



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carolina Almeida Carvalho da Silva Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Nosocomiais provocadas por bactérias ESKAPE” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Margarida Freitas, da Dra. Sandra Cristina Vitorino Ribeiro e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carolina Almeida Carvalho da Silva Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Nosocomiais provocadas por bactérias ESKAPE” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Margarida Freitas, Dra. Sandra Cristina Vitorino Ribeiro e Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

julho 2019

Eu, Carolina Almeida Carvalho da Silva Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014206579, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Infeções Nosocomiais provocadas por bactérias ESKAPE” 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, 10 de Julho de 2019.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Carolina Ribeiro', is written above a horizontal line.

Agradecimentos

Um especial agradecimento aos meus pais pelo apoio incondicional, incentivo, compreensão e por todos os conselhos dados ao longo do percurso académico.

À minha orientadora interna, Professora Doutora Sara Domingues por toda a disponibilidade, auxílio e excelente orientação na elaboração da monografia.

À Dra. Sandra Ribeiro e a toda a equipa da Farmácia Holon Alcobaça por todo o apoio, disponibilidade e simpatia demonstrados ao longo do estágio.

À Dra. Ana Margarida Freitas pela oportunidade de realizar o estágio no Hospital CUF Descobertas.

A toda a equipa docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por tudo o que me proporcionou ao longo do curso.

Aos meus amigos que durante estes cinco anos sempre estiveram ao meu lado por todas as aventuras e momentos partilhados, bem como pelo companheirismo característico de Coimbra.

Índice

Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	8
I. Introdução.....	9
II. Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Descobertas.....	9
III. Análise SWOT	10
A. Pontos Fortes.....	10
i. Metodologia <i>Kaisen</i>	10
ii. Diferentes formas de distribuição.....	11
iii. Validação das Prescrições Médicas	12
iv. Farmacocinética Clínica	12
v. Preparação de manipulados não estéreis	13
vi. Acompanhamento da preparação de manipulados estéreis.....	14
vii. Acompanhamento da preparação e administração de citotóxicos e citostáticos. 14	
viii. Ensaio Clínicos.....	15
ix. Autonomia ao longo do estágio.....	16
x. Diretiva sobre Medicamentos Falsificados	16
B. Pontos Fracos.....	17
i. Duração global do estágio.....	17
ii. Duração do estágio na área da oncologia	17
iii. Distribuição em Ambulatório	17
C. Oportunidades.....	18
i. Contacto com a Realidade Hospitalar	18
D. Ameaças	18
i. Proximidade do farmacêutico ao doente	18
IV. Conclusão	18
V. Bibliografia.....	19
Anexo I - Tabela Resumo da Análise SOWT.....	20

Parte 2 Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	22
I. Introdução.....	23
II. Caracterização da Farmácia	23
II. Análise SWOT	24
A. Pontos Fortes.....	24
i. Recepção na farmácia.....	24
ii. Organização.....	24
iii. Explicação de todos os lineares.....	25
iv. Autonomia.....	25
v. Contacto com SIFARMA 2000®	26
vi. Serviços	26
vii. Conferência de Receituário.....	27
B. Pontos Fracos.....	28
i. Produção centralizada de medicamentos manipulados	28
ii. Número de horas de estágio curricular ao longo do curso.....	28
C. Oportunidades.....	28
i. Grupo Holon	28
ii. Formações	29
iii. Heterogeneidade de utentes.....	29
D. Ameaças	30
i. Medicamentos Esgotados	30
ii. Locais de Venda de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica	30
III. Conclusão	31
IV. Bibliografia.....	32
Anexo I- Tabela Resumo da Análise SOWT	33
Anexo 2 - Casos Clínicos	34

Parte 3 Monografia “Infeções nosocomiais provocadas por bactérias ESKAPE”

Abreviaturas.....	37
Resumo	38

Abstract	39
I. Introdução: infecções nosocomiais, o que são?.....	40
II. Epidemiologia das infecções nosocomiais.....	41
III. Bactérias ESKAPE.....	43
A. <i>Enterococcus faecium</i>	43
B. <i>Staphylococcus aureus</i>	44
C. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	45
D. <i>Acinetobacter baumannii</i>	45
E. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46
F. <i>Enterobacter</i> spp.	46
IV. Principais Tipos de Infecção.....	47
A. Pneumonia	47
i. Patogénese.....	47
ii. Fatores de Risco.....	47
iii. Diagnóstico.....	48
B. Infecção do trato urinário	49
i. Patogénese.....	49
ii. Fatores de Risco.....	50
iii. Diagnóstico.....	50
C. Septicémia.....	51
i. Patogénese.....	51
ii. Fatores de Risco.....	52
iii. Diagnóstico.....	52
D. Infecção do Local Cirúrgico.....	53
i. Patogénese.....	53
ii. Fatores de Risco.....	53
iii. Diagnóstico.....	54
V. Terapêutica Antimicrobiana e Resistência aos Antimicrobianos.....	54
A. Terapêutica Antimicrobiana.....	54

B.	<i>Resistência aos antibióticos</i>	59
i.	<i>Enterococcus faecium</i>	59
ii.	<i>Staphylococcus aureus</i>	60
iii.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60
iv.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	61
v.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61
vi.	<i>Enterobacter spp.</i>	62
VI.	Prevenção de infecção nos cuidados de saúde.....	63
VII.	Alternativas Terapêuticas	64
VIII.	Conclusão	68
IX.	Bibliografia.....	69
	Anexo I - Mecanismo de Ação dos Antibióticos.....	77
	Anexo II - Espectro de Atividade dos Antibióticos.....	78
	Anexo III - Antibióticos Utilizados em Profilaxia Cirúrgica.....	80

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Orientadora: Dra. Ana Margarida Freitas

Abreviaturas

AAM - Auxiliares de Ação Médica

CUF - Companhia União Fabril

DCI - Denominação comum internacional

HCD - Hospital CUF Descobertas

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

UCERN - Unidade de cuidados especiais ao recém-nascido

UCIP - Unidade de cuidados intensivos polivalentes

I. Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas [MICF] ministrado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no segundo semestre do último ano do curso, é dada a oportunidade a todos os alunos de experienciar um pouco a realidade da profissão através da realização de um estágio curricular. Este permite-lhes relacionar os conhecimentos adquiridos nos bancos da faculdade com a realidade do mercado de trabalho.

O estágio decorreu no hospital Companhia União Fabril [CUF], mais precisamente na CUF Descobertas [HCD] sob orientação da Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, Dra. Ana Margarida Freitas, com uma duração de oito semanas, de sete de janeiro a um de março de 2019, num total de 280 horas. De uma forma geral, todas as semanas os estagiários eram alocados a diferentes secções da farmácia hospitalar, exceto no serviço de farmácia clínica, onde cada um permanece duas semanas. Assim, o estágio foi iniciado na área da distribuição, seguindo-se duas semanas na área da farmácia clínica, farmacotecnia, farmacocinética, oncologia, gestão hospitalar e por fim uma semana livre onde foi possível circular por todas as áreas ao longo da semana, de forma a esclarecer todas as dúvidas existentes. A rede de hospitais e clínicas CUF pertence ao grupo José de Mello-Saúde, o líder do mercado em termos de prestação de cuidados de saúde. O HCD encontra-se situado no Parque das Nações, em Lisboa, tendo sido inaugurado em 2001. Posteriormente, em 2018 sofreu uma expansão com a construção do edifício dois. (1)

O relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), o que permite avaliar de forma crítica o estágio, quer a nível interno, referindo os pontos fortes e fracos, quer a nível externo, apresentando as oportunidades e ameaças.

II. Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Descobertas

Este serviço do hospital é constituído pela farmacêutica coordenadora, Maria Teresa Aires, pela diretora técnica, Ana Margarida Freitas, por vários farmacêuticos, um técnico de farmácia e auxiliares de ação médica [AAM], todos em equipa, contribuem para a segurança de todos os doentes do hospital, garantindo que o medicamento certo, chega ao doente certo, no momento certo. A farmácia localizada no piso -I do edifício encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira das 8h às 20h e aos sábados das 9h às 17h, tendo como missão “ *garantir uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, para alcançar resultados em saúde e qualidade de vida...*” (1) Os farmacêuticos nesta unidade são os responsáveis pelos cuidados farmacêuticos prestados, ou seja, pelo seguimento farmacoterapêutico, reconciliação clínica, dispensa de medicamentos, farmacocinética clínica, apoio aquando da prescrição e ainda pela validação das prescrições médicas.

Para além disso, encontram-se ainda a seu cargo a gestão, aquisição e distribuição de medicamentos, assim como a farmacotecnia que consiste na preparação de citotóxicos, citostáticos e de preparações quer estéreis, quer não estéreis. Estes profissionais integram diversas comissões técnicas, nomeadamente a comissão de ética e a comissão de farmácia e terapêutica do hospital. (I)

III. Análise SWOT

A designação SWOT constitui um acrónimo do inglês *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), como referido anteriormente, tem como objetivo principal realizar uma análise global do período de estágio, em anexo na tabela I é apresentada uma tabela que sintetiza esta análise.

A. Pontos Fortes

i. Metodologia *Kaisen*

A farmácia segue uma metodologia *kaisen* privilegiando o aumento da eficiência e a melhoria contínua. Uma outra melhoria na sequência das alterações promovidas pelo Instituto *Kaizen* para uma maior eficiência na gestão de *stocks*, consistiu na introdução de *Kanbans*, estes são cartões que referem a designação do produto, o código do mesmo, o local de armazenamento, o ponto de encomenda e a quantidade que é necessário encomendar.

Assim, se ao retirar um produto se verificar que no local de armazenamento resta apenas o número de unidades referidas no ponto de encomenda ou um número inferior, o *kanban* é retirado desse local e introduzido numa caixa para que sejam encomendadas mais unidades. Desta forma a deteção da necessidade de encomenda é realizada de forma física, evitando os erros induzidos por programas informáticos desatualizados que muitas das vezes referem *stocks* que na realidade não existem. A gestão de *stocks* é assim realizada de forma consciente e responsável pautando-se pela encomenda dos medicamentos apenas quando necessário. Os medicamentos cujo consumo é mais elevado encontram-se numa zona denominada por zona dourada, de forma a facilitar a sua recolha. Esta segue uma ordem específica, sendo os medicamentos sempre retirados da direita para a esquerda e de frente para trás, assim a retirada correta dos produtos permite que os *kanbans* não sejam atingidos antes do ponto de encomenda.

A metodologia *kaisen* é considerada um ponto forte quer para os serviços farmacêuticos quer para o estágio, na medida que garante um espaço funcional e eficiente facilitando o trabalho desenvolvido e a aprendizagem ao longo das semanas.

ii. Diferentes formas de distribuição

Enquanto estagiária, a primeira semana foi atribuída à secção da distribuição, desta forma foi possível entrar em contacto com os medicamentos de uso hospitalar de forma gradual. A distribuição na CUF Descobertas é realizada de três formas diferentes com as quais foi possível contactar e acompanhar ao longo de uma semana, nomeadamente a reposição por *stocks*, distribuição por dose unitária e a distribuição de psicotrópicos e estupefacientes. Na reposição por *stocks* é efetuada a reposição dos medicamentos nos serviços que detêm um *stock* da farmácia, como a unidade de cuidados especiais ao recém-nascido [UCERN] e a unidade de cuidados intensivos polivalente [UCIP].

A distribuição por dose unitária encontra-se associada a uma prescrição médica, pelo que só após validação farmacêutica é iniciada a sua preparação para um período de 24h. Cada piso é da responsabilidade de um determinado farmacêutico e de um AAM, a quem cabe reembalar os comprimidos ou cápsulas comercializadas que não referem no blister a sua validade e/ou lote. Para além disso, por vezes as prescrições não correspondem à dosagem comercializada ou à disponível na farmácia, pelo que os comprimidos são fracionados e posteriormente reembalados, assim como todas as cápsulas preparadas na secção de farmacotecnia. Posteriormente à validação por um farmacêutico dos medicamentos reembalados, os AAM efetuam a distribuição dos medicamentos pelos diversos serviços do hospital.

Por fim, um outro tipo de distribuição é a de estupefacientes e psicotrópicos que é sujeita a legislação especial sendo por isso necessário um maior rigor e controlo. Assim, estes medicamentos encontram-se armazenados num cofre e para que ocorra a sua dispensa é imprescindível o preenchimento sequencial de duas folhas, original e duplicado, denominadas por artigo X. Este especifica qual o medicamento, o seu código, o número de unidades dispensadas, o serviço para o qual são enviadas, tendo esta de ser datada e assinada por um farmacêutico, pelo AAM que realiza a entrega e ainda pelo enfermeiro que recebeu a medicação no serviço. Posteriormente nas enfermarias é realizado o preenchimento da mesma com o nome do doente e o registo do número de unidades administradas. A folha tem duas cópias com o propósito de quando os diversos serviços necessitam que a farmácia reponha os medicamentos, enviem ambas para a farmácia, dispensando exatamente a mesma quantidade que tinha sido repostas anteriormente e arquivando uma das folhas, a outra segue para a enfermaria onde será também arquivada. No entanto, por vezes são necessárias mais unidades que o habitual, sendo necessário nestes casos identificar a cama e o piso do doente e escrever na folha que se trata de um extra *stock*.

Desta forma, quando a folha regressa à farmácia é analisado caso a caso e verificado se o doente em causa ainda necessita da medicação ou não. A nível interno na farmácia é preenchida uma outra folha onde se registam todas as entradas e saídas deste tipo de medicamentos, para que periodicamente se possa confirmar se o *stock* teórico corresponde ao *stock* real. Por fim, uma vez que o INFARMED controla o consumo destes medicamentos é crucial registar a data, o número da folha que será reposta, o medicamento em causa, o serviço a que se destina e ainda a quantidade de unidades que restam no cofre, sempre que se verifica saída e a entrada de estupefacientes ou psicotrópicos. Aquando da compra de estupefacientes é sempre obrigatório o registo da data, lote, validade, fornecedor e o medicamento em causa.

iii. Validação das Prescrições Médicas

Todas as prescrições dos doentes internados são validadas por farmacêuticos, estando a cada um atribuído determinados pisos, para que o mesmo profissional possa seguir o doente durante todo o seu tempo de internamento. Assim, durante as validações é essencial ter em atenção a situação clínica do doente para melhor compreender a prescrição médica, o seu histórico, a medicação habitual e prescrita no hospital, a função renal, as doses, forma farmacêutica, a frequência e horário das tomas e potenciais interações entre os medicamentos.

Caso se verifique um possível erro de prescrição da medicação que possa por em causa a saúde do doente, o médico deve ser contactado para confirmar se o que prescreveu era realmente o pretendido. No decorrer destas duas semanas foi possível acompanhar a revisão da medicação dos diferentes pisos do hospital e desta forma desenvolver os conhecimentos e espírito crítico perante as diversas situações, considerando por isso este um ponto forte, tendo contribuído para o meu crescimento profissional enquanto futura farmacêutica.

iv. Farmacocinética Clínica

Certos medicamentos de estreita margem terapêutica obrigam à monitorização farmacocinética devido à proximidade entre a dose terapêutica e a dose tóxica. A vancomicina é um antibiótico tempo-dependente, pelo que é mais favorável realizar várias administrações garantindo que a concentração de fármaco se mantém o máximo de tempo possível acima do nível mínimo inibitório. Por outro lado, a gentamicina é concentração-dependente, pelo que possui um efeito pós-antibiótico, sendo neste caso a melhor opção administrar uma dose única diária mais elevada, obtendo um pico no intervalo desejado e o vale o mais próximo de zero possíveis.

A análise farmacocinética permite o ajuste de doses em função da velocidade de eliminação do fármaco, sendo obrigatória a introdução de dados do doente no programa informático, como a idade, o peso, o valor da creatinina, o sexo, a dose, as horas das administrações e das recolhas de sangue para avaliação da concentração sérica, bem como as concentrações obtidas nas monitorizações anteriores. Este processo é efetuado ao terceiro dia da administração destes antibióticos, permitindo garantir a segurança dos doentes e evitar a administração de doses sobre ou subterapêuticas.

Durante o estágio foi possível acompanhar monitorizações farmacocinéticas de dois doentes sujeitos a vancomicina e um recém-nascido sujeito a gentamicina, onde foi possível constatar o importante papel do farmacêutico na garantia da segurança do doente.

v. Preparação de manipulados não estéreis

Diariamente após a receção da prescrição são preparados os medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, nomeadamente cápsulas para o serviço de imunoalergologia, suspensão oral de bochechos de nistatina compostos para as mucosites, entre outros. Em primeiro lugar é obrigatório abrir um novo lote com número sequencial, o preenchimento da ficha de preparação, a desinfecção da bancada, a abertura de um novo campo para cobrir a bancada e a utilização de luvas. Caso uma das matérias-primas seja um ácido a utilização de duas luvas de nitrilo, óculos, máscara e um extrator são de carácter obrigatório.

Durante o estágio foi possível realizar diversas preparações galénicas, sendo sempre necessário ter atenção às condições de conservação de cada uma, por exemplo os bochechos de nistatina são armazenados no frio, pelo que uma etiqueta vermelha a referi-lo deve ser colocada, bem como o rótulo do produto e uma outra etiqueta chamando à atenção para o curto prazo de validade. Além destes, também foram preparadas inúmeras cápsulas, sendo que estas quando finalizadas eram inseridas num pequeno saco com etiqueta referindo a denominação comum internacional [DCI], dosagem, lote e a validade, para posteriormente serem reembaladas. Todas as etapas das preparações realizadas durante o estágio foram sempre validadas por um farmacêutico, de forma a garantir a correta preparação do manipulado. A oportunidade de realizar manipulados foi um ponto muito forte deste estágio, já que foi possível ganhar alguma experiência na preparação destes.

vi. Acompanhamento da preparação de manipulados estéreis

A sala de preparação destes medicamentos possui uma pressão positiva e temperatura controlada. Para a entrada na mesma é obrigatório vestir a farda do hospital, uma bata descartável, proteção para os pés, touca, máscara e luvas. Após a desinfecção da câmara de fluxo laminar horizontal as luvas são trocadas, de forma a proteger ao máximo o manipulado.

Durante o estágio foi possível entrar na câmara, observar e ajudar na preparação de nutrições parentéricas, colírios e injeções de bevacizumab. Estas injeções, preparadas regra geral todas as terças-feiras, destinam-se a várias unidades CUF, sendo destinadas a doentes com retinopatia diabética, uma indicação *off-label*.

Todas as prescrições de nutrição parentérica têm de ser previamente validadas por um farmacêutico, confirmando se a quantidade de lípidos, oligoelementos, glicose e aminoácidos se encontra dentro dos intervalos aceitáveis. A maioria destes manipulados contém oligoelementos, heparina e zinco, no entanto estes apenas apresentam uma estabilidade de 24h. Posteriormente, o armazenamento deve ser efetuado no frigorífico e ao abrigo da luz, já que as vitaminas e os lípidos são fotossensíveis.

Cada vez que ocorre uma preparação na câmara é necessário efetuar também um controlo microbiológico em placas de Sabouraud e em gelose de sangue de forma a garantir a assepsia do local. Estas análises são realizadas aos dedos do operador, a uma amostra da preparação final e ao ar da câmara, deixando as placas abertas durante toda a preparação.

vii. Acompanhamento da preparação e administração de citotóxicos e citostáticos

A semana atribuída a esta área iniciou-se com a leitura do manual de procedimentos de preparação de antineoplásicos e artigos científicos de forma a facilitar a familiarização com os medicamentos citotóxicos, citostáticos e todos os procedimentos operacionais característicos da oncologia. O HCD possui uma sala com pressão negativa reservada à produção destes medicamentos, esta encontra-se equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical, já que aqui o objetivo é a proteção do operador. Assim, os equipamentos de segurança utilizados são os mesmos que na preparação de manipulados estéreis à exceção da bata descartável, que neste caso impede o alastramento do produto se este derramar sob a bata, e das luvas utilizadas, sendo estas de nitrilo. No HCD funciona o hospital de dia, onde são administrados todos os tratamentos oncológicos e onde se encontra um farmacêutico que os valida.

A validação rigorosa consiste na identificação do doente, análise das suas características antropogénicas, verificar qual o carcinoma detetado e comparar com a terapêutica atribuída, confirmar o número do ciclo, verificando quando foi realizada a última administração, as doses, a solução de diluição, o tempo de perfusão, a via de administração e por fim verificar se se encontra prescrita toda a pré-medicação necessária. Tais como antieméticos, hidratação para a prevenção da nefrotoxicidade e desidratação provocada pela cisplatina, entre outros. Outro passo importante consiste na verificação de que os parâmetros bioquímicos se encontram em valores aceitáveis para a realização do tratamento. Caso o farmacêutico detete alguma inconformidade no protocolo de tratamento poderá contactar o médico de forma a perceber se se trata de um lapso na prescrição, tendo assim um papel fundamental na prevenção da ocorrência de erros.

Após esta primeira validação, a prescrição é sujeita a uma segunda validação por parte de um farmacêutico que se encontra na farmácia, sendo depois preparado o tabuleiro com todo o material necessário à preparação do tratamento.

Sempre que é necessário preparar um medicamento é aberto um novo lote sequencial, procede-se ao registo da data, lote interno, DCI, dosagem, lote, validade e à assinatura do farmacêutico que valida a preparação, a do que a prepara e a do que liberta o lote, e ainda do AAM que entrega o tratamento no hospital de dia. Após a preparação o tratamento é embrulhando em prata, colocando o rótulo com identificação do tratamento, do doente a quem se destina, uma etiqueta de frio e de aviso de citotóxico, estas duas apenas caso sejam necessárias.

Desta semana, a manhã passada no hospital de dia adquire um especial destaque uma vez que permitiu o contacto com doentes e enfermeiros, onde para além da validação dos tratamentos com a farmacêutica, foi explicado todo o funcionamento daquele serviço. Além disso, foi possível descobrir a funcionalidade dos capacetes gelados que permitem evitar que durante os tratamentos de quimioterapia caia tanto cabelo, desta forma, o contacto com o local permitiu aprofundar os conhecimentos nesta área.

viii. Ensaios Clínicos

No HCD são realizados vários ensaios clínicos nas áreas da oncologia, imunoalergologia e neurologia. Para o início destes é necessária a aprovação de uma comissão de ética nacional, local e internamente do hospital, sendo que um doente apenas participa no ensaio quando sugerido pelo médico e no caso de cumprir rigorosamente todos os critérios de inclusão.

Todos os medicamentos utilizados nos ensaios encontram-se armazenados em locais de acesso restrito com humidade e temperatura controladas, durante o transporte até ao hospital também decorre este controlo, recorrendo a um sistema que lança alertas caso a temperatura ultrapasse os limites predefinidos. Assim, aquando da receção destes medicamentos é necessário confirmar que a embalagem se encontra intacta, registar a temperatura e introduzir os dados no sistema. Após esta introdução é recebido um *email* de confirmação, sendo depois preenchido o *accountability log*, onde se registam todas as entradas e saídas. A receção, controlo e dispensa são uma responsabilidade do farmacêutico, processo que foi possível acompanhar durante as semanas do estágio.

ix. Autonomia ao longo do estágio

Durante os dois meses os estagiários foram autorizados a realizar todas as preparações galénicas não estéreis necessárias, com validação posterior de um farmacêutico, o que permitiu um maior conhecimento prático.

Para além disso, as entradas e saídas de estupefacientes e psicotrópicos também foram uma tarefa da responsabilidade dos estagiários. No decorrer do estágio a elaboração de etiquetas e preparação do carro da farmácia do bolco operatório em conjunto com uma farmacêutica foram outras das tarefas, onde foi possível constatar a importância de simples etiquetas como medida preventiva de eventuais erros de medicação. Já que todos os locais de armazenamento encontram-se identificados com uma etiqueta branca com a denominação e código do produto. No caso de existirem medicamentos com a mesma forma farmacêutica e com o mesmo DCI, mas com dosagens diferentes é adicionado um semáforo à etiqueta, para além disso se houver a possibilidade de ocorrer um dano grave decorrente de uma administração incorreta um sinal de perigo é acrescentado. Por outro lado, se o medicamento for considerado de alto risco, como é o caso das soluções concentradas de eletrólitos, a etiqueta passa a ser vermelha e nas situações em que o medicamento é de diluição obrigatória esta é impressa a amarelo. Desta forma, consciencializei-me do elevado risco de troca de medicamentos decorrente das suas semelhanças.

x. Diretiva sobre Medicamentos Falsificados

Durante o período de estágio, a nove de fevereiro de 2019, entrou em vigor o regulamento delegado (UE) 2016/161 da comissão de dois de outubro de 2015 que veio completar a diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. Esta refere-se à implementação de dispositivos de segurança para detenção de medicamentos falsificados. (2) No entanto nem todos os medicamentos de uso humano com AIM em Portugal se encontram

abrangidos por esta diretiva estando assim excluídos os medicamentos não sujeitos a receita médica, à exceção das cápsulas gastrorresistentes de omeprazol de 20 e 40 mg, dispositivos médicos, medicamentos homeopáticos, entre outros. (3) O hospital, segundo a diretiva encontra-se assim obrigado a identificar e desativar os identificadores únicos presentes nas embalagens. Em resultado da entrada em vigor desta diretiva foi redigida uma lista de todos os medicamentos e dispositivos médicos presentes no hospital, sendo o objetivo identificar aqueles que não se encontravam sujeitos a esta legislação. Considero assim um ponto forte já que me permitiu constatar a importância de garantir que os medicamentos distribuídos no hospital não são falsificados, assegurando a saúde de todos os doentes.

B. Pontos Fracos

i. Duração global do estágio

As oito semanas de estágio permitiram adquirir alguma experiência na área, no entanto este tempo é insuficiente, já que todas as semanas os estagiários são atribuídos a um novo setor, impossibilitando uma aprendizagem profunda de cada um deles. Assim, considero que com mais tempo seria possível ganhar mais confiança, habilidade e autonomia na realização das tarefas, permitindo uma melhor preparação para a realidade do mercado de trabalho.

ii. Duração do estágio na área da oncologia

Para além da duração do estágio na sua totalidade ser reduzida, nesta área em especial uma semana é um período demasiado limitado para a integração dos conhecimentos, já que esta não é uma área muito abordada ao longo do MICF. Pelo que acaba por ser difícil acompanhar a validação dos tratamentos, já que existem inúmeros protocolos para cada tipo de carcinoma, sendo assim uma área bastante exigente a nível de conhecimentos e competências. No último dia de estágio foi inclusive sugerido à orientadora que alargasse o período atribuído à oncologia para duas semanas, de forma a facilitar assimilação de toda a informação.

iii. Distribuição em Ambulatório

Uma vez que o HCD não dispõe deste serviço, não tive a oportunidade de contactar com o mesmo, pelo que o considero um ponto fraco do meu estágio.

C. Oportunidades

i. Contacto com a Realidade Hospitalar

Durante o estágio foi possível perceber quais as funções do farmacêutico hospitalar e o seu dia-a-dia na realidade e ainda passar pelas diversas áreas, o que foi uma mais-valia para o desenvolvimento enquanto profissional, permitindo verificar a real importância desta profissão na deteção de erros de prescrição e na promoção e manutenção do uso racional do medicamento. Desta forma, é possível chegar ao mercado de trabalho com alguns conhecimentos práticos, apesar destes como já referi deveriam ser muito mais aprofundados.

D. Ameaças

i. Proximidade do farmacêutico ao doente

Durante o estágio foi possível verificar que o contacto entre o farmacêutico e o doente é bastante reduzido, apesar do objetivo da profissão ser a promoção da saúde na comunidade através de uma utilização racional do medicamento. Com a proximidade entre farmacêutico e doente é possível ultrapassar diversas limitações que os profissionais sentem no seu dia-a-dia, nomeadamente falhas no preenchimento dos dados do doente, informação crucial para a validação das prescrições. Além disso, as suas competências permitem otimizar as terapêuticas, tornando o farmacêutico num elemento essencial, no HCD por vezes as farmacêuticas efetuam a validação nos pisos e não na farmácia, numa tentativa de aproximação aos restantes profissionais de saúde.

IV. Conclusão

Terminado o estágio no HCD, esta foi sem dúvida das melhores experiências que este curso oferece, tendo como objetivo principal a preparação para a carreira farmacêutica. Ao longo do estágio, foi possível a observação e realização das diferentes tarefas executadas pelos farmacêuticos do hospital, em estreita colaboração com os restantes profissionais de saúde. Assim, novos conhecimentos foram adquiridos e aplicados em contexto laboral. Além disso, foi possível verificar in loco todo o circuito do medicamento, a sua gestão e a função do farmacêutico hospitalar.

Desta forma e tendo em consideração as premissas anteriores, o estágio foi bastante enriquecedor, tanto enquanto pessoa, pelas responsabilidades que foram depositadas, como enquanto futura farmacêutica, adquirindo ferramentas essenciais para uma entrada no mercado de trabalho.

V. Bibliografia

- (1) HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – **Serviços farmacêuticos**. [Acedido a 9 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmaceuticos>

- (2) AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. – **Circular Informativa Implementação dispositivos segurança – Diretrizes após 9 de fevereiro de 2019**. Lisboa: INFARMED, 2019.

- (3) AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. – **Dispositivos de Segurança – FAQ**. Lisboa: INFARMED, 2018.

Anexo I - Tabela Resumo da Análise SOWT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Metodologia <i>Kaisen</i> ❖ Diferentes formas de distribuição ❖ Validação de prescrições médicas ❖ Análise farmacocinética ❖ Preparação de manipulados estéreis ❖ Preparação de manipulados não estéreis ❖ Acompanhamento de preparação e administração de citotóxicos e citostáticos ❖ Autonomia ao longo do estágio ❖ Diretiva sobre medicamentos falsificados 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Duração global do estágio ❖ Duração do estágio na área da oncologia ❖ Distribuição em ambulatório
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Contacto com a realidade hospitalar 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Proximidade do farmacêutico ao doente



Parte 2

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Orientadora: Dr. Sandra Cristina Ribeiro

Abreviaturas

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas [MICF] culmina com a possibilidade de entrar em contacto com o mercado de trabalho através da realização de um estágio em farmácia comunitária, onde foi possível consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos.

A profissão farmacêutica exercida nas farmácias de oficina é centrada no doente privilegiando a manutenção do seu bem-estar através de um atendimento personalizado de forma a garantir a correta utilização dos medicamentos. Nos dias de hoje os utentes têm acesso a uma grande quantidade de informação, no entanto por vezes esta não é a mais acurada, sendo uma responsabilidade diária esclarecer possíveis equívocos, assumindo desta forma um papel de grande relevância na sociedade atual.

Para a realizar o estágio foi escolhida a farmácia Holon Alcobaça, quer pela sua localização e apresentação, como pelos serviços disponibilizados à comunidade local e aconselhamento pormenorizado prestado aos utentes durante todos os atendimentos, exercendo um serviço de qualidade e centrado no utente. O estágio foi realizado sob orientação da diretora técnica da farmácia Dra. Sandra Ribeiro, nos meses de março a junho de 2019, num total de 648 horas. No decorrer do estágio tive também a oportunidade de integrar por um dia uma outra farmácia, Farmácia Serra localizada em Pinhal Fanheiro, onde são preparados todos os manipulados dispensados na Farmácia Holon Alcobaça.

O presente relatório consiste numa análise crítica e objetiva de todo o período do estágio curricular, sendo este apresentado sob forma de uma análise SWOT, escrutinando os pontos fortes e fracos do estágio a nível interno e as oportunidades e ameaças do mesmo a nível externo.

II. Caracterização da Farmácia

A farmácia encontra-se localizada na praça 25 de Abril em Alcobaça, mesmo em frente ao mosteiro da cidade. Esta integra o grupo holon, pelo que faz parte de uma rede de farmácias que partilham a mesma marca, imagem e protocolo de atendimento sempre focado nos interesses do utente. Esta em particular disponibiliza diversos serviços, nomeadamente podologia, dermofarmácia, dermocosmética, pé diabético e nutrição. A equipa é constituída pela diretora técnica e mais seis elementos, dos quais, quatro são farmacêuticos, um técnico de farmácia, um auxiliar de farmácia e um responsável pela gestão da farmácia.

Quanto às instalações, a farmácia é constituída pela sala de atendimento ao público, organizada por categorias, solares, higiene oral, dermocosmética, entre outras, possui um gabinete onde é possível uma maior privacidade com o utente reservado aos serviços

anteriormente mencionados e além deste tem um outro gabinete, local onde decorrem as medições de tensão, glicémia e colesterol. No piso térreo encontra-se ainda a zona de receção de encomendas, armazenamento primário, o gabinete da direcção técnica, um quarto e o laboratório. Adicionalmente no piso inferior encontra-se a área de refeições, o armazenamento secundário e o gabinete reservado à gestão da farmácia.

O horário de funcionamento é alargado, já que a farmácia se encontra aberta de segunda-feira a sexta-feira das 8:30h às 22:00h, sábados das 9:00h às 22:00h e domingos das 9:00h às 20:00h, encerrando apenas nos feriados de dia 25 de dezembro e 1 de janeiro.

II. Análise SWOT

A designação SWOT constitui um acrónimo de *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), como referido anteriormente, tem como objetivo principal realizar uma análise global do período de estágio é apresentada uma tabela que sintetiza esta análise (Anexo, Tabela I).

A. Pontos Fortes

i. Receção na farmácia

No primeiro dia de estágio decorreu a apresentação à equipa de serviço na farmácia e de seguida uma pequena visita e formação a fim de tomar conhecimento dos horários, serviços disponíveis e do modo de funcionamento da farmácia facilitando assim a integração enquanto estagiária na equipa da farmácia. Realço ainda a disponibilidade de todos os membros da equipa sem exceção para esclarecerem todas as dúvidas que foram surgindo ao longo do período de estágio.

ii. Organização

A sala encontra-se dividida por secções: medicamentos não sujeitos a receita médica [MNSRM], medicamentos de uso veterinário, dermocosmética, puericultura, primeiros socorros, produtos sazonais, higiene oral, produtos para pés, champôs e dermocosmética direcionada para o público masculino. Dentro de cada secção, os produtos encontram-se expostos de forma lógica.

Por exemplo, os MNSRM encontram-se divididos por patologia facilitando assim a localização das possíveis alternativas para o tratamento de determinado sintoma, o que consequentemente garante um melhor aconselhamento. Um outro exemplo é a secção de dermocosmética onde cada linear apresenta uma marca diferente e dentro deste, todos os

produtos são expostos segundo a ordem de utilização, sendo os primeiros produtos de limpeza, seguidos pelos hidratantes específicos para cada tipo de pele e só depois outros produtos para cuidados mais específicos como antirrugas ou anti-imperfeições.

Um outro ponto forte é a organização do local de armazenamento, onde todos os medicamentos se encontram separados por forma farmacêutica e dentro desta por ordem alfabética, o que permite encontrar o medicamento pretendido mais facilmente. Além disso possui uma estante com os produtos com validade curta, ou seja com os que irão expirar nos cinco meses seguintes. No caso das reservas, estas dividem-se em reservas pagas e não pagas, cada uma localizada numa gaveta independente, o que permite encontrar o medicamento reservado pelo utente mais rapidamente. Toda esta organização facilita o atendimento, tornando-o mais eficiente sendo desta forma um ponto forte.

iii. Explicação de todos os lineares

Um dos pontos mais fortes do estágio foi sem dúvida a disponibilidade e o empenho da diretora técnica para explicar cada um dos lineares presentes na farmácia a fim de conhecer todos os produtos expostos e de os conseguir recomendar aos utentes na situação mais indicada.

Desta forma fui alertada para diversos factos que de outra forma não seria possível, tais como não aconselhar produtos com óleos de peixes a pessoas alérgicas ao marisco. Além dos lineares, também decorreu uma explicação acerca do funcionamento de diversas bombas de asma, já que esta informação tem de ser transmitida a todos os doentes aos quais a bomba é dispensada pela primeira vez. Esta pequena explicação deve ser realizada a fim de garantir a correta utilização do dispositivo, evitar sobredosagens e garantir a adesão à terapêutica.

iv. Autonomia

Durante todo o período de estágio as diversas tarefas foram executadas de forma autónoma, nomeadamente a preparação individualizada da medicação [PIM] realizada de forma a facilitar a adesão à terapêutica e a garantir que a mesma é tomada de forma correta. Esta geralmente mais direcionada para os idosos polimedicados e com dificuldade de gestão da sua medicação.

Também foi possível conferir encomendas garantindo assim que todos os produtos faturados foram de facto enviados e que estes se encontravam em boas condições de conservação. Assim, diariamente as encomendas eram rececionadas, posteriormente um primeiro cálculo de preço era efetuado, o qual seria posteriormente discutido com a diretora

técnica. Desta forma foi possível contactar com a área da gestão da farmácia e estratégia comercial, o que me permitiu ter noção dos medicamentos mais vendidos e dos mais rentáveis.

Após três semanas de estágio em *backoffice*, seguiu-se o atendimento ao balcão, inicialmente acompanhado pela diretora técnica e posteriormente de forma autónoma, no entanto sempre que surgia qualquer dúvida, esta era sempre esclarecida por um membro da equipa de forma a garantir um bom aconselhamento ao utente. Por conseguinte, foi possível contactar com a realidade do que é trabalhar numa farmácia comunitária, já que exerci as mesmas funções que os restantes membros da equipa, permitindo assim um enorme desenvolvimento das competências técnicas e sociais inerentes à profissão.

v. Contacto com SIFARMA 2000®

Este é um sistema informático bastante vantajoso numa farmácia auxiliando em todos os processos de gestão realizados dentro da mesma, desde da realização de encomendas, receção das mesmas, gestão de *stocks*, entre outras funcionalidades. No sistema, cada produto tem uma ficha, onde deve ser preenchido o *stock* mínimo e máximo, fornecedor, entre outros parâmetros. Esta ficha permite à farmácia saber diariamente quais os produtos que atingiram o *stock* mínimo, devendo por isso ser encomendados, assegurando desta forma a variedade e quantidade de produtos necessária para satisfazer as necessidades dos utentes.

Além do auxílio na gestão fornece também informação técnico-científica, nomeadamente indicações terapêuticas, posologia, precauções especiais, contraindicações, entre outros, garantindo assim um atendimento mais seguro e completo.

Considero este primeiro contacto com o programa um ponto forte, já que a maioria das farmácias em Portugal utiliza este sistema, pelo que o facto de saber trabalhar com o mesmo poderá ser uma mais-valia em termos futuros.

vi. Serviços

Uma das características das Farmácias Holon é a multiplicidade de serviços que oferecem à população, nesta em particular são prestadas consultas de nutrição, dermofarmácia, dermocosmética, pé diabético e podologia. Enquanto estagiária foi-me ministrada uma pequena formação por cada um dos responsáveis de cada serviço de forma a conseguir encaminhar os utentes que demonstrassem necessidade de determinado serviço.

Além destes serviços fornecidos por profissionais externos à farmácia, esta tem também ao dispor dos seus utentes serviços exercidos pelos membros da equipa, os quais também tive oportunidade de realizar. Estes incluem a medição da tensão arterial, medição da glicémia capilar, nível de colesterol total e triglicéridos, sendo estas realizadas no gabinete de

atendimento personalizado. O resultado de cada medição é registrado num cartão do utente para que seja possível comparar os valores obtidos em dias diferentes e assim tirar elações futuras.

Na sequência das medições de colesterol efetuadas na farmácia, uma senhora com 44 anos apresentou a valores na ordem dos 210 mg/dL, em relação ao colesterol total. O valor recomendado é de 190 mg/dL (1), no entanto a senhora não queria ir ao médico por afirmar que o valor não estava muito diferente do tabelado. Assim foi aconselhada monacolina k, uma estatina natural que inibe a HMG-CoA, inibindo assim a síntese endógena de colesterol. Desta forma foi aconselhada a toma de um comprimido por dia de arroz vermelho. (2) Adicionalmente foi sugerido uma diminuição no consumo de carnes vermelhas, ovos, queijo e manteiga, já que estes são ricos em ácidos gordos saturados, pelo contrário o consumo de peixes gordos, ricos em ómega-3 foi aconselhado. Além disso, foi ainda incentivado a prática de exercício físico moderado, já que este promove o aumento do colesterol HDL.

Considero estes serviços um ponto forte na medida que há a possibilidade de um contacto mais próximo com o utente, permitindo detetar situações de não adesão à terapêutica, aconselhamento de medidas não farmacológicas a fim de melhorar a qualidade de vida do doente, entre outras funções. Desta forma, a farmácia ao prestar estes serviços a baixo custo constitui o primeiro recurso de muitos utentes antes da consulta médica. Assim a farmácia é muito mais que um simples local de dispensa de medicamentos, constituindo um pilar essencial para a promoção e manutenção da saúde da população.

vii. Conferência de Receituário

No dia 31 de maio foi realizada a conferência do receituário, cujo objetivo consiste na verificação quer dos aspetos administrativos quer dos técnicos, confirmando assim que todas as receitas foram corretamente aviadas. Estas são separadas por organismo e conjuntos de 30 receitas, formando estas 30 um lote.

Após esta tarefa é necessário realizar o fecho do mês, querendo isto dizer que é necessário emitir verbetes de identificação de lotes, onde se encontra especificado o organismo, o lote, o número de receitas, o valor participado e o valor pago pelo utente. Seguidamente é emitida a relação resumos de lotes, um resumo de todos os lotes emitidos para cada organismo e faturas para cada entidade sendo estas anexadas às receitas correspondentes. Estes documentos são posteriormente enviados por correio para a Associação Nacional das Farmácias até ao dia cinco de cada mês, à exceção das receitas

pertencentes a organismos do Sistema Nacional de Saúde, estas são recolhidas pelos correios de Portugal e enviadas para o centro de conferência de faturas.

Esta tarefa é de elevada responsabilidade já que garante o reembolso das participações financiadas pelo serviço na nacional de saúde. Considero a possibilidade de ter participado nesta etapa do circuito do medicamento uma mais-valia na medida que não tinha qualquer conhecimento sobre estes procedimentos de carácter fundamental para o funcionamento da farmácia.

B. Pontos Fracos

i. Produção centralizada de medicamentos manipulados

Todos os medicamentos manipulados dispensados na Farmácia Holon Alcobaça proveem da Farmácia Serra, apesar de um dia de estágio ter decorrido nesta farmácia não foi possível realizar nenhuma preparação.

ii. Número de horas de estágio curricular ao longo do curso

Considerando que a área com maior empregabilidade para um farmacêutico se situa na farmácia de comunitária, o número de horas de estágio curricular não se encontra adequado. Apesar de permitir um primeiro contacto com a realidade profissional onde é possível aprofundar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através dos diversos casos distintos que aprecem diariamente.

No entanto as 648 horas de estágio são insuficientes para integrar todos os conceitos, resultando na impreparação dos estudantes para o mercado de trabalho. Desta forma, penso que seria uma mais-valia para todos os estudantes a implementação de mais estágios obrigatórios ao longo do curso, a fim de ir adquirindo experiência gradualmente e não apenas no último ano.

C. Oportunidades

i. Grupo Holon

Tendo em conta que a farmácia se insere no Grupo Holon e que este possui um protocolo de atendimento característico, logo nas primeiras semanas de estágio foi proporcionada uma formação sobre todo o grupo e os seus serviços.

Além disso, foi também facultada a inscrição na plataforma Holon, tendo assim acesso a inúmeros protocolos de aconselhamento e *webniares*. Os protocolos incluem uma pequena introdução sobre a patologia em causa, algumas perguntas pertinentes a colocar ao utente, as

situações que devem ser reencaminhadas para o médico e alguns conselhos farmacológicos e não farmacológicos, possuindo inclusive algumas marcas comerciais, o que facilita a escolha dos produtos. Desta forma, é possível lembrar alguns dos assuntos abordados durante a faculdade, facilitando a resposta perante uma questão de um utente, conferindo mais segurança ao utente e ao estagiário.

ii. Formações

Uma vez que para além de uma estagiária também existia um novo membro na equipa a diretora técnica solicitou a diversos delegados de informação que realizassem pequenas formações na farmácia de forma a um maior conhecimento dos produtos.

Desta forma, de entre as formações assistidas, a de produtos homeopáticos da Boiron® foi um ponto forte do estágio, uma vez que permitiu conhecer estes produtos não abordados ao longo do curso. Além disso, sendo uma farmácia localizada num local turístico, muitos dos utentes são estrangeiros habituados a utilizar produtos homeopáticos, pelo que se torna muito importante conhecer os produtos, de forma a conseguir aconselhar da melhor forma.

Também foi possível assistir a uma formação de produtos para recém-nascidos e crianças ministrada pela Mustela®. Este é também um ponto forte, uma vez que o conhecimento sobre os produtos infantis era bastante limitado, pelo que foi possível conhecer toda a linha disponível e quais os produtos indicados consoante o tipo de pele da criança, garantindo assim um melhor aconselhamento.

iii. Heterogeneidade de utentes

O estágio decorreu essencialmente durante a semana, pontualmente também ao sábado, domingo e feriados, o que se pode considerar como um ponto forte. Na medida que ao ter realizado estágio nos considerados “dias de descanso” foi verificada a heterogeneidade na tipologia de utentes relativamente aos que frequentam a farmácia durante a semana.

Assim, durante a semana é verificada uma maior afluência de idosos e residentes locais para levantar a sua medicação crónica, estes muitas das vezes procuram muito mais que um simples serviço farmacêutico, sendo desta forma muito importante a componente humana da farmácia e a sua relação com as pessoas.

Pelo contrário ao fim-de-semana e feriados a afluência regra geral, pela localização da farmácia, aumenta exponencialmente sendo os utentes essencialmente pessoas de passagem e turistas estrangeiros, pelo que as situações de aconselhamento residem na área da dermocosmética, produtos de higiene oral e corporal, sendo desta forma um aconselhamento bastante diferente do prestado durante a semana.

D. Ameaças

i. Medicamentos Esgotados

Durante todo o período de estágio foram inúmeros os medicamentos que esgotaram, sendo de destacar o caso do lasix[®], medicamento amplamente utilizado pela população. Desta forma, o facto de os medicamentos se encontrarem indisponíveis originou bastantes constrangimentos aquando dispensa, essencialmente por falta de compreensão dos utentes. Já que, muitas das pessoas habituadas a tomar esta medicação preferiam não tomar nada a tomar medicamentos genéricos, apesar da explicação por parte dos farmacêuticos que a substância ativa é a mesma.

Assim, a saúde dos utentes é colocada em risco, apesar de todos os esforços para minimizar os danos para o utente. Além disso, muitos médicos que habitualmente prescreviam a medicação pela marca do medicamento passavam além dessa uma outra receita por DCI, na tentativa de garantir que o doente não fica sem a medicação necessária. No entanto, esta prática deu aso a mal entendidos, uma vez que quando o medicamento esgotado volta a estar disponível há o risco de duplicação da medicação, uma vez que muitas pessoas não compreendem que se trata da mesma molécula e como tal utilizada para a mesma finalidade e com o mesmo mecanismo de ação.

ii. Locais de Venda de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

Muitos MNSRM além de serem vendidos nas farmácias encontram-se também disponíveis em parafarmácias e hipermercados aumentando assim a acessibilidade dos utentes aos medicamentos e consequentemente a automedicação.

Os MNSRM como todos os outros medicamentos apresentam contra-indicações, pelo que não podem ser utilizados de forma descontrolada pela população. Por exemplo, um simples ibuprofeno está contra-indicado em hipertensos uma vez que pode provocar a subida da tensão arterial (3), sendo preferível optar por um paracetamol.

Assim a venda fora das farmácias impede o controlo da medicação tomada pelo utente na farmácia, colocando a sua saúde em risco. Além disso, as pessoas que dispensam os medicamentos no supermercado não possuem qualquer curso, não se encontrando por isso preparadas para auxiliar as pessoas na escolha do medicamento mais indicado, nem para alertar para possíveis precauções ou contra-indicações. Considero este ponto uma ameaça ao estágio na medida em que diminui a credibilidade da farmácia em si e por conseguinte do farmacêutico, ao permitir a venda de medicamentos tal como se vendem outros bens de consumo, sem qualquer aconselhamento especializado.

III. Conclusão

Estes meses de estágio em farmácia comunitária, apesar da sua curta duração foram sem dúvida uma mais-valia, permitindo um enorme crescimento profissional ao consolidar os conhecimentos adquiridos durante os cinco anos de MICF. Além disso, foi possível compreender o dia-a-dia de um farmacêutico de farmácia comunitária, sendo de realçar as competências técnicas, científicas e sociais que esta profissão exige. Desta forma, o estágio foi uma oportunidade para o desenvolvimento destas competências tão necessárias no mercado de trabalho.

IV. Bibliografia

- (1) DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/05/2011 Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto.** 2011.
- (2) ARROZ VERMELHO - **Informações sobre o produto.** Pharma Nord. [Acedido a 5 de junho de 2019] Disponível na internet: <https://www.pharmanord.pt/static/CKFinderJava/userfiles/images/2016/countryspecific/pt/Product%20leaflets/Arroz%20Vermelho%20PIL.pdf>
- (3) AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Resumo das Características do medicamento Brufen 400 mg[®].** [Acedido a 12 de junho de 2019] Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1258&tipo_doc=rcm
- (4) AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Resumo das Características do medicamento UL-250[®].** [Acedido a 12 de junho de 2019] Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=rcm
- (5) AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Resumo das Características do medicamento Imodium rapid[®].** [Acedido a 15 de junho de 2019] Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4442&tipo_doc=rcm

Anexo I - Tabela Resumo da Análise SOWT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">❖ Recepção na farmácia❖ Organização❖ Explicação de todos os lineares❖ Autonomia❖ Contacto com SIFARMA 2000®❖ Serviços❖ Conferência de Receituário	<ul style="list-style-type: none">❖ Produção centralizada de medicamentos❖ Número de horas de estágio curricular
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">❖ Grupo Holon❖ Formações❖ Heterogeneidade de utentes	<ul style="list-style-type: none">❖ Medicamentos esgotados❖ Locais de Venda de MNSRM

Anexo 2 - Casos Clínicos

Tendo em consideração o papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde e da qualidade de vida, em seguida são descritos alguns casos práticos que decorreram durante o período de estágio, demonstrando a forma como os conhecimentos adquiridos ao longo do curso foram integrados.

Caso Clínico I - aconselhamento em dermocosmética

Uma utente entre os 16 e os 18 anos com sinais visíveis de oleosidade na zona T, decidiu ir à farmácia na tentativa de encontrar um creme que a ajudasse a resolver o seu problema de acne. Desta forma foram realizadas diversas questões na tentativa de perceber a situação, nomeadamente se já efetuou algum tratamento para a acne ou se tomava alguma medicação habitualmente, ao que a respostas foram negativas. Além disso foi-lhe perguntado quais eram os seus cuidados diários, ao que a rapariga referiu que lavava a cara de manhã e à noite com um gel para peles com tendência acneica. Neste caso foi referido que de facto a utilização do gel ajuda no controlo da oleosidade da pele. Uma outra questão colocada à utente foi “Que quantidade de água bebe diariamente?”, tendo a resposta sido que normalmente não bebia muita água porque se esquecia. Assim o aconselhamento passou por recomendar a ingestão de dois litros de água diários, uma vez que esta é essencial para a saúde da pele.

Desta forma, foi aconselhado um creme que atua tanto ao nível do controlo da oleosidade da pele como limita o aparecimento de mais pápulas e pústulas, foi também reforçada a importância da utilização de um protetor solar 50+ diariamente, *oil-free* e não comedogénico. A utente foi também alertada para a importância de nunca espremer as pápulas, as vulgarmente chamadas borbulhas, de forma a evitar futuras marcas na pele e ainda para ter cuidado na escolha da maquilhagem optando por produtos *oil-free* e não comedogénicos. Assim foi aconselhado o Avène Clearance Mat[®] e o Protetor Solar Fluido Avène SPF50⁺ [®].

Caso Clínico 2 - aconselhamento em situação de diarreia

Um senhor com cerca de 55 anos queixa-se de sintomas de diarreia, tendo sido feitas as seguintes perguntas: “Há quanto tempo tem os sintomas?”, ao que o utente respondeu que tinham tido início na noite anterior, “Tem mais algum sintoma? Como febre ou vômitos?” e “Toma alguma medicação regularmente?” sendo ambas as respostas negativas. Assim foi aconselhada a ingestão de pelo menos dois litros de água diariamente, de forma a garantir a hidratação e de bananas, para compensar a perda de potássio.

Pelo contrário o consumo de alimentos ricos em gordura e fibra, bebidas açucaradas, álcool ou café foi desaconselhado, bem como a ingestão de leite e derivados, uma vez que durante os períodos de diarreia há uma diminuição da lactase, provocando uma intolerância temporária à lactose.

Assim, além das medidas não farmacológicas foi também aconselhado um substituto da flora intestinal, UL-250[®] de forma a promover a restauração da função intestinal normal. (4) Em associação imodium[®], cujo princípio ativo é a loperamida que leva a uma alteração do peristaltismo intestinal, diminuindo a sua motilidade.

Parte 3

Monografia

“Infeções nosocomiais provocadas por bactérias ESKAPE”

Orientadora: Professora Doutora Sara Margarida Domingues

Abreviaturas

CDC - Centro para a Prevenção e Controlo da Doença, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

ECDC - Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças, do inglês *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMA - Agencia Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

FDA - Administração para os Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drugs Administration*

IACS - Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

ILC - Infecções do Local Cirúrgico

ITU - Infecções Do Trato Urinário

ITUAC - Infecção do Trato Urinário Associada a Cateter

IUCI - Infecções em Unidades de Cuidados Intensivos

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

MSSA - *Staphylococcus aureus* meticilina suscetível, do inglês *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*

PAV - Pneumonia Associada ao Ventilador

PBP - Proteína Capaz de Ligar a Penicilina

PN - Pneumonia Nosocomial

SACVC - Septicémia Associada a Cateter Venosos Central

SPE - Substâncias Poliméricas Extracelulares

TF - Terapia Fotodinâmica

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

UCIN - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

UCS - Unidades de Cuidados de Saúde

Resumo

As infecções nosocomiais englobam uma série de patologias, nomeadamente a pneumonia nosocomial, pneumonia associada ao ventilador, infecções do trato urinário, septicémias e infecções do local cirúrgico. Estas são uma realidade a nível mundial contribuindo para o aumento da mortalidade, morbidade e dos custos em saúde. As bactérias ESKAPE, acrónimo para o grupo de bactérias composto por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, constituem as principais bactérias responsáveis por este tipo de infecções, sendo o maior problema as resistências desenvolvidas por estes microrganismos aos antibióticos.

Para o tratamento das infecções bacterianas, o maior aliado continua a ser o antibiótico, no entanto com a massificação da sua utilização, muitas vezes inapropriada, a eficácia destes medicamentos tem vindo a diminuir ao longo dos anos. Esta realidade verifica-se uma vez que as bactérias possuem a capacidade de adquirir resistência aos antibióticos, tornando-se frequentemente em bactérias multirresistentes. Desta forma, quando se está perante uma infeção provocada por um microrganismo ESKAPE, as opções de tratamento tornam-se bastante limitadas. Consequentemente, a falta de antibióticos eficazes coloca em risco a saúde de todos.

Por conseguinte, as medidas de prevenção de infeção adquirem um carácter de extrema importância, na medida em que evitam a propagação das infeções e consequentemente a utilização de antimicrobianos. Além das terapêuticas disponíveis existem ainda outras alternativas tais como a associação de antibióticos com inibidores das beta-lactamases, aminoglicosídeos sintéticos como a plazomicina ou a terapia fotodinâmica.

Palavras-Chave: Infeção nosocomial, pneumonia nosocomial, infeção do trato urinário, septicémia, infeção do local cirúrgico, microrganismos ESKAPE, resistência aos antimicrobianos.

Abstract

Nosocomial infections include some pathologies like nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections, septicemia, and surgical site infections. These are a reality all over the world contributing to increased mortality, morbidity and health costs. The ESKAPE bacteria, a group of bacteria composed by *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp. are the principle bacteria responsible for this type of infection.

For the treatment of bacterial infections, the greatest ally remains the antibiotic, however, with the intensification of its use, often inappropriate, the effectiveness of these drugs has been decreasing over the years. This is a reality because bacteria are able to acquire resistance to the antibiotics, and often become multiresistant. This is one of the major problems of ESKAPE microorganisms, therefore, when confronted with an infection caused by any of them, the treatment options become very limited. As a consequence, the lack of effective antibiotics put in risk the health of everyone.

In this way, infection prevention measures are extremely important since they prevent the spread of infections and their severity, and as a consequence the use of antibiotics. In addition to the available therapies, there are some other alternatives, such as the combination of antibiotics with beta-lactamase inhibitors, synthetic aminoglycosides like plazomicin, or photodynamic therapy.

Keywords: Nosocomial infection, nosocomial pneumonia, urinary tract infection, septicemia, surgical site infection, ESKAPE microorganisms, antimicrobial resistance.

I. Introdução: infecções nosocomiais, o que são?

Uma infecção nosocomial pode ser definida como uma infecção adquirida em meio hospitalar ou numa unidade de cuidados de saúde [UCS], sendo, desta forma, denominada por infecção associada aos cuidados de saúde [IACS]. (1) Esta é considerada a reação adversa mais frequente nestas unidades, (2) podendo ocorrer não só nos doentes internados, mas também nos profissionais de saúde presentes na instituição, nas visitas e ainda nos restantes doentes presentes na UCS. (1)

No entanto, uma infecção apenas será classificada como IACS, caso não esteja presente, nem em período de incubação, à data de admissão, surgindo apenas posteriormente a esta. Geralmente, no caso de ocorrer 48h após a entrada, será considerada como uma infecção hospitalar, (1) estas incluem quadros clínicos de pneumonia, infecções do trato urinário associadas a cateteres, septicémia e ainda infecções do local cirúrgico. (1)

Esta situação clínica pode ser desencadeada devido a diversos microrganismos patogénicos, nomeadamente vírus e bactérias. (3) Tomando em consideração o Domínio das bactérias, existe um grupo, que inclui quer bactérias Gram-positivas quer negativas, denominado por ESKAPE, uma vez que é constituído por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Este grupo inclui os seis principais responsáveis por infecções nosocomiais cujas taxas de resistência aos antibióticos alcançaram níveis preocupantes, desta forma as opções de tratamento aquando de uma infecção, encontram-se bastante limitadas. (4)

Doentes imunodeprimidos, portadores de doenças crónicas, idosos, crianças ou indivíduos sujeitos a intervenções cirúrgicas são os que se apresentam mais suscetíveis a estas infecções, podendo inclusive culminar em perigo de vida, pelo que é considerado um problema de saúde pública, especialmente nos casos associados a resistências antimicrobianas. Diversos fatores contribuem para o aparecimento de IACS, nomeadamente a imunidade do doente, a realização de intervenções cirúrgicas invasivas, assim como a elevada afluência aos hospitais. Esta última leva à ocorrência de um maior número de erros, relativamente ao cumprimento das práticas de controlo de infeção, promovendo assim a transmissão das mesmas. (1)

As bactérias desenvolvem múltiplos mecanismos de resistência, o que aliado ao elevado consumo de antibióticos contribui para o aumento do número de bactérias multirresistentes, promovendo a extensão do internamento, os aumentos dos custos de saúde e ainda a taxa de mortalidade. (5)

II. Epidemiologia das infeções nosocomiais

Atualmente, as infeções nosocomiais atingem milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde nos países desenvolvidos sete em cada 100 utentes internados desenvolvem IACS. Nos países em vias de desenvolvimento a ocorrência destas sobe para 15 utentes internados em cada 100. (6) A análise estatística da taxa de IACS permite inferir sobre a qualidade dos serviços prestados nas unidades em causa. Sendo assim, quando esta se revela elevada é um possível indicador de que é essencial rever as medidas de prevenção de infeção, uma vez que muitas das vezes as infeções são preveníveis. (1)

A nível europeu foi desenvolvida uma rede de vigilância epidemiológica de infeções associadas aos cuidados de saúde, para que as metodologias utilizadas fossem semelhantes entre os diferentes países, de forma a ser possível uma melhor comparação entre os mesmos. No entanto, persiste uma enorme variabilidade nos resultados estatísticos de IACS a nível europeu, não só por existir uma diferença real na incidência das mesmas, mas também devido às diferentes formas de diagnóstico e às diferenças nas características dos participantes. (7) Sob análise em rede europeia encontram-se as Infeções em Unidades de Cuidados Intensivos [IUCI] e as Infeções associadas ao Local Cirúrgico [ILC]. Estas incluem apenas determinadas cirurgias, nomeadamente colecistectomias, cirurgias do cólon e reto, cesarianas, artroplastias da anca e do joelho, laminectomias e as associadas a *bypass* coronário. (8)

Na Europa, em 2012, a percentagem de doentes com pelo menos uma IACS no dia do inquérito era de 6%; à data, Portugal apresentava uma prevalência de 10,5%, sendo assim superior à média europeia. (3) No entanto, de acordo com o último relatório anual do programa prioritário referente a Infeções e Resistências aos antimicrobianos, em 2017 Portugal apresentava uma taxa de prevalência de IACS de 7,8%, exibindo assim uma diminuição significativa. (8)

De acordo com o relatório anual epidemiológico do *European Centre for Disease Prevention and Control* [ECDC], em 2014, 8% dos internados em unidades de cuidados intensivos [UCI] por um período mínimo de dois dias, apresentavam pelo menos uma IACS. (7) A vigilância em rede europeia de IUCI inclui a incidência de septicémia e das pneumonias associadas ao ventilador [PAV]. (8) A incidência, ao contrário da prevalência tem em conta a duração do internamento. (3) Relativamente à septicémia, esta encontra-se maioritariamente associada a cateteres, no entanto também pode ocorrer na sequência de outras infeções. O microrganismo ESKAPE mais frequentemente responsável por esta infeção a nível europeu foi *Enterococcus* spp. Em Portugal *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella* spp. são os principais responsáveis pelo desenvolvimento de septicémias.

Por outro lado, *Pseudomonas aeruginosa* foi a bactéria responsável por um maior número de casos de PAV na Europa, enquanto em Portugal *Enterobacter* spp. foi o principal responsável por este tipo de infeção. Já no caso de infeção do trato urinário [ITU], a nível europeu *Enterococcus* spp. é o principal responsável dentro das bactérias ESKAPE, no em Portugal, este lugar é ocupado por *Klebsiella* spp. (7) Em Portugal, a incidência de septicémia e PAV diminuiu em 2017 face a 2013. (8) Em 2017, a incidência de ILC a nível nacional também se encontrava em declínio, tendo ocorrido uma diminuição de 12,76% quando comparado com os dados de 2013. (8)

Para além da vigilância em rede europeia, Portugal apresenta também vigilância epidemiológica em rede nacional de unidades de cuidados intensivos neonatais [UCIN], dadas as particularidades desta população. As infeções de maior relevância nestas unidades são a pneumonia associada a tubo endotraqueal, que diminuiu em 2017 face a 2013, e ainda a sépsis, cuja incidência, por outro lado, aumentou.

A vigilância das UCIN, também é analisada a incidência de infeções nosocomiais da corrente sanguínea nos diversos serviços do hospital, tendo ocorrido uma diminuição na sua incidência. Esta infeção, pelo seu carácter de extrema gravidade e uma vez que representa risco de vida para o doente em causa, encontra-se sujeita a vigilância quer em rede nacional, quer em rede europeia.

Quanto às unidades de cuidados continuados integrados, a percentagem de IACS diminuiu para 4%, segundo dados de 2017. Nestas unidades, o tipo de infeção mais comum é a infeção urinária, seguida da respiratória. (8)

Associado a estas infeções está o consumo de antibióticos e o consequente desenvolvimento de resistências aos antimicrobianos. Este é influenciado por diversos fatores nomeadamente, a espécie bacteriana, o grupo a que pertence o antimicrobiano, assim como a localização geográfica. (5) Dentro do hospital as UCI são o serviço que, geralmente, apresenta maiores taxas de resistências aos antibióticos, devido à complexa situação clínica dos doentes aqui internados e ao seu uso constante. (7)

Em Portugal, entre 2013 e 2017, analisando apenas os consumos realizados em internamento hospitalar, a utilização de quinolonas e aminoglicosídeos diminuiu, o que se repercutiu no consumo global de antibióticos. Na Figura I e no Anexo I é apresentado o mecanismo de ação de diversos antibióticos e no Anexo II o seu espectro de ação. Os beta-lactâmicos são os antibióticos que apresentam uma percentagem de utilização mais elevada quer no internamento, quer em ambulatório. (8)

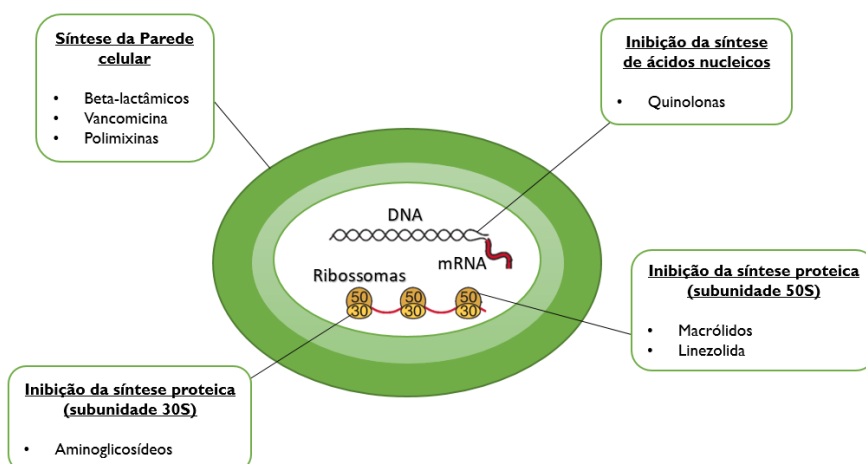


Figura 1: Local de ação do antibiótico. (9)

III. Bactérias ESKAPE

A. *Enterococcus faecium*

O principal microrganismo responsável pela infecção do trato urinário associada a cateter [ITUAC] é *Enterococcus faecium*, uma bactéria Gram-positiva que incorpora a microbiota gastrointestinal endógena. Geralmente não é patogênica para humanos nem animais, (10) caso a relação comensal entre a bactéria e o hospedeiro se encontre em equilíbrio, caso contrário, este microrganismo pode estar na origem de infecções. (5) No entanto, isolados de infecções nosocomiais, denominados por Complexo Clonal 17 (CC17), revelaram que estes provinham de uma linhagem genética diferente da presente intrinsecamente nos hospedeiros humanos. (11) Assim, filogeneticamente *Enterococcus faecium* divide-se em duas classes a B, proveniente da microbiota endógena humana suscetível à ampicilina, e a A, que pelo contrário é resistente à ampicilina e intimamente relacionada com isolados nosocomiais. (12)

O principal fator de virulência são as substâncias poliméricas extracelulares [SPE], que incluem polissacáridos, proteínas e lípidos, tendo um papel fundamental na produção do biofilme. (10) Esta bactéria anaeróbia facultativa expressa níveis superiores de SPE sob temperaturas elevadas ou quando se encontra sob condições anaeróbias, o que lhe permite habitar quer num hospedeiro, quer em reservatórios, como roupa de cama, urinóis, mãos dos profissionais de saúde, pele do doente, entre outros. A colonização da pele facilita o desenvolvimento da bactéria em dispositivos médicos como é o caso do cateter urinário, originando uma ITUAC, e do cateter venoso central provocando septicémia.

Assim, posteriormente à colonização, ocorre a migração da bactéria da pele para o interior do cateter, acompanhada por um incremento da temperatura, o que vai levar a uma maior expressão de SPE e conseqüentemente à formação de um biofilme mais denso, complexo e que reúne os nutrientes necessários conferindo assim, proteção contra o sistema imune e antimicrobianos. (13)

Este microrganismo demonstra ainda uma enorme capacidade de adaptação a diferentes ambientes, uma vez que adquire e incorpora facilmente DNA exógeno. Por conseguinte, estudos *in vitro* sugerem que em ambiente hospitalar é possível a ocorrência de uma troca de elementos genéticos móveis portadores de genes de resistência antibiótica através de uma transferência horizontal de genes. (10)

B. *Staphylococcus aureus*

A colonização desta bactéria Gram-positiva ocorre essencialmente na pele, nariz, trato gastrointestinal, axilas e virilhas do hospedeiro. (14) Sendo que esta pode ser dividida em dois grupos, *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* [MSSA] e *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* [MRSA], e dentro deste último ocorrem duas subdivisões entre os adquiridos na comunidade e os provenientes das UCS, apesar destes também circularem na comunidade, especialmente em adultos. Os MRSA adquiridos em ambiente hospitalar apresentam características genóticas, epidemiológicas e conseqüências clínicas díspares dos MRSA presentes na comunidade, podendo desencadear septicémias, pneumonias e infeções no local cirúrgico. (15)

Para a patogenicidade de *Staphylococcus aureus* contribui a formação do biofilme, assim como a possibilidade de deslocar fatores de virulência entre bactérias colonizadoras através da transferência horizontal de genes. (14) Além disso, possui superantigênicos, um grupo de toxinas que promove a libertação de uma grande quantidade de citocinas provocando febre, choque e possivelmente a morte. As proteínas de adesão à superfície, como a proteína A, encontram ligadas covalentemente à parede celular de peptidoglicano, sendo um outro fator de virulência. Estas ligam-se às proteínas da matriz do hospedeiro, como a fibronectina, fibrinogénio, elastina ou colagénio. (9)

Esta bactéria anaeróbia facultativa regula a expressão de proteínas de adesão e de proteínas que promovem a colonização por “quorum-sensing”, ou seja cada bactéria produz apolipoproteína B e consoante a densidade de expressão desta proteína, a bactéria produz ou não proteínas de adesão. (9) A transmissão da bactéria pode ocorrer através de um contacto pessoa-pessoa ou pessoa-objeto-pessoa, desta forma os profissionais de saúde devido ao contacto com inúmeros doentes podem promover esta transmissão. (16)

C. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria anaeróbia facultativa pertencente à família *Enterobacteriaceae*. (9) Sendo considerada um microrganismo patogénico, oportunista que se encontra frequentemente implicado em diversas IACS, sendo isolado predominantemente em casos de pneumonias, septicémias e ITUAC em UCI. (7) As mãos, o trato respiratório e gastrointestinal são os principais locais colonizados, (5) sendo que muitas pessoas possuem um reservatório desta bactéria no trato gastrointestinal de forma assintomática, especialmente os profissionais de saúde. (17)

Esta bactéria Gram-negativa, ubíqua na natureza possui lipopolissacarídeos, sendo o lípido A um dos seus componentes que promove a libertação de citocinas com o consequente aparecimento de febre, choque e possivelmente a morte. Adicionalmente produz sideróforos, que permitem sequestrar o ferro, um fator de crescimento bacteriano. (9) A cápsula que tem a função de inibir a atividade fagocítica do sistema imune, promovendo a persistência da bactéria no hospedeiro, já que previne a desidratação do microrganismo e as fímbrias desempenham também um papel importante ao permitirem a colonização do trato urinário e do trato respiratório levando ao estabelecimento de uma infeção. A transmissão pode ser realizada através de superfícies contaminadas, bem como através de equipamentos médicos. (17)

D. *Acinetobacter baumannii*

Dentro do género *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* é um agente patogénico ESKAPE oportunista de difícil erradicação, já que esta bactéria após colonizar determinado ambiente resiste por longos períodos de tempo, mesmo em locais secos.

Esta bactéria Gram-negativa é aeróbia estrita e ubíqua na natureza, (9) possuindo diversos fatores de virulência, nomeadamente o biofilme e os sideróforos, estes últimos permitem à bactéria a obtenção do ião ferro, que em ambiente aeróbio se encontra pouco solúvel devido à quelação por moléculas de baixo peso molecular como o grupo heme. (18)

A transmissão deste microrganismo é realizada em meio intra-hospitalar essencialmente através de equipamentos médicos contaminados e das mãos dos profissionais de saúde, (19) sendo responsável pelo desenvolvimento de IACS, como a ITUAC ou a septicémia. (7) A fim de detetar esta bactéria são realizadas análises de forma criteriosa, já que culturas positivas de amostras respiratórias, de urina ou de feridas podem ser indicativas de colonização do hospedeiro e não de infeção. (19)

E. *Pseudomonas aeruginosa*

É uma bactéria Gram-negativa ubíqua na natureza (9) e oportunista, na medida que afeta o hospedeiro quando este se encontra com o sistema imunológico comprometido, como é o caso de doentes com fibrose cística, doentes internados na unidade de queimados, sujeitos a cateteres, entre outros. (20)

Este microrganismo é responsável pelo desenvolvimento de diversas IACS, entre as quais pneumonias, ITUAC e septicémias. (5) Possui a capacidade de sobreviver tanto em ambientes abióticos como bióticos o que faz com que as infeções provocadas por esta bactéria aeróbia sejam de difícil erradicação e tratamento. (9) Além da capacidade de sobrevivência possui diversos fatores de virulência, nomeadamente a pioverdina, elastases, fosfolipase C, sistema de secreção tipo III e lipopolissacarídeos, como o lípido A.

Adicionalmente, a produção de um biofilme é um outro fator que contribui para a patogenicidade tanto de *Pseudomonas aeruginosa*, (20) como de *Staphylococcus aureus* ou *Enterococcus faecium*. A produção do biofilme é regulada por “quorum sensing” sendo a sua produção regulada pela concentração de N-acil homoserina lactona. O biofilme permite a colonização de dispositivos médicos, garantindo uma boa capacidade de aderência às superfícies, graças à formação de SPE, permitindo assim que a bactéria persista no hospedeiro durante mais tempo. (20, 21)

F. *Enterobacter* spp.

O género *Enterobacter* engloba diversas bactérias Gram-negativas (9) tais como *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, sendo a mais frequente na Europa *Enterobacter cloacae*. (3)

Este género de bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae habitualmente incorpora a microbiota do trato gastrointestinal do Homem, podendo também colonizar a pele, o trato respiratório e urinário. Este microrganismo potencialmente patogénico é ubíquo na natureza e considerado como oportunista. (22)

Alguns fatores de virulência da família Enterobacteriaceae incluem a cápsula que protege a bactéria da fagocitose e sideróforos que permitem a obtenção do ião ferro. (9) De acordo com dados recolhidos em 2014, a pneumonia, seguida pela bacteriemia foram as infeções mais frequentemente provocadas por este microrganismo. (7)

IV. Principais Tipos de Infecção

Como referido anteriormente as infeções nosocomiais abrangem diversas situações clínicas, nomeadamente pneumonias, infeções do trato urinário, septicémias e infeções cirúrgicas.

A. Pneumonia

i. Patogénese

A pneumonia nosocomial [PN] é uma infeção do parênquima pulmonar (23) e é considerada a infeção nosocomial mais comum, sendo a maior parte associada à ventilação, PAV. (7) Esta afeta doentes sujeitos a ventilação mecânica ou entubação, desenvolvendo-se pelo menos 48h após estas intervenções.

O internamento em UCI é o que apresenta uma maior taxa de infeção, (24) no entanto, doentes com convulsões ou cujo grau de consciência se encontra diminuído, também são considerados doentes de risco. (1) A entubação provoca lesões no epitélio traqueal, compromete o reflexo da tosse e a clearance mucociliar, o que leva a que estes mecanismos de defesa contra infeções se encontrem comprometidos.

O balão do tubo endotraqueal previne a microaspiração de secreções, no entanto, quando o tudo se encontra em distensão pode ocorrer microaspiração de secreções orofaríngeas ou de refluxo gástrico para as vias respiratórias inferiores. (25) Uma vez que em redor do balão ocorre acumulação e passagem de secreções contaminadas, (23) as bactérias podem alcançar o trato respiratório inferior, além desta via, a infeção do trato respiratório inferior também pode ocorrer através da inspiração de bioaerossóis, pela via hematogena ou ainda pela extensão de uma outra infeção localizada numa zona adjacente. (25)

Os principais agentes patogénicos responsáveis pela PAV são *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. (7) Além destas, outras bactérias ESKAPE são também responsáveis por estas infeções, nomeadamente *Enterobacter* spp. e *Klebsiella*. (7) A origem de todos estes microrganismos pode ser classificada em exógena, estando presentes em equipamentos médicos e aerossóis, ou endógena, que engloba os microrganismos inerentes ao hospedeiro, colonizadores da orofaringe ou gástricos. (25)

ii. Fatores de Risco

Um internamento com duração superior a dois dias nos últimos três meses, residência em instituições de cuidados continuados e diálise superior a 30 dias são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de uma PN. (26)

A PAV apresenta também diversos fatores de risco, tais como o tempo durante o qual o doente se encontra ventilado, o tipo de ventilação e a sua situação clínica. (1)

No caso da PN o tratamento numa unidade onde a prevalência de MRSA é superior a 20%, (27) tratamentos que interfiram com a acidez gástrica, nutrição parenteral, (24) ou a utilização de antibióticos intravenosos nos 90 dias anteriores ao desenvolvimento da pneumonia, constituem fatores de risco para que uma bactéria multirresistente seja a responsável pelo desenvolvimento da infeção. (27)

Para além deste último, a PAV possui ainda fatores que representam um risco acrescido para o seu desenvolvimento provocado por bactérias multirresistentes como hospitalização de duração igual ou superior a cinco dias ou choque séptico. Este é provocado por bactérias que ao danificarem o sistema vascular periférico, provocam hipoperfusão dos tecidos, (16) o que conduz a uma alteração na resposta do sistema imune levando a que o doente tenha uma menor capacidade de eliminar o microrganismo patogénico. Por fim a presença de síndrome de dificuldade respiratória aguda constitui um outro fator de risco, (27) já que os doentes portadores desta síndrome apresentam lesões agudas nos pulmões. (28)

iii. Diagnóstico

O diagnóstico pode ser obtido por sintomas não específicos, nomeadamente febre, expectoração purulenta, (1) redução da pressão de oxigénio, (23) leucopenia ou leucocitose, ou ainda através da presença de um novo infiltrado, sendo este detetado através de uma radiografia ao tórax. Esta radiografia é de difícil análise no caso dos doentes mais críticos, (29) assim, apenas é realizada quando dois ou mais critérios dos acima referidos se encontram preenchidos. (23)

Por outro lado, também é possível obter um diagnóstico com recurso a métodos mais específicos, tais como análises microbiológicas às secreções traqueo-brônquicas, lavado bronco-alveolar e escovado protegido, a fim de avaliar qual o melhor antibiótico para a infeção. (29) Estes métodos mais específicos estão indicados nos casos onde é detetado um infiltrado na radiografia. As amostras obtidas de secreções traqueo-brônquicas e do lavado bronco-alveolar poderão estar contaminadas com secreções da orofaringe, sendo por isso relevante avaliar o grau de contaminação da amostra. (23)

B. Infecção do trato urinário

i. Patogénese

As ITU são a terceira infecção nosocomial mais frequente (7) e em situações mais críticas podem provocar septicémia e inclusive a morte, apesar de apresentarem geralmente menor morbidade que as restantes IACS. (1)

As ITU podem estar associadas à algaliação, uma vez que um tubo de drenagem (cateter urinário) é inserido na bexiga através da uretra, sendo nesta situação denominadas ITUAC. (30) Nestes casos, existem diversas formas dos microrganismos atingirem o sistema de drenagem urinária, nomeadamente através da junção do meato ureteral e o cateter, da junção deste com os tubos de drenagem, a junção destes com o saco coletor e ainda através das saídas de drenagem do saco coletor. (1)

Assim, existem duas vias distintas pelas quais as bactérias conseguem entrar, a via extraluminal, tratando-se esta de uma via exterior ao cateter, e a via intraluminal, onde os microrganismos se deslocam no interior do cateter. (30) Esta última via é a seguida pelas bactérias que penetram no saco de drenagem aquando da sua abertura, quando há refluxo de bactérias do saco coletor para a bexiga ou quando ocorre a formação de um biofilme, caso a mucosa da bexiga se encontre danificada. (31) Nos casos de cateterismo de longa duração, na zona externa do cateter as bactérias produzem um biofilme, criando um ambiente favorável ao seu crescimento e invasão por via extraluminal. (32) Para a sua produção, o primeiro passo consiste na ligação de algumas células planctónicas ao cateter, ocorrendo de seguida a colonização bacteriana, com a conseqüente formação de uma matriz frágil. Por fim, ocorre a acumulação de SPE, produzidas pelas bactérias, que vão tornar a matriz mais densa e complexa originando o biofilme. (31) O biofilme tem a função de proteger as células bacterianas do fluxo de urina, assim como do sistema imunitário do doente e dos antimicrobianos.

A cateterização de longa duração pode culminar no desenvolvimento de diversas patologias, tais como obstrução do trato urinário inferior, epididimite, prostatite, abscesso do escroto, cálculos renais (32) ou ainda septicémia. (31) Estas situações, denominadas ITUAC, apenas são consideradas como tal, quando a introdução do cateter vesical foi realizada há pelo menos dois dias. Sendo as ITUAC responsáveis por um aumento do tempo de internamento, da mortalidade, da morbidade e dos custos em saúde. (30)

Bactérias como *Klebsiella* multirresistente podem ser responsáveis por esta infecção, estas são geralmente adquiridas em meio hospitalar através de equipamentos contaminados ou dos profissionais de saúde, sendo classificadas como exógenas. (1)

Por outro lado, poderão tratar-se de bactérias endógenas, colonizadoras vaginais, retais e do meato ureteral, oriundas da microbiota intestinal normal do indivíduo. (30) Desta forma, dentro das bactérias ESKAPE as que se encontram mais associadas à ITUAC são *Enterococcus faecium*, pertencente ao género *Enterococcus* spp, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e por fim *Acinetobacter* spp.. (7)

ii. Fatores de Risco

O sexo feminino demonstra um risco aumentado para ITU, assim como os homens com obstrução prostática, doentes com retenção urinária e idosos. Indivíduos sujeitos a terapêutica antibiótica desadequada possuem uma maior probabilidade de infeção por microrganismos multirresistentes. (32) O recurso ao cateterismo é o maior fator de risco para ITUAC pelo que apenas deve ser utilizado quando estritamente necessário e a sua duração deve ser a mais reduzida possível. (33) O período durante o qual o doente se encontra cateterizado depende da finalidade da aplicação do mesmo. Assim, para cirurgias planeadas pode oscilar entre um e sete dias, para medida de urina em UCI, varia entre sete e 30 dias e para a retenção urinária ou incontinência, no geral, é verificada uma duração superior a 30 dias. (32)

iii. Diagnóstico

As infeções urinárias dividem-se em três grupos, as sintomáticas confirmadas microbiologicamente, as sintomáticas não confirmadas microbiologicamente e ainda a bacteriúria assintomática.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC], os critérios de diagnóstico para o primeiro caso consistem na existência de febre, disúria, polaquiúria, ou sensibilidade suprapúbica em conjunto com uma urocultura com pelo menos 10^5 bactérias por ml de urina.

No caso das infeções sintomáticas não confirmadas microbiologicamente, o doente deve apresentar no mínimo dois dos critérios referidos anteriormente e ainda pelo menos um dos seguintes: tira reativa positiva para a esterase de leucócitos e/ou nitritos, piúria (≥ 10 leucócitos/ ml) na urina não centrifugada, bactérias detetadas na coloração Gram de urina ou ainda uma urocultura com $\geq 10^3$ e $\leq 10^5$ colónias/ml de no máximo duas espécies de bactérias diferentes.

Por fim, um doente com bacteriúria assintomática, não apresenta sintomas, e preenche um dos seguintes critérios, ser sujeito a cateter urinário nos sete dias prévios à análise ou não tendo sido sujeito a cateterismo, apresentar uma urocultura positiva (mais de 10^5 microrganismos por ml), com no máximo duas espécies bacterianas. (34)

C. Septicémia

i. Patogénese

Em primeiro lugar é necessário o esclarecimento de dois conceitos que muitas das vezes são utilizados indiscriminadamente, mas que na verdade são diferentes, bacteriemia e septicémia. Uma bacteriemia geralmente é assintomática e resume-se à presença de bactérias na corrente sanguínea, resolvendo-se espontaneamente ou progredindo para uma septicémia. Esta é uma infeção generalizada que apresenta sintomas decorrentes da presença de bactérias na corrente sanguínea. (16)

Uma septicémia pode ser considerada como sendo secundária a uma ITUAC, quando esta última é diagnosticada em primeiro lugar através de urocultura positiva. (35) No entanto, a principal causa de septicémia secundária é a pneumonia, seguida por infeções gastrointestinais e apenas em terceiro lugar aparecem as ITUAC. (7)

Grande parte das septicémias estão associadas a cateteres venosos centrais [SACVC], estes podem terminar no ou perto do coração, ou estar associados a grandes vasos, como a aorta, veia cava superior e inferior, entre outros. (36) Os cateteres são aplicados para diversos fins, tais como alimentação parenteral, administração de fluidos ou medicamentos. No entanto constituem também uma porta de entrada para os microrganismos. (37)

Diversas são as proveniências das contaminações do cateter, nomeadamente, a própria microbiota da pele do doente, a colonização das convexões do cateter, os profissionais de saúde ou (38) a via hematogénea, considerada rara. Uma outra hipótese é a presença de fluidos contaminados no cateter antes da sua colocação, embora esta via seja considerada menos frequente, uma vez que requer a prévia contaminação do cateter a partir de um outro foco de infeção. A via mais comum, em cateteres de curta duração, consiste na passagem das bactérias da pele do doente para o cateter, provocando a sua colonização, sendo esta potencializada pela produção do biofilme. (39)

A nível Europeu em 2014, dos agentes patogénicos ESKAPE, os principais responsáveis por septicémias primárias em UCI foram *Enterococcus faecium*, pertencente ao género *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* seguidos pela *Klebsiella pneumoniae*.

No entanto microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp e *Acinetobacter* spp. também levaram ao desenvolvimento desta patologia embora em menor escala. (7)

ii. Fatores de Risco

Os principais fatores de risco incluem o estado clínico do doente, o local e as circunstâncias em que o cateter foi aplicado (eletiva ou urgente) e o modelo do cateter (tunelizáveis versus percutâneos). Um outro fator de risco consiste nos diferentes materiais presentes nos cateteres, já que alguns demonstram uma maior propensão para a formação de trombos que outros, havendo assim uma maior probabilidade de colonização e infecção. Para além disso, cateteres de polivinilo e polietileno são materiais com menor resistência à formação de colónias, sendo assim preferível optar por cateteres de teflon, silicone ou poliuretano. (38)

Nas UCIN, o fator de risco mais prevalente é a prematuridade, uma vez que o sistema imune dos recém-nascidos ainda não se encontra totalmente desenvolvido e há um comprometimento da integridade da pele e das mucosas, o que facilita a infecção. (37)

iii. Diagnóstico

Para classificar uma infecção como septicémia com confirmação laboratorial, é necessário cumprir um de três critérios, sendo o primeiro a identificação da bactéria não comensal através de cultura ou outros métodos microbiológicos.

O segundo consiste na presença de febre, calafrios ou hipotensão (no mínimo um), em simultâneo com a deteção do mesmo microrganismo em duas culturas diferentes. Por fim, o terceiro critério é direcionado para crianças com idade inferior a um ano, onde se poderá constatar sinais de apneia, bradicardia, febre ou hipotermia (no mínimo um) e tal como no anterior é possível detetar a bactéria em duas culturas diferentes.

Os microrganismos detetados não podem estar relacionados com outros focos de infecção, caso contrário a infecção será considerada não como septicémia primária, mas sim como secundária. (36)

Aquando da realização da hemocultura, é de realçar a importância de proceder a mais que uma colheita de forma a evitar a deteção de bacteriemias transitórias. (38)

D. Infecção do Local Cirúrgico

i. Patogénese

A ILC é considerada a segunda IACS mais frequente tanto nos Estados Unidos da América como na Europa, podendo ser considerada como tal até 30 dias após a cirurgia. (6)

As ILC podem classificar-se de três formas distintas, em incisionais superficiais, afetando apenas a pele e o tecido subcutâneo da incisão, em incisionais profundas, atingindo o músculo ou em ILC de órgão ou espaço. (6)

A bactéria ESKAPE mais isolada neste tipo de infecção é *Staphylococcus aureus*, (3) já que a ferida cirúrgica constitui um excelente ambiente para o seu desenvolvimento, sendo o risco consideravelmente superior quando a ferida se encontra aberta. (40)

Durante a infecção ocorre destruição celular provocada por toxinas produzidas pelas bactérias. Para além disso estas contribuem também para o prolongamento do tempo de cicatrização, uma vez que tanto a bactéria, como o hospedeiro competem pelo oxigénio. (41)

ii. Fatores de Risco

A estratificação do risco de contrair ILC não se limita à ferida em si, sendo necessário ter em conta fatores como as características inerentes aos doentes, o seu estado imune, as comorbilidades que apresentam (42), a idade, o sexo ou o seu estado nutricional. Para além disso a utilização incorreta de antibióticos constitui também um outro fator. (6) As características da cirurgia também devem ser tidas em conta, como o tipo de procedimento, a duração ou a introdução de material estranho. Por fim, a severidade da infecção também é influenciada pelo microrganismo, dependendo da virulência e grau de contaminação. (42)

Um outro fator que aumenta a probabilidade de ILC é a presença de uma ferida contaminada ou suja. As feridas cirúrgicas dividem-se em quatro classes, sendo uma delas as feridas cirúrgicas limpas, onde não há sinais de infecção e onde o trato urinário, respiratório, gastrointestinal ou genital não estão envolvidos. Caso estejam são classificadas como feridas limpas-contaminadas, desde que não seja detetada qualquer contaminação não espetável. As feridas abertas, recentes ou acidentais são classificadas como contaminadas, apresentando normalmente uma inflamação não purulenta. Por fim, as feridas sujas ou infetadas consistem em feridas traumáticas com presença de tecidos desvitalizados, o que pressupõe que o campo operatório se encontrava contaminado antes da operação, levando ao aparecimento de uma ILC. (6)

iii. Diagnóstico

Um exsudado purulento em redor da ferida, eritema doloroso indicativo de celulite, febre, inchaço localizado e vermelhidão são considerados sinais de ILC. Uma grande parte destas apenas são detetadas após a alta do hospital, podendo este período ir até um ano, no caso das próteses. (6) De facto, raramente ocorre o aparecimento de febre ou outros sinais de infeção nas primeiras 48h, no entanto no caso de ser uma infeção por *Staphylococcus aureus*, estes sinais podem aparecer precocemente apesar de a ferida não apresentar infeção aparente. (43)

A ILC superficial é classificada como tal caso cumpra a sua definição e um dos seguintes critérios: drenagem purulenta da incisão, a bactéria isolada foi obtida a partir de fluidos ou tecidos do local da incisão ou o doente apresenta febre, edema, vermelhidão ou dor; neste caso o cirurgião abre novamente a incisão, excetuando-se a situação de o resultado da cultura ser negativo.

A ILC profunda manifesta-se no período de 90 dias se o doente for portador de um implante, caso contrário em 30 dias como na ILC superficial. Assim, para o diagnóstico de ILC profunda para além do cumprimento da sua definição é necessário que ocorra uma drenagem purulenta, que a incisão abra espontaneamente, que a incisão seja novamente aberta pelo cirurgião caso o doente manifeste febre ou dor localizada ou o desenvolvimento de um abscesso, detetado por exame direto, histopatológico ou radiológico.

Por último, a ILC de órgão/espaco segue os mesmos intervalos temporais que a ILC profunda, 30 ou 90 dias, sendo apenas classificada como tal quando ocorre uma drenagem purulenta do dreno, um microrganismo é isolado, sendo a cultura dada como positiva ou se é verificada a presença de um abscesso. Em todos os casos, um outro critério é a classificação da infeção como ILC por um cirurgião. (44)

V. Terapêutica Antimicrobiana e Resistência aos Antimicrobianos

A. Terapêutica Antimicrobiana

O tratamento das diversas IACS é efetuado com recurso a diferentes antimicrobianos, sendo estes selecionados tendo em consideração o tipo de infeção e bactéria responsável pela mesma. No entanto, muitas das vezes não é possível esperar pelos resultados das análises microbiológicas que permitem identificar a bactéria responsável pela infeção, uma terapêutica empírica é iniciada, sendo depois alterada consoante os resultados. Para a seleção desta é necessário saber os padrões de resistência antibiótica existentes na unidade hospitalar, já que estes são variáveis de unidade para unidade. (27)

Desta forma, tendo em conta os fatores de risco para a presença de uma bactéria multirresistente e o antibiograma do hospital é possível determinar a melhor terapêutica empírica a iniciar. Este procedimento aplica-se a todas as infeções nosocomiais referidas.

Tomando em consideração a PN, a terapêutica depende se o doente apresenta ou não fatores de risco (Tabela I). Para além disso, caso se suspeite que a bactéria responsável é um microrganismo multirresistente, se o doente correr risco de morte ou se tiver sido sujeito a terapêutica antibiótica intravenosa nos últimos 90 dias, o tratamento consiste na escolha de dois antibióticos dos referidos na última coluna da Tabela I, tendo em atenção para não escolher dois beta-lactâmicos e não esquecendo de associar a estes dois a vancomicina ou linezolida. (27)

Tabela I - Terapêutica Empírica para o tratamento de PN (27)

	Sem Fatores de Risco	Com fatores de Risco	Com Risco de morte ou doente sujeito a terapêutica antibiótica endovenosa nos 90 dias anteriores
	Escolher um	Escolher um	Escolher dois
	Piperacilina-tazobactam	Piperacilina-tazobactam	Piperacilina-tazobactam
	Cefepima	Cefepima Ceftazidima	Cefepima Ceftazidima
	Levofloxacina	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina
	Imipenem	Imipenem	Imipenem
	Meropenem	Meropenem	Meropenem
			Amicacina Tobramicina Gentamicina
Escolher um		+	+
		Vancomicina	Vancomicina
		Linezolida	Linezolida

No caso de se tratar de PAV, as opções passam pela escolha empírica de um antibiótico beta-lactâmico como uma penicilina com ação sob *Pseudomonas aeruginosa*, no caso de presença de algum dos fatores de risco, mencionados para a PN associar ainda um antibiótico não beta-lactâmico e um antibiótico com atividade MRSA. (Tabela 2)

Tabela 2 - Terapêutica Empírica para o tratamento de PAV (27)

Antibióticos atividade contra MRSA	Antibióticos Beta-lactâmicos	Antibióticos não Beta-lactâmicos
Vancomicina	Piperacilina-tazobactam	Ciprofloxacina
Linezolida	Cefepima	Amicacina Tobramicina Gentamicina
	Imipenem Meropenem	Colistina

Para ambas as pneumonias a duração recomendada para a terapêutica é de sete dias, sendo no entanto necessário analisar a situação clínica individual, radiológica, assim como os parâmetros bioquímicos. (27)

No caso das ITU, aquando do diagnóstico é importante que os clínicos diferenciem uma ITUAC de uma bacteriúria assintomática, uma vez que para esta não é necessário o recurso a antimicrobianos. (45) Contudo, doentes urológicos sujeitos a cirurgia ou à colocação de próteses, em casos de prevenção de infeção nosocomial devido a um determinado microrganismo prevalente no hospital, indivíduos imunodeprimidos ou infeções provocadas por microrganismos que levam a bacteriemia são consideradas exceções, por conseguinte nestes casos irá ocorrer o tratamento da bacteriúria assintomática.

Em situações onde o doente se encontra clinicamente estável e apenas apresenta febre baixa, não é recomendada a iniciação de terapia antibiótica, mas sim manter o doente sob observação. (32) Pelo contrário, em doentes que manifestam sintomas, esta terapia deve ser iniciada, mas previamente o cateter deve ser removido ou substituído, no caso de ter sido colocado há pelo menos sete dias. A terapêutica deve ser iniciada empiricamente, tendo em consideração o antibiograma da unidade de saúde, sendo depois ajustada consoante os resultados da urocultura. A sua duração irá variar consoante a bactéria, as características do doente e a resposta à terapêutica, podendo variar entre sete e 14 dias. (46)

O tratamento de primeira linha quando o doente não manifesta sintomas inclui nitrofurantoína, trimetropim ou amoxicilina orais. Uma abordagem diferente é realizada na presença de sintomas, optando-se nestes casos por levofloxacina ou ciprofloxacina orais. Nestes casos, se a via oral se encontrar comprometida uma alternativa é a intravenosa, recorrendo para além dos últimos antibióticos mencionados, a ceftriaxona, gentamicina ou à amicacina. (47) As diversas opções de tratamento de ITUAC por via oral são apresentadas na Tabela 3 tendo em consideração se o doente em causa apresenta ou não sintomas.

Tabela 3 - Terapêutica oral para o tratamento de ITUAC (47)

Infeção Assintomática	Infeção Sintomática
Nitrofurantuína	Levofloxacina
Trimetropim	Ciprofloxacina
Amoxicilina (apenas se a bactéria for suscetível)	Amoxicilina - ácido clavulânico (apenas se a bactéria for suscetível)

Por outro lado em casos de septicemia tendo em conta a gravidade da situação clínica e o risco associado à mesma, uma terapêutica empírica de largo espectro que abranja todas as possíveis causas deve ser administrada assim que possível (Tabela 4), já que os resultados dos testes que permitem identificar a bactéria demoram entre 48h e 72h a realizar. (48) A correta escolha desta terapêutica é essencial para uma maior probabilidade de sobrevivência, uma vez que esta patologia apresenta elevados níveis de mortalidade.

Esta escolha não é simples, sendo crucial ter em conta diversas variáveis do doente como a história clínica e o seu estado de saúde, incluindo alguns fatores como a sua idade, a presença de outras comorbilidades ou de imunodepressão. Depende ainda das bactérias prevalentes no hospital e do seu padrão de resistências, por exemplo os bacilos Gram-negativo apresentam elevadas resistências aos carbapenemos e beta-lactâmicos de amplo espectro em algumas comunidades.

No entanto, no caso de se tratar de uma IACS, normalmente as opções passam por carbapenemos, como o meropenem, ou associações entre penicilinas e inibidores das beta-lactamases, como piperacilina-tazobactam. Para além disso, podem também ser utilizadas cefalosporinas a partir da terceira geração, especialmente em associação com outros antibióticos. Doentes com suspeita de infeção por bactérias multirresistentes como MRSA, um outro antibiótico, como a vancomicina deve ser incluído. (49)

Pelo contrário, nas UCIN a antibioterapia empírica não deve ser de amplo espectro, uma vez que pode eliminar as bactérias comensais dos neonatos, levando ao aparecimento de microrganismos resistentes. Apesar disso, deve abranger as espécies mais prováveis de provocar a infeção. (37)

Tabela 4 - Terapêutica Empírica para o tratamento de Septicémia (49)

Antibioterapia	
	Meropenem
	Piperacilina-tazobactam
Um dos anteriores	Cefalosporinas de 3° ou 4° geração
	+ Vancomicina*

*No caso de suspeita de infecção por microrganismos multirresistentes

Por fim, assim que seja conhecida a bactéria responsável pela infecção, a antibioterapia empírica deve ser suspensa, optando-se por uma terapêutica específica para a bactéria em causa. (49) No caso das ILC a antibioterapia é utilizada em profilaxia, sendo administrada previamente à cirurgia como meio de prevenção da infecção Tabela 5; no Anexo III encontra-se uma tabela sumarizando os antibióticos adequados a cada tipo de cirurgia. (6) Em relação ao tratamento, no caso de se verificar eritema, deve proceder-se à reabertura da incisão para retirar o material infetado e realizar uma cultura da amostra, o que permite confirmar o microrganismo responsável. Posteriormente, a prática comum é o início da terapêutica antibiótica de curta duração entre 24h a 48h, esta poderá ser administrada empiricamente ou de acordo com os resultados microbiológicos.

As ILC, cujas cirurgias são referentes ao trato gastrointestinal ou genital apresentam uma maior probabilidade de infecção, assim a primeira linha de tratamento são os carbapenemos. Caso contrário a opção passa por cefazolina ou oxacilina, ou se houver suspeita da contaminação por MRSA os antibióticos escolhidos devem ser a vancomicina, daptomicina ou o linezolida. (43)

Tabela 5 - Terapêutica Empírica para o tratamento de ILC (43)

Cirurgia ao trato gastrointestinal ou genital	Restantes Cirurgias	Suspeita de infecção por MRSA
Carbapenemos	Cefazolina	Vancomicina
Levofloxacina + Metronidazol		Linezolida

B. Resistência aos antibióticos

Ao longo dos anos a eficácia dos antimicrobianos tem vindo a diminuir devido a mutações no genoma ou aquisições de genes que contribuem para o desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes. Esta transformação de estirpes suscetíveis aos antibióticos em estirpes resistentes está associada à utilização generalizada e muitas vezes inadequada dos antibióticos. Para além desta resistência adquirida, algumas espécies bacterianas são intrinsecamente resistentes a determinados antibióticos. (50) De acordo com dados de 2017, a resistência aos antibióticos na Europa permanece elevada, representando assim uma ameaça à Saúde Pública. No entanto, as taxas de resistência não são lineares a nível mundial, sendo visíveis profundas diferenças consoante o país em análise. Além da localização geográfica, a bactéria em causa e o antimicrobiano cuja eficácia se encontra diminuída também variam de país para país. Na Europa, regra geral os países nórdicos apresentam menores taxas de resistências quando comparados com os países do sul. (5)

i. *Enterococcus faecium*

A resistência intrínseca desta bactéria é exibida contra as sulfonamidas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, em reduzidas concentrações e apresenta também uma baixa suscetibilidade às penicilinas, entre as quais à ampicilina. Nos casos em que a bactéria não é altamente resistente aos glicopéptidos, a associação destes com aminoglicosídeos ou com penicilinas, pode ser uma opção já que possuem mecanismos sinérgicos. (5)

No entanto, alterações cromossómicas no gene *pbp5* levam à produção de proteínas com diferentes afinidades para as penicilinas, originando variabilidade na suscetibilidade às mesmas. A resistência aos beta-lactâmicos é conferida pelo facto de se estabelecerem ligações com pouca afinidade com as proteínas capazes de ligar a penicilina [PBP]. (12) São vastos os mecanismos pelos quais *Enterococcus faecium* adquire resistências, entre eles destacam-se a presença de genes móveis que conferem resistência aos glicopéptidos, vancomicina e teicoplanina, na presença do gene *vanA*, ou apenas à vancomicina, quando se trata do gene *vanB*. (51) Devido à facilidade de adquirir resistência aos antimicrobianos e à resistência intrínseca, as infeções são de difícil tratamento. (10)

A nível Europeu, a resistência de *Enterococcus faecium* à vancomicina sofreu um considerável incremento de 2014 para 2017, onde a percentagem de isolados resistentes passou de 10,4%, para 14,9%. No entanto, Portugal exhibe uma tendência diferente, apresentando em 2014, uma percentagem de isolados resistentes de 20,1% enquanto em 2017, este valor diminui para os 7,2%. (5)

ii. *Staphylococcus aureus*

Inicialmente o tratamento de primeira linha consistia na penicilina, no entanto com o desenrolar de resistências a esta, foi desenvolvida uma penicilina sintética, a meticilina, que atualmente também já apresenta elevados níveis de resistência. (16) Assim, a resistência prevalente é à meticilina, sendo que a sua percentagem na Europa tem vindo a diminuir, já que em 2014, a percentagem de isolados resistentes era de 19,6% enquanto em 2017, esta diminuiu para 16,9%. (5) Portugal, apesar de seguir a mesma tendência apresenta valores consideravelmente acima da média europeia, com 39,2% de isolados MRSA em 2017. (5)

Os MRSA apresentam uma expressão exógena de genes *mecA* ou *mecC*. A PBP2A, codificada pelos genes anteriormente referidos, confere resistência aos beta-lactâmicos devido à sua reduzida afinidade aos mesmos. Desta forma, impede a ação destes antibióticos que consistia na destruição da parede celular das bactérias.

Para além da resistência à meticilina, *Staphylococcus aureus* apresenta também elevados níveis de resistência às fluoroquinolonas, em menor extensão à rifampicina, (5) e também aos aminoglicosídeos, eritromicina, clindamicina, linezolida e daptomicina. Atualmente a alternativa viável é o recurso à vancomicina, no entanto muitos dos doentes infetados por MRSA são igualmente resistentes a este antibiótico, pelo que a prevenção da infeção deve ser uma prioridade. (3)

iii. *Klebsiella pneumoniae*

Este microrganismo é intrinsecamente resistente a aminopenicilinas, devido à presença de beta-lactamases de classe A codificadas no cromossoma. (5) Para além das resistências intrínsecas apresenta também resistências adquiridas a diversas classes de antibióticos. Na Europa em 2017, a resistência às fluoroquinolonas era a mais predominante, em segundo lugar surgiam as cefalosporinas de terceira geração, seguidas pelos aminoglicosídeos e por fim os carbapenemos.

O sul e este da Europa revelaram uma maior incidência de resistências que o restante espaço europeu, quer aos carbapenemos, quer aos restantes antimicrobianos sob análise. Entre 2014 e 2017 a percentagem de resistência a fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenemos tem permanecido estável na Europa. Pelo contrário, no mesmo período, Portugal apresenta uma incidência de isolados resistentes superiores à média da União Europeia, qualquer que seja o antibiótico dos acima mencionados. Assim nas estirpes resistentes aos carbapenemos, fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos, a colistina, constitui uma opção terapêutica. (5)

iv. *Acinetobacter baumannii*

Este agente patogénico é intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos devido à sua capacidade de impedir que estes penetrem na sua membrana externa, o que dificulta o tratamento aquando de uma infeção. Um estudo realizado em 2017 na Europa demonstrou que 55% dos isolados deste microrganismo eram resistentes a pelo menos um grupo de antibióticos e que destes 43,2% eram resistentes a três grupos de antimicrobianos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos. A média europeia das resistências aos diversos antibióticos tem permanecido constante no período de 2014 a 2017. Portugal, pelo contrário apresentou diminuições significativas das resistências no mesmo período. No entanto, apesar desta diminuição, a resistência às fluoroquinolonas e aos carbapenemos permanecem com valores acima da média europeia. (5)

Os mecanismos de resistência desta espécie aos carbapenemos, para além da diminuição da permeabilidade da membrana, incluem bombas de efluxo e a destruição enzimática do antibiótico pelas carbapenemases. (19) Estas englobam a oxacilinase, uma beta-lactamase, capaz de hidrolisar os carbapenemos (OXA-51) e a AmpC beta-lactamase, que são naturalmente produzidas por esta bactéria. (52)

Por fim, as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos e alterações nos locais de ligação dos antibióticos são outros dos mecanismos de resistência. (18) Assim, consoante o perfil de resistência da bactéria isolada, a terapêutica adequada é implementada sendo as fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemos, polimixinas, sulfabactam e tigeciclina, opções viáveis. (5) Dado o incremento das estirpes de *Acinetobacter baumannii* carbapenemo resistentes, a colistina tornou-se uma opção, embora resistências a esta polimixina já começam a ser identificadas na Europa. (19)

v. *Pseudomonas aeruginosa*

Este microrganismo oportunista revela-se intrinsecamente resistente a diversos antibióticos, já que impede a entrada destas moléculas através da membrana externa, por exemplo através de mutações nas porinas. (9) As porinas como *oprD* constituem uma porta de entrada de antibióticos, permitindo a permeação seletiva de várias moléculas, entre as quais os carbapenemos. Alterações nos níveis de expressão de *oprD* e na sua conformação levam ao desenvolvimento de estirpes resistentes a estes antibióticos. (53)

Além disso, esta bactéria consegue adquirir resistência através da alteração dos alvos dos antibióticos, bombas de efluxo e enzimas, (5) como as carbapenemases.

As carbapenemases são enzimas capazes de hidrolisar os carbapenemos e podem ser classificadas como beta-lactamases de amplo espectro, metalo-beta-lactamases, entre outras. Estas últimas necessitam de um cofator, normalmente o zinco, e são consideradas como a principal causa da resistência em *Pseudomonas aeruginosa*. (9) Um outro mecanismo de resistência é a alteração de alvos, o que confere resistência a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, beta-lactâmicos e polimixinas. (20) A disseminação destas bactérias multirresistentes pode ocorrer através dos equipamentos médicos, entre os quais, os utilizados em endoscopias. (53)

Segundo um inquérito realizado em 2017 na Europa, das infeções provocadas por este agente patogénico, 30,8% das culturas revelaram resistência a pelo menos um antimicrobiano dos incluídos na análise (fluoroquinolonas, piperaciclina-tazobactam, carbapenemos, ceftazidima e aminoglicosídeos). Destes, os que apresentaram uma maior percentagem de resistência foram as fluoroquinolonas, seguidas pela associação piperaciclina-tazobactam, carbapenemos, ceftazidima e por fim os aminoglicosídeos. Porém entre 2014 e 2017 as percentagens de resistência às fluoroquinolonas, piperaciclina-tazobactam e aos aminoglicosídeos sofreram um decréscimo significativo, quer na Europa quer em Portugal. Aqui apesar da diminuição, a percentagem de resistências registada mantém-se superior à média europeia para todos os antimicrobianos, à exceção dos aminoglicosídeos. (5)

vi. *Enterobacter spp.*

O género *Enterobacter spp.* quando exposto a determinados antimicrobianos, tais como imipenemo, ácido clavulânico ou cefoxitina induz a produção de beta-lactamases, o que confere resistência destes microrganismos aos antibióticos referidos. Em 2014 dos isolados de *Enterobacter spp.* nas UCI, 44% revelaram ser resistentes a cefalosporinas de terceira geração e 1,5% resistentes aos carbapenemos. (7)

A resistência às cefalosporinas ocorre através de uma mutação com a consequente perda de função de AmpD, uma amidase responsável pela reciclagem dos produtos de degradação da parede celular. A acumulação destes produtos permite a transformação de um inibidor da beta-lactamase num ativador e consequentemente ocorre a ativação das beta-lactamases que garantem a resistência. (4)

Para além das cefalosporinas, são também resistentes aos carbapenemos devido a mutações nos canais de porinas, bombas de efluxo e ainda devido à ação de enzimas hidrolisadoras dos carbapenemos, como é o caso das metalo-beta-lactamases. Assim uma alternativa a estes antibióticos é a colistina. (54)

VI. Prevenção de infecção nos cuidados de saúde

As medidas de prevenção são essenciais, na medida que permitem precaver um grande número de IACS evitáveis, tendo como objetivo principal a segurança de todos e a minimização do risco de infecção. (8)

Uma das medidas mais eficazes, alcançáveis e que não requer grandes custos para a sua implementação é a promoção da higiene das mãos dos profissionais de saúde em cinco situações. Prévia e posteriormente ao contacto com o doente, antes da realização de uma técnica asséptica, após o possível contacto com sangue ou fluidos biológicos de um doente e após o contacto com o seu meio envolvente. (8) No entanto, por diversas razões esta precaução não é tomada tantas vezes quanto o desejável, seja por falta de tempo, informação ou acesso aos equipamentos necessários. (1) Os profissionais de saúde devem cuidar da sua higiene pessoal, utilizar roupa adequada consoante o serviço do hospital que frequentam. Caso o serviço onde trabalham obrigue a condições assépticas é obrigatória a utilização de touca e calçado adequado. Assim como o uso de máscara quer para a sua proteção, ao lidar com doentes cuja infecção é transmissível pelo ar, quer para proteger os próprios doentes, em situações como operações ou contacto com doentes imunodeprimidos, uma vez que as máscaras possuem um filtro que evita a passagem dos microrganismos. As luvas possuem também o objetivo de zelar pela saúde dos profissionais, assim como pela dos doentes, evitando a transmissão de bactérias por contacto.

As injeções são uma via de transmissão de infeções passível de ocorrer no hospital. Assim, de forma a evitá-las, apenas devem ser administradas injeções quando estritamente necessário e o recurso a agulha e seringa estéreis e descartáveis deve ser privilegiado.

Uma outra fonte de infeções são os equipamentos médicos, cuja limpeza, desinfeção e esterilização devem ser asseguradas. No caso dos dispositivos que são introduzidos no doente a esterilidade deve ser assegurada, bem como no caso da utilização de preparações parentéricas. Para além destas medidas, em doentes cujo diagnóstico foi uma VAP, outras ações podem ser implementadas, tais como garantir a aspiração e entubação assépticas, minimizar ao máximo o tempo de ventilação e garantir a troca frequente dos tubos. (1) No caso das ITUAC, a prevenção passa por garantir a assepsia da técnica aquando da inserção do cateter, limpeza com solução asséptica (1), minimizar o tempo de cateterismo, garantir que o sistema de drenagem permanece fechado, recorrer a lubrificantes para evitar um trauma local e os cateteres de longa utilização devem ser trocados com alguma frequência antes que o risco de obstrução do mesmo se torne iminente. (32)

Para a prevenção da SACVC é crucial garantir que o sistema se encontra fechado, limitar ao máximo o tempo de permanência do cateter, desinfetar a pele, evitar o recurso a antimicrobianos locais, garantir que a inserção do cateter é efetuada sob técnica asséptica, remoção do cateter no caso de receio de infeção, minimizar a troca de pensos e recorrer a cateter impregnado de antibiótico em casos de cateterismo de curta duração, ou seja, cateterismo inferior a 10 dias. (1)

Por fim, a assepsia, a técnica cirúrgica, o ambiente operatório limpo, a minimização da duração do internamento antes da cirurgia, garantir que o doente toma um duche previamente à operação e uma profilaxia antibiótica adequada, constituem pontos-chave para evitar uma ILC. (1) Adicionalmente, em situações cuja infeção é provocada por microrganismos ESKAPE devem ser implementadas precauções de contacto, pelo que estes doentes devem ser colocados em quartos individuais. Caso não existam quartos individuais disponíveis, o doente poderá ser colocado numa enfermaria desde que os restantes doentes também se encontrem contaminados com o mesmo agente infeccioso, isolamento em coorte. (55)

VII. Alternativas Terapêuticas

Os microrganismos ESKAPE são considerados um problema de Saúde Pública, já que para além de serem os principais responsáveis por infeções nosocomiais, também apresentam uma enorme resistência à maioria das classes de antibióticos, o que se reflete na emergente necessidade de desenvolvimento de novos medicamentos eficazes no tratamento de estirpes multirresistentes. (56)

De uma forma geral, aquando do desenvolvimento de novos medicamentos o objetivo das indústrias farmacêuticas é apostar naqueles que serão amplamente utilizados pela população, preferencialmente de uso crónico e que apresentem vantagens significativas relativamente aos já disponíveis no mercado, a fim de garantir o retorno financeiro de todo o investimento nos projetos de investigação. No caso dos antibióticos esta teoria não é aplicável, uma vez que a intensificação da utilização de um determinado antibiótico promove o desenvolvimento de resistências e a consequente perda de eficácia do mesmo, diminuindo assim o tempo de permanência no mercado como uma possível alternativa. Desta forma, ao longo dos últimos anos o número de novos antibióticos lançados no mercado tem vindo a diminuir, uma vez que as indústrias farmacêuticas não têm incentivos suficientes para que a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos se torne rentável.

A fase dos ensaios clínicos é a que acarreta maiores custos, já que estes devem ser realizados em amostras da população que apresentem resistências aos antibióticos disponíveis; no entanto geralmente estes doentes apresentam-se dispersos geograficamente e são uma pequena percentagem da população. Além disso, a indústria incorre no risco de após o ensaio clínico chegar à conclusão de que o medicamento em causa não apresenta vantagens relativamente aos já comercializados. Esta falta de rentabilidade advém também das políticas para um consumo racional de antibióticos, ou seja um novo antibiótico apenas deve ser utilizado por doentes que manifestem resistência aos já disponíveis no mercado, diminuindo assim as possíveis receitas e por consequência o interesse das indústrias farmacêuticas no seu desenvolvimento.

Concluindo, emerge-se um paradoxo entre a necessidade de novas alternativas terapêuticas com o propósito de garantir a saúde da população e o desenvolvimento destes medicamentos de forma não rentável por parte das indústrias. (56) Uma alternativa seria a criação de um instituto financiado por doações e pelos países participantes, onde uns pagariam mais que outros consoante o estado da sua economia.

O objetivo passaria pelo desenvolvimento de novos antibióticos garantindo a acessibilidade global aos mesmos, já que neste caso o objetivo não seriam os lucros, pelo que os medicamentos poderiam ser vendidos ao preço de custo. Esta estratégia iria combater a maior dificuldade patente no desenvolvimento de antibióticos, a falta de rentabilidade. (57)

Em resposta ao aumento das resistências em novembro de 2018 a *European Medicines Agency* [EMA] autorizou a introdução no mercado de um novo antibiótico “vabomere”, uma associação entre meropenem e vaborbactam. O meropenem é um antibiótico de largo espectro pertencente ao grupo dos carbapenemos que inibe a síntese do peptidoglicano da parede celular. No entanto, a sua ação é inibida pelas beta-lactamases, enzimas bacterianas. (58) Neste sentido é vantajosa a associação com vaborbactam, um inibidor de beta-lactamases de classe A e C, não possuindo atividade contra as de classe D (OXA-48) ou de classe B (metalo-beta-lactamases). (59) Assim a presença do vaborbactam impede a inativação do meropenem, garantindo a eficácia do antibiótico contra a maioria das bactérias resistentes aos carbapenemos, podendo ser utilizado em casos de septicémia, PN, PAV e ITU. Apesar disso, esta nova opção não possuiu atividade contra MRSA nem contra *Enterococci* resistente à vancomicina. (58)

De acordo com o ensaio clínico TANGO I foi demonstrada a segurança e eficácia de “vabomere” relativamente à associação piperaciclina-tazobactam em casos de ITU, (60) tendo sido demonstrado que a percentagem de cura foi superior quando o antibiótico utilizado foi o “vabomere”. (61) Posteriormente foi desenvolvido um novo ensaio clínico de fase III, onde

foram incluídos doentes com PN, bacteriemias, ITU, tendo este como objetivo avaliar a segurança e eficácia de vabomere relativamente à melhor terapêutica disponível em adultos com infeções provocadas por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos. A melhor terapêutica incluía ceftazidima-avibactam, polimixinas, carbapenemos, aminoglicosídeos e tigeciclina em associação ou em monoterapia.

Os resultados demonstraram que a associação meropenem-vaborbactam permite maiores percentagens de cura, menos nefrotoxicidade e menor mortalidade que as restantes terapêuticas disponíveis. (60) Durante os ensaios clínicos foi demonstrada eficácia em casos de ITU provocado por *Klebsiella pneumoniae*. Para bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, MSSA, apesar de não ter sido estudada a sua eficácia clínica, dados *in vitro* demonstram que estas bactérias são sensíveis a meropenem-vaborbactam caso a bactéria não apresente mecanismos de resistência adquirida. (59)

Uma outra alternativa em aprovação na EMA e já aprovada pela *Food and Drugs Administration* [FDA] é a plazomicina, um aminoglicosídeo semissintético derivado da sisomicina. Este apresenta atividade contra bactérias Gram-negativas multirresistentes, possuindo inclusive atividade na presença de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.

O seu mecanismo de ação é similar aos restantes aminoglicosídeos, baseando-se na ligação da plazomicina à subunidade 30S do ribossoma, inibindo assim a síntese proteica. Este é um antibiótico de largo espetro possuindo atividade contra *Enterobacteriaceae*, atividade variável contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, incluindo o MRSA, mas demonstra uma baixa ação sob bactérias anaeróbias. Apesar de em ensaios clínicos ter demonstrado eficácia em casos de PN, PAV e septicémias, tendo em conta a reduzida amostra incluída no estudo, a FDA apenas aprovou este antibiótico para ITU. (62)

Além dos antibióticos, outras alternativas poderão constituir uma opção como terapia com luz fotodinâmica [TF]. A TF, representada na Figura 2, atua através da conjugação de luz, oxigénio e de um fotossensibilizador provocando um stress fotooxidativo, já que a excitação do fotossensibilizador promove transferência de eletrões originando espécies reativas de oxigénio e/ou singuletos de oxigénio. Estas, por sua vez, provocam a destruição de células metabolicamente ativas, contribuindo assim para a erradicação das bactérias. (63)

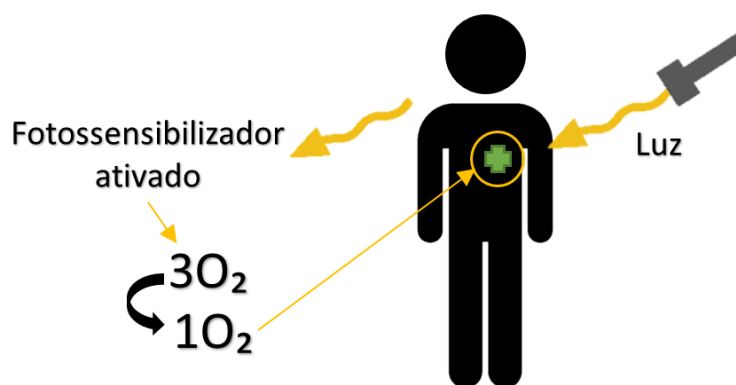


Figura 2: Terapia Fotodinâmica (65)

Esta técnica apresenta diversos benefícios já que permite uma maior seletividade, minimizando os efeitos secundários sistêmicos, e um início de ação imediato, permitindo a eliminação de microrganismos resistentes. (64) No entanto permanecem desconhecidos os alvos e os mecanismos essenciais da reação fotodinâmica de forma a garantir a erradicação da bactéria, pelo que mais estudos são necessários de forma a desenvolver fotossensibilizadores adequados às necessidades.

Esta técnica pode ainda ser potencializada através da sua conjugação com terapia antibiótica, permitindo a utilização de doses mais baixas quer de antibiótico quer de TF, já que ambos têm um efeito sinérgico. Além disso permite reduzir o tempo de tratamento e diminuir o desenvolvimento de resistências. (63)

Um estudo *in vitro* concluiu que o tratamento de *Staphylococcus aureus*, incluindo de espécies MRSA, é mais eficaz quando a TF é aliada à ciprofloxacina quando comparado com ambas as opções em monoterapia, já que a TF permite controlar o desenvolvimento do biofilme; no entanto a TF é mais eficaz nos microrganismos que se desenvolvem em células planctónicas. As bactérias Gram-positivo apresentam uma maior suscetibilidade a esta terapia que as bactérias Gram-negativo devido à natureza do seu envelope celular. O estudo demonstrou também que a TF deve ser aplicada previamente à administração do antibiótico, já que vai permitir uma maior destruição da parede celular, facilitando a posterior atuação do antibiótico. Quando a TF é conjugada com a vancomicina, a suscetibilidade em *Staphylococcus aureus* também é aumentada, já que a TF facilita a destruição da matriz extracelular transformando o biofilme em células planctónicas. (64)

VIII. Conclusão

As infecções nosocomiais constituem uma patologia cuja causa se encontra maioritariamente atribuída aos microrganismos ESKAPE. O tratamento das infecções provocadas por estas bactérias, devido aos seus elevados níveis de resistência aos antibióticos, constitui num verdadeiro desafio para os profissionais de saúde.

Um dos principais motivos pelo desenvolvimento de resistências resulta da excessiva e incorreta utilização dos antimicrobianos, encontrando-se a sua eficácia gravemente comprometida, pelo que a ineficácia das terapias disponíveis coloca este problema à escala global.

Além disso, tendo em conta a capacidade das bactérias para desenvolver resistências, torna-se difícil para a indústria acompanhar esta evolução e dar respostas em tempo útil, uma vez que mesmo para os antibióticos de última geração existem já mecanismos de resistência. Desta forma, a implementação de medidas de incentivo ao investimento em novas moléculas ou em novas técnicas que permitam o controlo das infecções torna-se indispensável a fim de garantir uma opção terapêutica viável quando necessário.

Adicionalmente, tendo em consideração que muitas das IACS são evitáveis torna-se imprescindível apostar na prevenção das infecções através de um conjunto de medidas de fácil implementação e eficazes, tendo neste caso os profissionais de saúde um dever ético e profissional de as implementar a fim de melhorar os cuidados de saúde prestados. O farmacêutico em particular, como especialista do medicamento, deve incentivar a utilização racional dos antibióticos de forma a evitar administrações desnecessárias.

IX. Bibliografia

- (1) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Prevenção de infecções adquiridas no hospital: um guia prático**. 2º Ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization editors: G. Ducloux, J. Fabry and L. Nicolle, 2002.
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Healthcare-associated infections: fact sheet**. 2014. [Acedido a 28 de janeiro de 2019] Disponível na internet: https://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf
- (3) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals**. Estocolmo: ECDC, 2013. 43-44.
- (4) RICE, L. B. - **Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens**. Infection Control & Hospital Epidemiology. 31, 2010. 7-10.
- (5) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017**. Stockholm: ECDC, 2018.
- (6) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global guidelines for the prevention of surgical site infection**, Geneva, Suíça 2016, ISBN: 978-9-24154-988-2. 10-13, 21, 33, 38.
- (7) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Annual epidemiological report 2016 – healthcare-associated infections acquired in intensive care units**. Estocolmo: ECDC, 2016.
- (8) MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Infeções e resistências aos antimicrobianos: relatório anual do programa prioritário 2018** Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2018.
- (9) ROSENTHAL, K. S. - **Antibacterial agents**. In: Murray, P. R. Medical microbiology. Canada: Elsevier, 2016, ISBN: 978-0-323-29956-5. 162-169.
- (10) GAO, W., HOWDEN, B. P., STINEAR, T. P. - **Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen**. Current Opinion in Microbiology. 41, 2018. 76-82.

- (11) VAN SCHAIK, (et al.) WILLEMS R. J. - **Pyrosequencing-based comparative genome analysis of the nosocomial pathogen *Enterococcus faecium* and identification of a large transferable pathogenicity island.** BMC Genomics. 14, 2010. 1-18.
- (12) NOVAIS, C., TEDIM, A. P., LANZA, V. F., FREITAS, A. R., SILVEIRA, E., ESCADA, R., ROBERTS, A. P., AL-HARONI, M., BAQUERO, F., PEIXE, L., COQUE, T. M. - **Co-diversification of *Enterococcus faecium* core genomes and PBP5: evidences of pbp5 horizontal transfer.** Frontiers in Microbiology. 7, 2016. 1-17.
- (13) VAN WAMEL, W. J. B., HENDRICKX, A. P. A., BONTEN, M. J. M., TOP, J., POSTHUMA, G., WILLEMS, R. J. L. - **Growth condition-dependent ESP expression by *Enterococcus faecium* affects initial adherence and biofilm formation.** Infection and Immunity. 75,2, 2006. 924-931.
- (14) GORDON, R. J., LOWY, F. D. - **Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.** Clinical Infectious Diseases, 46, 5, 2008. 350-353.
- (15) DAVID, M. Z., BOYLE-VAVRA S., ZYCHOWSKI D. L., DAUM R. S. - **Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* as a predominantly healthcare-associated pathogen: a possible reversal of roles?** PLoS One. 6, 2011. 619-659.
- (16) MERRIMAN, H. - **Infectious diseases.** In: Paz, J., West, M., Acute Care Handbook for Physical Therapists. Saunders, 2014, ISBN: 978-145-572-896-1. 327.
- (17) BROBERG, C. A., PALACIOS, M., MILLER, V. L. - ***Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter.** F1000Prime Reports. 6, 2014. 1-12.
- (18) LEE, C.-R., LEE, J. H., PARK, M., PARK, K. S., BAE, I. K., KIM, Y. B., CHA, C.-J., JEONGI, B. C., LEE, S. H. - **Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options.** Frontiers in cellular and infection Microbiology, 7, 2017. 1-22.
- (19) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Rapid risk assessment: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings.** Stockholm: ECDC, 2016.
- (20) MULCAHY, L. R., ISABELLA, V. M., LEWIS, K. - ***Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease.** Microb Ecol. 68,1, 2014. 1-12.

- (21) WOO, S.-G., LEE, S.-Y., LEE, S.-M., LIM, K.-H., HA, E.-J., EOM, Y.-B. - **Activity of novel inhibitors of *Staphylococcus aureus* biofilms.** Folia Microbiologica. 62,2, 2016. 157-167.
- (22) CUNNINGHAM, D. J., MARCON, M. J. - ***Enterobacter, Cronobacter, and Pantoea species.*** In: Long, S., Pickering, L., Prober, C.. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Saunders. 2012, **ISBN:** 978-1-43772-702-9. 804.
- (23) MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Recomendações para prevenção da infeção respiratória em doente ventilado.** Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2004.
- (24) TORRES, A., (et al.) WUNDERINK, R. - **International ERS/ESICM/ESCMID/ ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia.** Eur. Respir. J., 50, 2017. 1-11.
- (25) OLIVEIRA J., ZAGALO C., CAVACO-SILVA P. - **Prevenção de pneumonia associada ao uso do ventilador** Ver. Port. Pneumol. 20, 3, 2014. 152-161.
- (26) PELEG, A. Y., HOOPER, D. C. - **Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria.** New England Journal of Medicine, 362,19, 2010. 1804-1813.
- (27) KALIL, A. C., (et al.) BROZEK, J. L. - **Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society.** Clin Infect Dis, 63,5, 2016. 61-111.
- (28) TABORDA, L., BARROS, F., FONSECA, V., IRIMIA, M., CARVALHO, R., DIOGO, C., RAMOS, A. - **Síndrome de dificuldade respiratória aguda: casuística de dois anos numa unidade de cuidados intensivos.** Acta Med. Port., 27,2, 2014. 211-217.
- (29) CRAVEN DEI, HJALMARSON KI. - **Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box.** Clin Infect Dis, 51, 2010. 59-61.
- (30) GOULD, C. V., UMSCHIED, C. A., AGARWAL, R. K., KUNTZ, G., PEGUES, D. A., HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE. - **Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections.** CDC, 2009. [Acedido a 10 de março de 2019] Disponível na internet: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines.pdf>

- (31) LO, E., NICOLLE, L. E., COFFIN, S. E., GOULD, C., MARAGAKIS, L. L., MEDDINGS, J., PEGUES, D. A., PETTIS, A. M., SAINT, S., YOKOE, D. S. - **Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update I**. Infection control and hospital epidemiology. 35, 5, 2014. 464-479.
- (32) TENKE, P., KOVACS, B., JOHANSEN, T., MATSUMOTO, T., TAMBYAH, P., NABER, K. - **European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections**. International journal of antimicrobial agents. 31, 2008. 71.
- (33) DUDECK MA, EDWARDS JR, ALLEN-BRIDSON K, GROSS C, MALPIEDI PJ, PETERSON KD, POLLOCK, D. A., WEINER L. M., SIEVERT D. M. - **National healthcare safety network report, data summary for 2013, device-associated module**. Am J Infect Control. 43, 2015. 206-221.
- (34) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - **Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute-care hospitals – versão 5.1 do protocolo, 2016-2017**. Estocolmo: ECDC, 2016, ISBN: 978-92-9193-993-0. 55.
- (35) FORTIN, E., ROCHER, I., FRENETTE, C., TREMBLAY, C., QUACH, C. - **Healthcare-associated bloodstream infections secondary to a urinary focus the Québec provincial surveillance results**. Infection Control & Hospital Epidemiology. 33, 5, 2012. 456-462.
- (36) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection)**. Atlanta, Georgia: CDC, 2019. [Acedido a 8 de março de 2019] Disponível na internet: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
- (37) CANTEY, J. B., MILSTONE, A. M. - **Bloodstream infections**. Clinics in Perinatology. 42, 1, 2015. 1-16.
- (38) MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIREÇÃO - GERAL DA SAÚDE - **Recomendações para prevenção da infecção associada aos dispositivos intravasculares**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2006.

- (39) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections**. 2011. [Acedido a 8 de março de 2019] Disponível na internet: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/pdf/bsi/bsi-guidelines-H.pdf>
- (40) MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIREÇÃO - GERAL DA SAÚDE. - **Prevenção da infeção do local cirúrgico - norma nº 024/2013 de 23/12/2013**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2013. [Acedido a 15 de março de 2019] Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0242013-de-23122013.aspx>
- (41) SOUSA, P. M. L., SANTOS, I. M. S. C. - **Cuidando da pessoa com ferida cirúrgica: estudo de caso**. Revista de Enfermagem Referência 2, 4, 2007. 25-32.
- (42) ANDERSON, D., (et al.) KAYE, K. - **Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update**. Infection Control and Hospital Epidemiology, 35, 6, 2014. 612.
- (43) STEVENS, D. L., (et al.) WADE, J. C. - **Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections**. Clinical Infectious Diseases 41, 2005. 1373-1406.
- (44) CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - **Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute-care hospitals – versão 5.1 do protocolo, 2016-2017**. Estocolmo: ECDC: 2016.
- (45) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. - **Urinary tract infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and other Urinary System Infection [USI] Events**. 2015 [Acedido a 27 de março de 2019]. Disponível na internet: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/7pscCAUTI_current.pdf
- (46) GRABE, M., (et al.) WULLT, B. - **Guidelines on urological infections**. European Association of Urology, 2015. 31-32; 61. [Acedido a 10 de abril de 2019] Disponível na internet: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-UrologicalInfections2016-1.pdf>

- (47) THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) - **Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing associated): antimicrobial prescribing.** 2018. [Acedido a 10 de abril de 2019] Disponível na internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng113/resources/urinary-tract-infection-catheter-associated-antimicrobial-prescribing-pdf-66141596739013>
- (48) EDMISTON, C. E., GARCIA, R., BARNDEN, M., DEBAUN, B., JOHNSON, H. B. - **Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists** American Journal of Infection Control. 46, 9, 2018. 1060-1068.
- (49) RHODES, A., (et al.) NUNNALLY, M. E. - **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016** Surviving Sepsis Campaign. Critical Care Medicine. 45,3 (2017) 494-497.
- (50) SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE. - **Resistência aos antimicrobianos.** [Acedido a 10 de abril de 2019] Disponível na internet: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>
- (51) HOWDEN, B. P., (et al.) STINEAR, T. P. - **Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci.** mBio. 4, 4, 2013.
- (52) KEMPF, M., ROLAIN, J. M. - **Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options.** International Journal of Antimicrobial Agents. 39, 2, 2012. 105-114.
- (53) ANGELETTI, S., (et al.) CICCOCCHI, M. - **Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial strains: Molecular epidemiology and evolution.** Microbial Pathogenesis. 123, 2018. 233-241.
- (54) LEE, J.-Y., HONG, Y.-K., LEE, H., & KO, K. S. - **High prevalence of non-clonal imipenem-nonsusceptible *Enterobacter* spp. isolates in Korea and their association with porin down-regulation.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 87, 1, 2017. 53-59.
- (55) MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Recomendações para as precauções de isolamento precauções básicas e dependentes das vias de transmissão.** Lisboa: Direção-Geral da Saúde.

- (56) WORLD ECONOMIC FORUM. - **Antimicrobial resistance tackling the gap in R&D resources with pull incentives.** Geneva, 2018.
- (57) SINGER, A. C., KIRCHHELLE, C., ROBERTS, A. P. - **Reinventing the antimicrobial pipeline in response to the global crisis of antimicrobial-resistant infections.** *F1000Research*. 8, 238, 2019. 2.
- (58) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **New medicine to treat infections in adults Vabomere, a combination of an antibiotic and new beta-lactamase inhibitor, addresses bacterial resistance.** EMA/CHMP: 640311, 2018. [Acedido a 10 de maio de 2019] Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pressrelease/new-medicine-treat-infections-adults_en.pdf
- (59) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO “VABOMERE”.** [Acedido a 10 de maio de 2019] Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabomere-epar-product-information_pt.pdf
- (60) WUNDERINK, R. G., (et al.) KAYE, K. S. - **Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the tango II randomized clinical trial.** *Infectious Diseases and Therapy*. 7, 4, 2018. 439-455.
- (61) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo sobre Vabomere e porque está autorizado na EU.** European Medicines Agency. London, 2018.
- (62) NAMBIAR, S., COX, E. M. - **Plazomicin.** Center for drug evaluation and research. 2018. [Acedido a 15 de maio de 2019] Disponível na internet: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210303Orig1s000SumR.pdf
- (63) NAKONIECZNA, J., WOZNIAK, A., PIERANSKI, M., RAPACKA-ZDONCZYK, A., OGONOWSKA, P., GRINHOLC M. - **Photoinactivation of ESKAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy.** *Future Med. Chem.* 11, 5, 2019. 443-461.
- (64) RONQUI, M. R., AGUIAR COLETTI, T. M. S. F., FREITAS, L. M., MIRANDA, E. T., FONTANA, C. R. - **Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and ciprofloxacin.** *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 158, 2016. 122-129.

- (65) PHOTOIMMUNE DISCOVERIES - **Photoimmune therapies**. Photoimmune Discoveries. 2019. [Acedido a 15 de maio de 2019] Disponível na internet: <http://photoimmune.org/light-based-immunotherapy/#imageclose-488>
- (66) NORMA N° 031/2013 DE 31/12/2013 ATUALIZADA A 18/12/2014 - **Profilaxia antibiótica cirúrgica na criança e no adulto**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2013.

Anexo I - Mecanismo de Ação dos Antibióticos (9)

<u>Antibiótico</u>	<u>Mecanismo de Ação</u>
<u>Ação sob a Parede Celular</u>	
Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemos	Ligação do antibiótico a PBP inibindo a síntese de peptidoglicano
Vancomicina	Inibição do <i>cross-linking</i> do peptidoglicano
Daptomicina	Ligação à membrana celular, levando a despolarização e consequentemente a morte celular
Polimixinas	Interação com os fosfolípidos da membrana celular externa, levando ao aumento da permeabilidade e à morte celular.
<u>Inibição da Síntese Proteica</u>	
Aminoglicosídeos	Ligação do antibiótico à subunidade 30S do ribossoma
Macrólidos	Impedem a elongação polipeptídica na subunidade 50S do ribossoma
<u>Inibição da Síntese de Ácidos Nucleicos</u>	
Quinolonas	Inibição da DNA topoisomerase II e IV
<u>Inibição da síntese de metabolitos</u>	
Trimetropim	Inibição da síntese de ácido fólico

Anexo II - Espectro de Atividade dos Antibióticos (9)

Antibiótico	Espectro de Atividade
<u>Penicilinas</u>	
Penicilinas G	Atividade limitada contra Staphylococci, ativa contra anaeróbios Gram-positivo, reduzida atividade contra Gram-negativo
Meticilina	Similar à anterior mas com maior atividade contra Staphylococci
Ampicilina Amoxicilina	Atividade contra cocos Gram-positivos
Piperacilina-tazobactam	Similar aos Beta-lactâmicos naturais mas com maior atividade contra Staphylococci produtores de beta-lactamases
<u>Cefalosporinas</u>	
Cefazolina Cefalexina	Antibiótico de reduzido espectro - Atividade contra bactérias Gram-positivo e algumas Gram-negativo (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)
Cefuroxima Cefoxitina	Atividade de espectro alargado, atividade contra bactérias Gram-positivo e maior atividade sob Gram-negativo (<i>Enterobacter</i>)
Ceftriaxona Ceftazidima	Similar ao anterior possuindo também atividade contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefepima	Similar mas com atividade sobre bactérias Gram-negativas aumentadas
<u>Carbapenemos</u>	
Imipenem Meropenem	Antibiótico de largo espectro com atividade contra bactérias aeróbias e anaeróbias, Gram-positivo e Gram-negativo (<u>excepto</u> <i>Enterococcus faecium</i> , algumas <i>Pseudomonas</i>)
<u>Aminoglicosídeos</u>	
Gentamicina Tobramicina Amicacina	Atividade contra bactérias Gram-negativas Tobramicina mais ativa que Gentamicina contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Gliciliclinas</u>	
Tigeciclina	Similar às tetraciclins mas mais atividade contra bactérias Gram-negativas
<u>Oxazolidona</u>	
Linezolida	Não possui atividade contra bactérias Gram-negativas, ativo sobre MRSA e <i>Enterococcus</i>

<u>Macrólidos</u>	
Eritromicina Claritromicina	Antibióticos de amplo espectro com atividade para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas
<u>Lincosamidas</u>	
Clindamicina	Antibiótico de amplo espectro com atividade sobre cocos Gram-positivos e anaeróbios
<u>Quinolonas</u>	
Ciprofloxacina Levofloxacina	Antibióticos de amplo espectro com atividade sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas
<u>Glicopeptídeos</u>	
Vancomicina	Antibiótico com ação sob bactérias Gram-positivas e inativa contra bactérias Gram-negativas
<u>Lipopeptídeos</u>	
Daptomicina	Antibiótico com ação sob bactérias Gram-positivas e inativa contra bactérias Gram-negativas
<u>Polimixinas</u>	
Colistina	Atividade contra bactérias Gram-negativas, pois as positivas não possuem membrana celular externa
<u>Sulfonamidas</u>	
Trimetopim	Antibiótico de amplo espectro

Anexo III – Antibióticos Utilizados em Profilaxia Cirúrgica.* (66)

<i>Tipo de Cirurgia</i>	<i>Antibiótico**</i>
<i>Limpa</i>	Cefazolina
<i>Limpa-Contaminada</i> <i>(exceto a que envolve o tubo digestivo)</i>	Cefazolina
<i>Envolvendo o tubo digestivo baixo</i>	Cefoxitina

*Estes são os antibióticos utilizados na maior parte das profilaxias cirúrgicas de acordo com a norma 031/2013 de 31/12/2013 atualizada a 18/12/2014, no entanto, outros algoritmos clínicos poderão ser utilizados consoante a cirurgia em causa.

** Para além destes poderá ser necessário associar vancomicina, caso MRSA seja uma possível causa de ILC.