inflamatórios, pelo que foi incluída clindamicina à terapêutica já instituída. Após 48 h, a doente apresentou maior agravamento dos parâmetros inflamatórios, com elevação das enzimas hepáticas. Assim, foi alterada a antibioterapia, tendo sido introduzidos o imipenem e linezolid, suspendendo o ceftriaxone e a clindamicina. Foi também solicitada uma nova TAC-tórax urgente, tendo sido visualizada uma tromboembolia pulmonar central direita de baixo risco, por embolização séptica e novos focos necróticos à esquerda. Devido à persistência de anemia normocrómica e normocítica e bacteriémia por *Strep. bovis*, realizou-se colonoscopia e endoscopia digestiva alta.

Foi feita uma nova avaliação ecocardiográfica que demonstrou persistência de vegetação na válvula pulmonar, mesmo após 3 semanas de antibioterapia pelo que a doente foi transferida para o serviço de cardiologia para a continuação de cuidados.

Durante o estágio, não conseguiu continuar o acompanhamento da doente, uma vez que esta permaneceu internada após a conclusão do estágio. Várias conclusões se podem

retirar deste internamento, uma vez que o seu historial clínico demonstrou que a doente foi medicada com vários agentes antimicrobianos diferentes, sem grande rigor de escolha. Para além disso, não existem quaisquer informações sobre a sua adesão à terapêutica nem sobre o seu estrato social, apesar de se suspeitar ser de baixa condição económica.