



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Naida Delgado Mota

Relatórios de Estágio sob a orientação do Doutor António Lucas Nunes e da Dra. Sílvia Rodrigues e Monografia intitulada “Segurança alimentar e a presença silenciosa de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos críticos para a medicina humana” sob a orientação da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Naida Delgado Mota

Relatórios de Estágio sob a orientação do Doutor António Lucas Nunes e da Dra. Sílvia Rodrigues e Monografia intitulada “Segurança alimentar e a presença silenciosa de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos críticos para a medicina humana” sob a orientação da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro, 2023

Eu, Naida Delgado Mota, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018277194, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Segurança alimentar e a presença silenciosa de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos críticos para a medicina humana” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 08 de setembro de 2023.

Naida Delgado Mota

(Naida Delgado Mota)

Agradecimentos

Aos meus pais, por todos os conselhos, ensinamentos e valores transmitidos. O meu gigante obrigada por me incentivarem a ser sempre melhor e a nunca desistir. Sem vocês, nada disto seria possível. Esta conquista também é vossa.

Às minhas irmãs Élia e Soraia e ao meu irmão Bruno, pelo incentivo, conforto, motivação e disponibilidade em me ajudar. Que continuemos a enfrentar os desafios da vida juntos.

À Bruna e à Ana por terem sido a minha casa em Coimbra. Agradeço toda a amizade, cumplicidade, confidências e gargalhadas. Guardo no meu coração todos os momentos que partilhámos. Que continuemos sempre a dar as mãos.

À Tânia e ao Leandro por se terem cruzado comigo neste percurso. Por todo o apoio e companheirismo. Que os nossos caminhos se continuem a cruzar.

À minha madrinha Ana Teresa e à Mariana Caseiro, pelos conselhos e dedicação. Agradeço por toda a ajuda e carinho com que sempre estiveram lá.

Aos meus amigos de Castelo Branco, em especial ao Dinis, ao Gonçalo, ao Mateus e ao Rui, por também fazerem parte da história e me acompanharem.

À minha orientadora, a Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, pela compreensão, dedicação e orientação na realização da monografia.

Ao Departamento de Investigação e Inovação da Bluepharma[®], por tão bem me terem acolhido, pela amizade criada e por tanto me terem ensinado.

À equipa da Farmácia Ferrer, pelo carinho, confiança, conhecimento partilhado e conselhos que, amavelmente, me foram transmitidos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Professores e Corpo Não Docente.

A ti, Coimbra. Eternamente gravada no meu coração.

O meu sincero agradecimento a Coimbra e a todos os que me comigo embarcaram nesta bonita viagem e contribuíram para torná-la ainda mais especial.

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo.”

Fernando Pessoa

ÍNDICE

PARTE I | RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

Resumo	9
Abstract	9
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.....	11
2.1 História.....	11
2.2. Departamento de Investigação e Inovação	12
3. Análise SWOT	12
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	13
3.1.1 Ambiente de trabalho e equipa	13
3.1.2 Proximidade com a orientadora laboratorial	13
3.1.3 Projeto desenvolvido	13
3.1.4 Plano de estudos do MICF	14
3.1.5 Metodologia <i>Kaizen</i> e reuniões semanais	15
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	15
3.2.1 Partilha de equipamentos entre equipas.....	15
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	15
3.3.1 Aquisição e consolidação de conhecimentos	15
3.3.2 Formação interna constante	16
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	17
3.4.1 Duração do estágio	17
4. Considerações Finais.....	17
Referências Bibliográficas	19

PARTE II | RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA Farmácia Ferrer

Resumo	21
Abstract	21
Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução.....	23
2. Farmácia Ferrer	23
3. Análise SWOT	24
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	25
3.1.1 Localização e população abrangida	25
3.1.2 Integração na equipa técnica	25
3.1.3 Multidisciplinaridade das funções realizadas	26
3.1.4 Plano de estudos do MICF	28
3.1.5 Metodologia <i>Kaizen</i>	28
3.1.6 Preparação de medicamentos manipulados.....	28
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	29
3.2.1 Hesitação durante o aconselhamento farmacêutico.....	29
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	30

3.3.1 Aconselhamento farmacêutico	30
3.3.2 Consolidação e aplicação de conhecimentos em diversas áreas de saúde.....	30
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	32
3.4.1 Prescrição através de receitas manuais	32
3.4.2 Associação entre princípio ativo e nome comercial.....	33
3.4.3 Medicamentos esgotados.....	34
3.4.4 Inexistência de estágios obrigatórios durante o MICF.....	34
4. Casos Práticos.....	34
5. Considerações Finais.....	37
Referências Bibliográficas	39

PARTE III | MONOGRAFIA

"Segurança alimentar e a presença silenciosa de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos críticos para a medicina humana"

Resumo	41
Abstract	42
Lista de Abreviaturas	43
1. Introdução.....	44
2. Segurança Alimentar	45
3.1 Compostos antimicrobianos	47
3.2 Mecanismos genéticos de resistência aos antimicrobianos	48
3.2.1 Resistência intrínseca	48
3.2.2 Resistência adquirida.....	49
3.2.2.1 Mutações espontâneas	49
3.2.2.2 Transferência horizontal de genes.....	49
3.3 Mecanismos biológicos de resistência aos antimicrobianos	51
3.3.1 Alteração enzimática.....	51
3.3.2 Alteração do local alvo.....	52
3.3.3 Alteração da permeabilidade.....	52
3.3.4 Bombas de efluxo	52
4. Fatores antropogênicos no desenvolvimento de resistência microbiana.....	53
4.1 Utilização de antimicrobianos na medicina humana.....	53
4.2 Utilização de antimicrobianos na medicina veterinária	54
4.2.1 Uso terapêutico	54
4.2.2 Uso não terapêutico	55
4.2.2.1 Promotores de crescimento	55
4.2.2.2 Uso profilático.....	56
4.2.2.3 Uso metafilático	56
4.3 Uso de antimicrobianos em aquacultura	56
4.4 Uso doméstico de antimicrobianos	57
5. Disseminação da resistência microbiana através de alimentos.....	58
5.1 Alimentos.....	59
5.2 Contacto direto com animais	59
5.3 Contaminação ambiental	59
6. Presença de bactérias portadoras de genes de resistência aos antimicrobianos em alimentos.....	60

7. Consequências da resistência aos antimicrobianos	64
7.1 Impactos na saúde humana	64
7.2 Custos económicos	64
8. Prevenção e controlo da resistência aos antimicrobianos no sistema alimentar	65
9. Conclusão	66
Referências Bibliográficas	68

PARTE I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

Departamento de Investigação e Inovação



bluepharma[®]
Indústria Farmacêutica, S.A.

9 de janeiro a 31 de março de 2023

Estágio sob orientação da Mestre Andreia Margarido Tabanez e supervisão do Doutor
António Lucas Nunes

Resumo

A Unidade Curricular “Estágio Curricular” permite que os estudantes finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culminem o seu percurso académico com a realização de estágios em diversas áreas da saúde. O principal objetivo é que os estudantes possam enriquecer o percurso académico e que haja uma aproximação ao mundo do trabalho, enquanto colocam em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico. O estágio curricular no Departamento de Investigação e Inovação da Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., permitiu-me crescer pessoal e profissionalmente enquanto futura farmacêutica. O presente relatório é referente ao estágio realizado na componente de Indústria Farmacêutica e contempla a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) da minha experiência enquanto estagiária na Bluepharma.

Palavras-chave: Estágio Curricular, Indústria Farmacêutica, Investigação e Inovação, Farmacêutico.

Abstract

The Curricular Unit “Curricular Internship” allows final year students of the Integrated Master’s degree in Pharmaceutical Sciences to complete their academic experience with internships in various areas of health. The main objective is that students can enrich their academic path and that there is an approach to the world of work, while putting into practice the knowledge acquired throughout their academic experience. The curricular internship in the Research and Innovation Department of Bluepharma Pharmaceutical Industry, S.A., allowed me to grow personally and professionally as a future pharmacist. The present report refers to the internship carried out in the Pharmaceutical Industry component and includes the SWOT analysis (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) of my experience as a trainee at Bluepharma.

Keywords: Curricular Internship, Pharmaceutical Industry, Research and Innovation, Pharmacist.

Lista de Abreviaturas

BLPH - Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

I&I - Investigação e Inovação

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita que os estudantes finalistas realizem estágios em diversas áreas da saúde com o propósito de enriquecer o percurso académico e de os aproximar ao mundo do trabalho. No seguimento da Unidade Curricular “Estágio Curricular” surge a oportunidade de realizar estágio na Indústria Farmacêutica, durante o 2º semestre do 5º ano.

A Indústria Farmacêutica é uma área que se encontra em grande crescimento e que suscita cada vez mais interesse devido ao impacto relevante que demonstra ter na sociedade. O meu percurso académico reforçou o desejo de contribuir positivamente para a saúde humana e desempenhar um papel importante na sociedade. Alinhada a esta motivação e após um processo de candidatura, entrevista e seleção surgiu a oportunidade de realizar estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., (BLPH) no Departamento de Investigação e Inovação (I&I).

O estágio curricular, no âmbito da Indústria Farmacêutica, teve início no dia 9 de janeiro de 2023 e término no dia 31 de março de 2023 e decorreu na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., em São Martinho do Bispo, Coimbra, no Departamento de Investigação e Inovação sob a orientação da Mestre Andreia Margarido Tabanez e supervisão do Doutor António Lucas Nunes.

O presente relatório é referente ao estágio realizado na componente de Indústria Farmacêutica e contempla a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) daquela que foi a minha experiência enquanto estagiária na BLPH.

2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

2.1 História

A BLPH é uma empresa farmacêutica portuguesa de capitais privados e especializada na investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos, com a missão de investigar e desenvolver medicamentos de elevado valor acrescentado e a contínua aposta na qualidade e inovação dos seus processos de produção e comercialização. Foi fundada em 2001 e está sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra. Conta já com mais de 20 anos de uma forte aposta na inovação e sustentabilidade, tendo recebido inúmeros prémios e reconhecimentos devido ao seu esforço nestas duas vertentes. Ao longo do seu percurso, marcado pela atividade de excelência, conquistou um assinalável prestígio não só em termos

nacionais, mas também nos mais exigentes mercados internacionais. Evidência disso é a autorização pela *Food and Drug Administration* que detém, desde 2009, para a produção e desenvolvimento de fórmulas sólidas. A BLPH é considerada uma empresa farmacêutica líder em Portugal com uma forte reputação na Indústria Farmacêutica.¹

2.2. Departamento de Investigação e Inovação

O Departamento de I&I, liderado pelo Doutor António Lucas Nunes, enquadra-se nas Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento de Produto e ramifica-se em duas unidades funcionais que se complementam: Assuntos Científicos e Inovação Tecnológica. O principal objetivo é desenvolver produtos diferenciados que respondam a necessidades médicas não respondidas.

3. Análise SWOT

A sigla SWOT deriva das iniciais das seguintes palavras inglesas: “*Strengths*” (Pontos Fortes), “*Weaknesses*” (Pontos Fracos), “*Opportunities*” (Oportunidades) e “*Threats*” (Ameaças). Esta ferramenta de gestão possibilita a realização de uma análise interna, através dos pontos fortes e pontos fracos, e externa, através das oportunidades e ameaças. A Figura I representa a síntese da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado na BLPH.

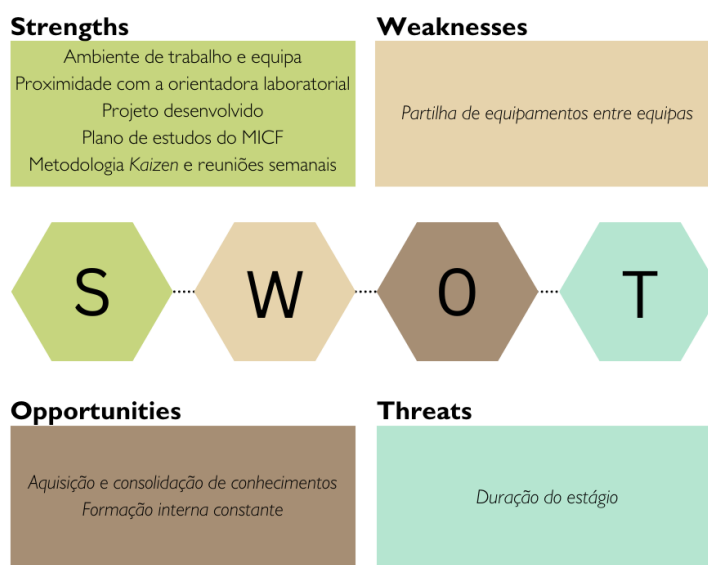


Figura I - Síntese da Análise SWOT do Estágio Curricular realizado em Indústria Farmacêutica.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Ambiente de trabalho e equipa

Durante o período de estágio foi visível o ótimo ambiente de trabalho que se sente nas instalações da BLPH. É notória a existência de uma grande entreatada e cooperação entre os colaboradores, não só da mesma equipa como também entre departamentos.

A equipa do Departamento de I&I é marcada pela elevada qualificação, profissionalismo, multidisciplinaridade, competência, rigor e dedicação que coloca nos trabalhos diários. Os colaboradores da equipa estão distribuídos pelas duas vertentes e desempenham funções bem definidas naquelas que são as atividades diárias do Departamento. Todos os elementos são convidados a participar ativamente nas discussões das atividades diárias, fomentando, assim, uma interação constante e desafiadora.

No sentido de proporcionar a melhor integração na equipa e na empresa foi-me atribuída uma tutora que me acompanhou durante a primeira semana de estágio, no entanto todos os restantes elementos mostraram vontade de me proporcionar a melhor integração possível. Este ambiente foi bastante promissor para que ao longo destes meses conseguisse absorver conhecimento e experiência dos que me acompanharam.

3.1.2 Proximidade com a orientadora laboratorial

O orientador laboratorial é o elemento responsável pelo acompanhamento mais próximo no decorrer das atividades diárias do estagiário. A Mestre Andreia Margarido Tabanez foi a minha orientadora durante os 3 meses de estágio. Nas atividades diárias que realizei surgiram algumas dúvidas e dificuldades, no entanto a minha orientadora sempre mostrou disponibilidade em esclarecer dúvidas e cuidado em partilhar conhecimentos pertinentes para a minha evolução. O seu auxílio constante foi fundamental para o sucesso do estágio e para a minha evolução pessoal e profissional.

É de salientar, também, todo o apoio prestado pelo Doutor António Lucas Nunes, responsável pelo Departamento de I&I, que sempre se mostrou disponível para resolver qualquer situação que sucedesse no decorrer no estágio.

3.1.3 Projeto desenvolvido

Ao integrar o Departamento de I&I tive a oportunidade não só de apoiar a equipa, com pesquisa bibliográfica em temas referentes a formulação e inovação tecnológica, como também

fui desafiada a acompanhar laboratorialmente a vertente de desenvolvimento analítico. À vista disso, o meu plano de estágio intitulou-se como “Apoio no desenvolvimento de um método de caracterização de preparações líquidas não-estéreis (método de tempo de residência)”. Efetivamente, o início do estágio ficou marcado pela formação inicial, que se dividiu na formação geral de integração na BLPH e na formação específica para realização do estágio. De seguida, concretizei o levantamento do estado da arte através da pesquisa bibliográfica que me possibilitou contactar de perto com plataformas como *Cortellis* e *ClinicalTrials.gov*, para além dos *websites* científicos. A maior parte do período de estágio foi passado a apoiar no desenvolvimento do método de tempo de residência, o que me permitiu contactar diretamente com diversos equipamentos, como foi o caso do *Texture Analyser (Stable Micro Systems)* e do *HPLC-PDA (Shimadzu Prominence) - High Pressure Liquid Chromatography Photo Diode Array*. As últimas semanas de estágio incidiram essencialmente na compilação e sistematização da informação através da elaboração de uma apresentação *PowerPoint* com os resultados obtidos durante o desenvolvimento do referido método. Tive também a possibilidade de presenciar algumas daquelas que são as atividades laboratoriais dos diferentes membros da equipa.

O estágio culminou com a apresentação e discussão de resultados com a equipa.

Efetivamente, foram vários os desafios que me foram propostos, nomeadamente através do apoio no desenvolvimento de um método de caracterização, da pesquisa científica em várias plataformas, do aprimorar a capacidade de síntese e oratória através das apresentações que realizei. Esta oportunidade permitiu-me desenvolver sentido de organização, espírito crítico, curiosidade em saber mais e capacidade de trabalhar em equipa, tendo sido uma mais-valia na minha aprendizagem e contribuído para o meu crescimento pessoal e profissional.

3.1.4 Plano de estudos do MICF

O plano de estudos do MICF é marcado pela robustez científica das unidades curriculares que fornecem os alicerces necessários para a concretização deste estágio curricular. Este pretende transmitir conhecimentos e competências teóricas e práticas na área das Ciências Farmacêuticas que pude colocar em prática durante os 3 meses de estágio na BLPH. A formação que adquiri durante o MICF foi imprescindível para o sucesso das tarefas realizadas no decorrer do estágio.

3.1.5 Metodologia *Kaizen* e reuniões semanais

A metodologia *Kaizen*, que significa ‘mudar para melhor’, alicerça-se sobre um processo de melhoria contínua e a sua implementação abrange todos os colaboradores, desde a base até ao topo da gestão.² Esta metodologia decorre em diversos Departamentos da BLPH através de curtas reuniões diárias, cerca de 15 minutos, onde são abordados temas, em dias específicos, relacionados com os projetos atuais do Departamento. Faz-se, também, acompanhar de um quadro que se encontra afixado no *open space* do Departamento. Neste quadro está presente informação tal como: assiduidade, indicadores, comunicações, agenda, plano de trabalho semanal, lições aprendidas e ações de melhoria.

Semanalmente realizam-se reuniões de equipa, de cerca de 2 horas, que consistem na discussão de resultados obtidos e no planeamento das atividades laboratoriais da semana seguinte. Efetivamente, estas reuniões permitiram-me ter uma maior compreensão daquelas que são as atividades e funções de cada elemento possibilitando um maior conhecimento sobre os métodos utilizados em I&I.

Além destas reuniões de equipa, a minha Orientadora agendava reuniões semanais de acompanhamento de forma a contextualizar os trabalhos realizados, definir objetivos e comunicar a lista de trabalhos para a semana seguinte, havendo sempre espaço para dúvidas que pudessem, eventualmente, surgir.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Partilha de equipamentos entre equipas

A atual expansão da BLPH juntamente com o crescente número de colaboradores e de projetos em desenvolvimento fez com que tivessem surgido constrangimentos devido à partilha de equipamentos entre equipas durante o desenvolvimento das atividades laboratoriais. Efetivamente, esta situação fez com que por diversas vezes fosse necessário replanear as atividades laboratoriais devido à indisponibilidade momentânea de determinados equipamentos que impossibilitaram a realização destas.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Aquisição e consolidação de conhecimentos

Durante o período de estágio tive a oportunidade de adquirir novos conhecimentos e formas de pensar, mas também de aplicar e consolidar conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico enquanto estudante do MICF. Foi possível fomentar o meu sentido

de organização, espírito crítico, curiosidade em saber mais e a capacidade de trabalhar em equipa. Através deste estágio tive a perceção daquela que é a verdadeira experiência do mundo real, no contexto da Indústria Farmacêutica, pois proporcionou-me obter a experiência prática dos conhecimentos adquiridos durante os nove semestres de aulas teóricas e laboratoriais do MICF. Também tive contacto com novas tecnologias (através do Projeto BluEase - *sprays* orais - e dos BlueLAI's - *long active injectables*), métodos e ideias inovadoras.

A realização deste estágio foi uma excelente oportunidade para adquirir e consolidar conhecimentos e experiências que serão, de certeza, uma mais-valia na minha futura carreira.

3.3.2 Formação interna constante

A política interna da BLPH é baseada na melhoria contínua e, neste sentido, exige que todos os seus colaboradores cumpram um plano de formações, presenciais ou remotas, para que estes adquiram informação adequada e indispensável à sua permanência na BLPH. Estas formações, organizadas pela equipa das formações do Departamento da Sustentabilidade Organizacional, integraram o meu plano de estágio e ocorreram essencialmente na primeira semana devido à relevância que têm no processo de integração na empresa. No entanto, há formações que não se destinam apenas aos novos colaboradores, mas também aos que integram a empresa há mais tempo, desta forma é proporcionada uma formação constante a todos os seus colaboradores, não fosse a Indústria Farmacêutica um meio altamente regulamentado e rigoroso.

Ao longo do meu percurso enquanto estagiária da BLPH estas formações permitiram-me adquirir e consolidar conhecimentos relevantes para a compreensão do circuito do medicamento e tarefas implícitas a este. Exemplos de formações foram: assuntos regulamentares, farmacovigilância, boas práticas em pipetagem com micropipetas, aprovisionamento de materiais de laboratório, entre outras. Considero que estas formações tiveram um papel importante na minha aprendizagem sobre a Indústria Farmacêutica e integração na BLPH.

As sessões *Journal Club*, dinamizadas pelo Departamento de I&I, contam com a participação de palestrantes convidados que apresentam temas atuais, pertinentes e inovadores para a Indústria Farmacêutica. Durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir a várias sessões *Journal Club* que representaram uma fonte de conhecimento adicional.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Duração do estágio

A conciliação dos estágios em Indústria Farmacêutica e em Farmácia Comunitária obriga a que o período de estágio em Indústria Farmacêutica seja de apenas 3 meses. É após este período que o novo colaborador começa a adquirir mais autonomia no exercício das suas atividades diárias, principalmente nas laboratoriais. Por esta razão e apesar de todo o conhecimento e experiência que tive oportunidade de assimilar durante estes meses, este período revelou-se insuficiente para aprofundar o conhecimento sobre todos os projetos em desenvolvimento e para a total independência na execução das tarefas laboratoriais, tendo em conta a complexidade e a responsabilidade das atividades realizadas no Departamento de I&I.

4. Considerações Finais

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde multifacetado, desempenha um papel essencial no sistema de saúde e dispõe de vastos conhecimentos e oportunidades aquando da entrada no mundo do trabalho.

É de valorizar a possibilidade que a FFUC dá aos seus estudantes de realizarem estágios curriculares em áreas de atuação do farmacêutico que vão além da Farmácia Comunitária e da Farmácia Hospitalar. A oportunidade de realizar estágio em diversas áreas da saúde, associado ao estágio em Farmácia Comunitária, permite que o estudante, enquanto futuro profissional de saúde, desenvolva competências e aprofunde os conhecimentos necessários para prosseguir com o seu percurso profissional.

Tendo sido este o meu primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica e após os 3 meses de estágio na BLPH, posso afirmar que o plano de estudos do MICF da FFUC me proporcionou as bases para que a conclusão deste estágio tenha sido a mais positiva possível.

Focando na análise SWOT apresentada, é possível constatar que os pontos fortes e as oportunidades se sobrepõem aos pontos fracos e ameaças, contribuindo positivamente para o meu futuro profissional.

Enquanto estagiária na Indústria Farmacêutica, nomeadamente no Departamento de I&I da BLPH, tive oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos até então e adquirir novos conhecimentos associados à investigação e inovação tecnológica de novos medicamentos. A realização de estágio neste Departamento fomentou o meu sentido de organização, espírito crítico, curiosidade em saber mais e a capacidade de trabalhar em equipa.

Esta experiência revelou ser uma excelente oportunidade para adquirir novos conhecimentos, ferramentas únicas e formas de pensar fulcrais para prosseguir com a minha carreira profissional. Apesar de ter sido um estágio de apenas 3 meses, consegui compreender o processo que contempla o desenvolvimento de formulações e o desenvolvimento analítico.

A oportunidade de trabalhar em equipa evidenciou o ótimo ambiente de trabalho, a grande entajuda e cooperação entre os colaboradores que se fez sentir durante todo este período. É de destacar o papel fulcral de toda a equipa de me proporcionar a melhor integração possível, envolvendo-me nos projetos, bem como no acompanhamento constante que senti durante a realização das minhas tarefas diárias.

A experiência de estagiar na BLPH forneceu-me, inevitavelmente, ferramentas cruciais para a minha evolução pessoal e profissional. Esta mostrou-se uma mais-valia pela variedade de desafios diários e pelo contacto próximo com profissionais extremamente qualificados e competentes que evidenciaram a minha vontade em prosseguir o meu percurso profissional nesta área.

Termino o presente relatório com um agradecimento à equipa do Departamento de I&I pelos ensinamentos que me foram transmitidos durante os meses passados na BLPH.

Referências Bibliográficas

1. Bluepharma - [Consult. 5 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharma.com/pt>
2. METODOLOGIA KAIZEN - IMBS - [Consult. 17 mar. 2023]. Disponível em: <https://imbs.pt/2023/03/07/metodologia-kaizen-2/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Ferrer



FERRER
FARMÁCIA

3 de abril a 22 de julho de 2023

Estágio sob orientação da Dra. Sílvia Rodrigues

Resumo

O culminar do percurso académico enquanto estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é marcado pela realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária. Esta oportunidade é de extrema importância para que os estudantes possam aplicar os conhecimentos técnico-científicos previamente adquiridos durante os nove semestres de aulas e desenvolver novas competências humanas e sociais. Efetivamente, esta experiência permitiu-me expandir os meus horizontes e conhecimentos e aproximar-me do exercício da profissão. O presente relatório é referente ao estágio realizado na componente de Farmácia Comunitária e contempla a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) da minha experiência enquanto estagiária na Farmácia Ferrer.

Palavras-chave: Estágio Curricular, Farmácia Comunitária, Farmacêutico.

Abstract

The end of the academic path as a student of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences at the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra is marked by the completion of a curricular internship in Community Pharmacy. This opportunity is extremely important so that students can apply the technical-scientific knowledge previously acquired during the nine semesters of classes and develop new human and social skills. Effectively, this experience allowed me to expand my horizons and knowledge and get closer to the practice of the profession. This report refers to the internship carried out in the Community Pharmacy component and includes the SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) analysis of my experience as a trainee at Farmácia Ferrer.

Keywords: Curricular Internship, Community Pharmacy, Pharmacist.

Lista de Abreviaturas

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT - do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Em 1449 surgiram os farmacêuticos em Portugal, inicialmente designados por boticários e, desde então, representam um papel fundamental para o bem-estar e saúde da população.¹

A farmácia comunitária estabelece, frequentemente, o contacto inicial entre o utente e o profissional de saúde. Efetivamente, o farmacêutico desempenha um papel fundamental por ser o profissional de saúde mais competente na área do medicamento, tanto no auxílio da terapêutica como na prevenção da doença. Assim sendo e de acordo com o Artigo 1º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico deve reconhecer que a saúde e o bem-estar do doente são a sua principal preocupação.²

A realização de estágio curricular em farmácia comunitária, integrado na Unidade Curricular “Estágio Curricular”, permite que os estudantes finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tenham a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico e compreender o papel diário do farmacêutico comunitário.

O estágio curricular decorreu na Farmácia Ferrer, localizada em Castelo Branco, durante o período compreendido entre o dia 03 de abril de 2023 e 22 de julho de 2023, sob orientação da Dra. Sílvia Rodrigues, num total de 650 horas e 30 minutos.

Enquanto estagiária da Farmácia Ferrer evoluí profissionalmente enquanto futura farmacêutica, através da aquisição de novas competências e conhecimentos, e a nível pessoal, pelos desafios que ultrapassei diariamente durante esta experiência. O culminar deste estágio, marcado pela aprendizagem e evolução constante, representa o aproximar de uma nova etapa tão ansiada, ser farmacêutica.

O presente relatório de estágio foi elaborado no formato de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Com esta análise, pretendo elucidar aquela que foi a minha experiência enquanto estagiária na Farmácia Ferrer, com recurso a uma perspetiva interna, através dos pontos fortes e pontos fracos, e externa, através das oportunidades e ameaças.

2. Farmácia Ferrer

A Farmácia Ferrer está situada na Praça do Rei Dom José, em Castelo Branco e encontra-se diariamente aberta ao público das 9h às 19h nos dias úteis e das 9h às 13h aos

sábados, estando encerrada aos domingos e feriados. De 11 em 11 dias, a farmácia, devido ao serviço de atendimento permanente, encontra-se em funcionamento durante 24 horas.

A Dra. Sílvia Rodrigues, proprietária e responsável pela direção técnica da farmácia, foi a pessoa responsável pela orientação do meu estágio e garantiu que a partilha de conhecimentos fosse uma prática constante ao longo de todo o percurso.

A Farmácia Ferrer assume-se, essencialmente, perante a comunidade albicastrense, como um local de promoção da saúde preocupado com a segurança associada à terapêutica dispensada e com o bem-estar e satisfação dos seus utentes. Toda a equipa técnica é reconhecida pelo respeito e preocupação que demonstra ter pelos demais, culminando numa relação de proximidade e confiança com os seus utentes.

Os recursos humanos compreendem dez profissionais que garantem o elevado nível de excelência prestado pela Farmácia, nomeadamente: Dra. Sílvia Rodrigues (Proprietária e Diretora Técnica), João Rodrigues (Proprietário e responsável pelos processos de gestão administrativa), Dra. Catherine Falch (Farmacêutica Substituta), Dra. Marta Sousa (Farmacêutica), Dra. Patrícia Ramalho (Farmacêutica), Dra. Inês Pires (Farmacêutica), Peres Carvalho (Técnico de Farmácia), César Bento (Técnico Auxiliar de Farmácia), Estelina Silva (Técnica Auxiliar de Farmácia e Contabilista) e Florinda Nunes (Técnica de Limpeza).

3. Análise SWOT

Com a presente análise SWOT tenciono enumerar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças com que me deparei enquanto estagiária na Farmácia Ferrer. Os pontos fortes e fracos refletem os fatores internos relacionados com a farmácia que foram vantajosos e desvantajosos, respetivamente, durante o estágio em análise. Por sua vez, as oportunidades e as ameaças realçam aspetos positivos e negativos, respetivamente, a fatores que não se encontram diretamente relacionados com a farmácia. A Figura 1 representa a síntese da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado na Farmácia Ferrer.

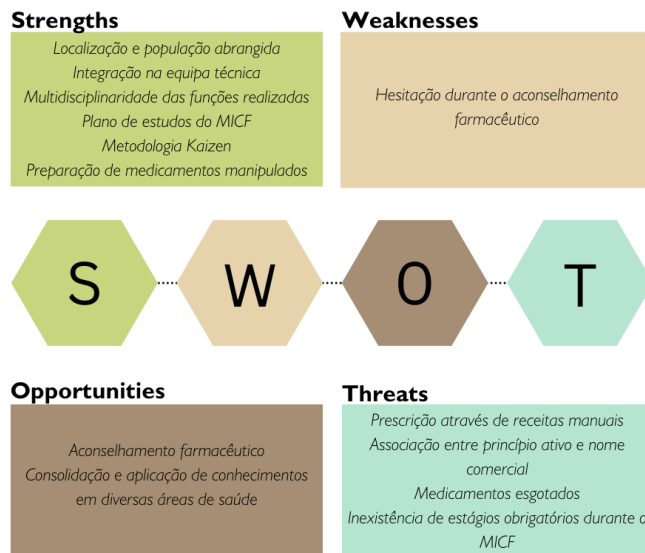


Figura 1 - Síntese da Análise SWOT do Estágio Curricular realizado em Farmácia Comunitária.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Localização e população abrangida

A Farmácia Ferrer é uma farmácia local situada na zona central e histórica da cidade de Castelo Branco.

A população que visita a farmácia é bastante heterogénea no que se refere a classes etárias e socioeconómicas. Esta heterogeneidade proporcionou uma diversidade de situações durante os atendimentos, que me permitiram desenvolver e adquirir competências durante a dispensa e o aconselhamento farmacêutico. Por este mesmo motivo e tendo em consideração a diversidade de personalidades dos utentes, pude desenvolver valências emocionais que me permitiram aprimorar a minha conduta e postura durante os inúmeros atendimentos.

Durante o estágio pude constatar que os utentes que se deslocam diariamente à Farmácia Ferrer depositam uma grande confiança e respeito na equipa técnica. É com grande satisfação que reconheço que grande parte dos utentes são fidelizados, por consideram que se pratica um serviço de excelência.

3.1.2 Integração na equipa técnica

Com a realização do estágio curricular na Farmácia Ferrer tive a oportunidade de integrar uma equipa reconhecida pela exigência e competência de profissionais que, a cima de tudo, se preocupam com a saúde e bem-estar dos utentes. Adicionalmente, é uma equipa marcada pela boa disposição, simpatia e entereza.

Durante este percurso enquanto estagiária, toda a equipa se disponibilizou para me ajudar sempre que surgiram dúvidas e dificuldades, tendo permitido uma dinâmica marcada pela integração e entreajuda. Os ensinamentos constantes e a envolvência nas atividades diárias da farmácia eram práticas recorrentes, pois todos se mostraram empenhados em proporcionar-me uma experiência mais enriquecedora e em garantir a minha progressão enquanto futura farmacêutica. Ao longo do estágio, foi perceptível o aumento da confiança que era depositada em mim e nas minhas capacidades.

3.1.3 Multidisciplinaridade das funções realizadas

Durante os meses de estágio na Farmácia Ferrer tive a oportunidade de contactar com diversas funções, que contam com o apoio do farmacêutico, essenciais para o normal funcionamento de uma farmácia.

Trabalho de *Backoffice*

No início do estágio desempenhei funções de *backoffice*, através da receção e conferência de mercadorias (verificação dos produtos, data de validade, preço e estado da embalagem), armazenamento dos produtos nos locais destinados, devoluções e verificação de prazos de validade. A envolvência diária nestas atividades proporcionou-me um contacto inicial com os medicamentos e produtos de saúde, a familiarização com os nomes comerciais, cartonagens, respetivos locais de armazenamento e conhecimento dos produtos mais dispensados na farmácia. Além disso, foi nesta fase que contactei com os sistemas informáticos Sifarma 2000® e com o novo módulo do Sifarma®. Esta aprendizagem mostrou ter sido uma mais-valia, principalmente, quando iniciei os atendimentos ao balcão. Constatei que um armazenamento intuitivo e de excelência são essenciais para minimizar o tempo de dispensa. Durante o armazenamento e a dispensa de produtos tive atenção em seguir a premissa “*first in-first out*”, de forma a assegurar que os produtos com menor prazo de validade fossem os primeiros a ser dispensados. Concomitantemente, permitiu-me contactar com conceitos como preço de venda ao público e preço de venda à farmácia. Tive, ainda, a oportunidade de presenciar a realização de encomendas, tendo como auxílio o *stock* de produtos na farmácia, o número de vendas realizadas e o número médio de vendas mensal. Também pude acompanhar o fecho de lotes do receituário no último dia de cada mês e a gestão que envolve o tratamento do receituário de acordo com os subsistemas de saúde e respetivo envio para as entidades competentes. Esta atividade era seguida de um controlo da saída de estupefacientes e psicotrópicos, onde se verifica que durante a dispensa dos mesmos foram introduzidas informações importantes, tais como nome completo, morada e código-postal do

utente, caso o requerente da medicação não seja o utente a que a mesma se destina, as informações que devem constar são o nome, morada, código-postal, data de nascimento, número da identificação e data de validade da mesma. Mensalmente, era realizada uma contagem e verificação de benzodiazepinas com o objetivo de garantir que o *stock* informático coincide com o real. A farmácia dispõe de quatro termohigrómetros (localizados na zona de *backoffice*, de *front office*, no laboratório e no frigorífico) que monitorizam a temperatura e humidade nos respetivos locais. Todos os meses pude observar o processo de recolha de dados das condições de humidade e temperatura e a elaboração de uma análise crítica e detalhada dos dados referidos.

Através da realização destas tarefas, que são alicerces necessários para a sustentabilidade da farmácia, tive consciência da importância do seu correto funcionamento de forma a acautelar uma gestão correta e garantir a satisfação dos utentes.

Atendimento ao balcão

Num período inicial, fui incentivada a observar atendimentos que a equipa técnica realizava, para interiorizar as etapas inerentes a este processo, o modo de atuação e o funcionamento da vertente “Atendimento” do novo módulo do Sifarma[®]. Posteriormente, comecei a realizar atendimentos de forma progressivamente cada vez mais autónoma e independente. A envolvimento e auxílio dos membros da farmácia foi fundamental durante os atendimentos. Durante este período adquiri competências que me permitiram adequar e direcionar o atendimento ao utente que se encontrava do outro lado do balcão, dependendo do seu grau de literacia em saúde.

Nesta fase tive a oportunidade de observar o processo de dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar em farmácias comunitárias. Adicionalmente, também pude preparar formulações que carecem de uma reconstituição prévia à dispensa, que se designam de preparações extemporâneas, estas eram, principalmente, de utilização pediátrica. Na dispensa destes medicamentos, é importante enaltecer as condições adequadas à sua conservação (pode ser necessário conservar no frigorífico (2-8°C)), a necessidade de agitar vigorosamente, visto tratar-se de uma suspensão e a quantidade a administrar.

Efetivamente, considero que a realização deste estágio me providenciou uma vasta aprendizagem, não só a nível do aconselhamento farmacêutico, mas também em todas as restantes vertentes que integram as atividades diárias do farmacêutico comunitário.

3.1.4 Plano de estudos do MICF

O sucesso deste estágio não seria possível sem os conhecimentos adquiridos durante o MICF. Efetivamente, considero que o plano curricular do MICF é marcado pela sua abrangência científica de acordo com a atualidade, através das mais de 50 unidades curriculares lecionadas. No decorrer do estágio senti que o plano de estudos dos MICF se encontra bastante direcionado para a vertente de farmácia comunitária, através de diversas unidades curriculares tais como Indicação Farmacêutica, Farmacologia (geral, I e II), Dermofarmácia e Cosmética, Farmácia Galénica e Organização e Gestão Farmacêutica, não querendo desvalorizar a importância das restantes. Os nove semestres de ensinamentos teóricos e práticos foram essenciais para reunir ferramentas e conhecimentos imprescindíveis ao ato farmacêutico.

3.1.5 Metodologia Kaizen

A Farmácia Ferrer adotou uma prática de melhoria contínua, denominada de *Kaizen*, que tem como objetivo mudar para melhor e traduz-se num aumento da produtividade, motivação da equipa técnica, qualidade dos serviços prestados e na redução do tempo despendido em atividades desnecessárias.³

Como exemplo desta metodologia, menciono a existência de uma secção localizada imediatamente atrás do balcão de atendimento designada de *Cockpit* onde estão localizados os medicamentos mais requisitados pelos utentes. Desta forma, o tempo de atendimento investido no utente é aumentado em consequência de um menor tempo depositado no processo de procura e recolha dos medicamentos. Também existem quadros de interesse na zona de *backoffice* onde consta a identificação de toda a equipa técnica, campanhas promocionais em vigor, objetivos de vendas, entre outras informações. Adicionalmente, sempre que necessário existem reuniões curtas onde são transmitidas informações relevantes a toda a equipa.

3.1.6 Preparação de medicamentos manipulados

A necessidade de proceder à preparação de medicamentos manipulados na farmácia comunitária prende-se com o facto de não existirem no mercado medicamentos ajustados às doses pediátricas, com a inexistência de produtos disponíveis no mercado com a substância ativa na forma farmacêutica pretendida e com existência de lacunas terapêuticas que requerem uma terapêutica ajustada e personalizada.

A Farmácia Ferrer possui instalações, materiais e condições adequadas à preparação destes medicamentos. Desta forma, durante o estágio curricular tive oportunidade de auxiliar na preparação de vários medicamentos manipulados, nomeadamente: suspensão oral de trimetoprim 1% (m/v), suspensão oral de nitrofurantoína 5mg/mL, solução de ácido bórico à saturação e papéis medicamentosos de biotina. Tive, também, a oportunidade de proceder ao cálculo do preço destes medicamentos e de contactar o Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Associação Nacional das Farmácias para esclarecer eventuais dúvidas relacionadas com a preparação.

Acredito fortemente que a preparação de medicamento manipulados tenha sido um ponto forte do meu estágio curricular, pois tive a oportunidade de aplicar conhecimentos teóricos e práticos desenvolvidos durante a unidade curricular Farmácia Galénica.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Hesitação durante o aconselhamento farmacêutico

O maior desafio com que me deparei durante o atendimento ao balcão, foi a nível do aconselhamento farmacêutico, apesar dos conhecimentos adquiridos durante os nove semestres de aulas. O insuficiente conhecimento dos produtos disponíveis, dada a enorme quantidade de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia disponíveis na farmácia, das respetivas posologias e períodos de tratamento demonstraram ser um ponto fraco durante o realizar do estágio.

Para ultrapassar este obstáculo foi fundamental assistir a múltiplos atendimentos realizados pela restante equipa técnica. Sempre que necessário tive oportunidade de esclarecer dúvidas e fazer questões sobre determinados medicamentos. A procura de informações no Infomed, base de dados científica do INFARMED, através do Resumo das Características do Medicamento também se mostrou valiosa para completar o aconselhamento com informações importantes. Além disso, o *software* Sifarma[®] também foi uma fonte relevante no que concerne a informações relativas à posologia e possível ocorrência de interações medicamentosas. A conjugação de todas estas fontes de informação científica contribuiu para aumentar a minha confiança nos diferentes casos que surgiram na farmácia. Apesar deste ponto ter sido um obstáculo numa fase inicial dos atendimentos ao balcão, foi algo que foi sendo ultrapassado e melhorado no decorrer do estágio.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico é a tarefa de maior visibilidade no âmbito da farmácia comunitária e é marcado pela elevada responsabilidade e exigência, culminando no reconhecimento junto dos utentes e, em última instância, na fidelização dos mesmos. Por estes motivos, antes de iniciar os atendimentos a Dra. Sílvia teve a gentileza de me apresentar alguns exemplos de casos que aparecem regularmente aquando do atendimento ao balcão. A discussão destes casos clínicos permitiu-me fazer uma revisão de aspetos relevantes a ter em consideração durante o aconselhamento de diversos medicamentos e produtos de saúde frequentemente solicitados.

Foi, essencialmente, nos atendimentos ao balcão, durante o aconselhamento farmacêutico, que tive oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos. Esta é uma parte imprescindível das funções do farmacêutico comunitário e é o que nos distingue dos demais profissionais de saúde. No decorrer do estágio, a minha confiança, durante o atendimento aumentou exponencialmente.

Durante o ato farmacêutico, procurei utilizar uma linguagem simples e indubitável, sem esquecer a promoção do uso correto e racional dos medicamentos, alertando para a adesão à terapêutica e esclarecendo eventuais dúvidas que pudessem surgir durante o atendimento.

3.3.2 Consolidação e aplicação de conhecimentos em diversas áreas de saúde

A Farmácia Ferrer tem um amplo espaço dedicado à dermocosmética que conta com uma enorme variedade de marcas bem conhecidas, tais como Caudalie®, La Roche-Posay®, Uriage®, Vichy®, A-Derma®, Eau Thermale Avène®, entre outras. Durante o estágio pude contactar de perto com inúmeros produtos destas marcas, tendo tido a oportunidade de aprofundar conceitos relacionados com esta área. Um correto aconselhamento na área da dermocosmética é fundamental para garantir o bem-estar dos utentes, podendo resolver afeções menores sem necessitar de tratamento farmacológico.

A presença de animais domésticos em ambientes familiares é uma realidade que impõe uma prática proactiva nas farmácias relativamente aos medicamentos e produtos de saúde destinados a animais. Neste sentido, estes produtos estão presentes no espaço animal da Farmácia Ferrer e pude constatar que eram bastante solicitados durante os atendimentos, nomeadamente os desparasitantes externos, na forma de pipetas e coleiras.

Durante o período de estágio pude contactar diversas vezes com produtos ortopédicos, geriátricos e de lesões desportivas, visto que a farmácia tem uma seção inteiramente dedicada a estas áreas. Efetivamente, estes produtos são muito requisitados na Farmácia Ferrer e, conseqüentemente, permitem ampliar as valências da atuação farmacêutica. Neste sentido, fiquei familiarizada com inúmeros produtos, tais como calçado ortopédico, meias de compressão, canadianas, sapatos pós-cirúrgicos, entre muitos outros. A interação com estes produtos mostrou ter sido uma mais-valia na minha formação tendo em consideração que durante o MICF o contacto com estes artigos foi praticamente inexistente. Para complementar esta seção, a Farmácia Ferrer dispõe de consultas de fisioterapia.

Relativamente à fitoterapia os produtos com que mais contactei foram para a indução do sono e circulação venosa e os suplementos alimentares mais procurados foram relacionados a queixas de fadiga física e mental.

A Farmácia Ferrer tem implementado um serviço de consultas de nutrição que conta com a presença semanal de uma nutricionista. Neste sentido, contactei de perto com várias marcas de suplementos alimentares e produtos de dieta, nomeadamente, da marca EasySlim®.

Adicionalmente, pude participar ativamente em alguns dos serviços, nomeadamente, na medição da tensão arterial e frequência cardíaca, determinação de parâmetros bioquímicos (como medição da glicémia, colesterol total e triglicéridos) e avaliação de parâmetros antropométricos (como peso e altura). Estes momentos revelaram-se ser essenciais para mencionar medidas não farmacológicas a adicionar à rotina diária do utente, com vista à promoção de estilos de vida saudáveis.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de participar ativamente no serviço de Preparação Individualizada da Medicação. A individualização da medicação é conseguida através do dispositivo organizador da terapêutica que é dividido nos sete dias da semana e em quatro ou cinco horários de toma, dependendo do utente. Enquanto futura farmacêutica, considero que este é um serviço essencial na monitorização da terapêutica, na promoção do uso racional da medicação e na minimização de erros inerentes à toma.

A administração de vacinas fora Plano Nacional de Vacinação também é um dos serviços prestados pela farmácia através de farmacêuticos habilitados para tal. Durante a dispensa destas vacinas surge um quadro no programa Sifarma® que permite inserir informações (por exemplo o lote da vacina a administrar) e comunicar diretamente com o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica. Durante o período de estágio tive oportunidade de assistir à administração de vacinas.

Um dos colaboradores da Farmácia Ferrer desloca-se semanalmente a uma aldeia pertencente ao concelho de Castelo Branco para dispensar medicação à população. Durante o estágio tive a oportunidade de me deslocar a esta freguesia e receber os pedidos dos utentes, através de receitas medidas ou solicitação de MNSRM, para serem entregues no dia seguinte. Adicionalmente, foi-me dada a oportunidade de acompanhar duas colegas farmacêuticas e participar na realização de rastreios cardiovasculares à população desta mesma freguesia, através da medição da tensão arterial e do colesterol total. Esta oportunidade foi uma mais valia para a minha aprendizagem pois tive uma visão clara sobre a relevância destas iniciativas e o impacto que têm na saúde pública, principalmente na população com limitações no acesso a cuidados de saúde.

Durante o período de estágio pude observar e participar na implementação de dois novos serviços: medição automatizada da pressão arterial sem assistência e MAPA de 48 horas (medição ambulatória da pressão arterial durante dois dias com medições a cada hora). Previamente à sua implementação, toda a equipa teve uma formação com o Delegado de informação médica do laboratório.

A Farmácia Ferrer também disponibiliza outros serviços, tais como consultas de podologia, consultas de baropodometria, testes de deteção do vírus SARS-CoV-2, teste de deteção de infeção urinária, programa de troca de seringas, entrega da medicação ao domicílio, entre outros.

Através destes serviços tive a oportunidade de relembrar e de aplicar conhecimentos obtidos através do MICF e adquirir novas aprendizagens e competências.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Prescrição através de receitas manuais

A receita médica é uma forma de o médico comunicar com o utente e com o farmacêutico, neste sentido é fundamental que a informação a passar seja clara e perceptível. Durante o referido estágio, contactei com os vários tipos de receitas médicas: prescrição eletrónica desmaterializada, prescrição eletrónica materializada e prescrição manual. Apesar de ser uma prática cada vez menos frequente, ainda existem situações em que os médicos prescrevem receitas manualmente. De acordo com a legislação, estas receitas apenas podem ser prescritas em situações excecionais, tais como: falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição no domicílio, sendo que cada prescritor tem um máximo de 40 receitas mensais que pode prescrever.⁴

Antes da dispensa propriamente dita, é necessário verificar certos requisitos legais na receita médica que devem estar presentes para que esta seja válida e os medicamentos possam ser dispensados, nomeadamente: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescriptor, identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual, nome e número de utente, identificação do medicamento, data da prescrição, assinatura do médico prescriptor, entre outros. É necessário assegurar que a receita não se encontra rasurada, não existem caligrafias diferentes e que o número de medicamentos prescritos não excede o limite legal.⁴

Naturalmente, estas receitas médicas envolvem uma maior concentração e responsabilidade no ato da dispensa, pelo que senti um maior nervosismo de forma a proporcionar a dispensa correta. Em diversas situações tive de pedir auxílio, junto da restante equipa técnica, para descodificar a caligrafia do médico prescriptor e assegurar a dispensa do medicamento certo na dose exata, levando a atrasos no atendimento. Neste sentido, reconheço que a probabilidade de erro na prescrição eletrónica é muito inferior.

3.4.2 Associação entre princípio ativo e nome comercial

Durante o meu percurso académico na FFUC tive um contacto bastante reduzido com os nomes comerciais dos medicamentos, tendo em conta que a formação foi baseada na Denominação Comum Internacional. Desta forma, esta foi uma ameaça no decorrer do estágio, visto que em grande parte das situações os utentes mencionavam apenas o nome comercial do medicamento tendo levado, por diversas vezes, a um aumento desnecessário no tempo de atendimento.

Efetivamente, com o iniciar do estágio senti que em grande parte dos atendimentos os utentes pediam os produtos de acordo com o nome comercial, no entanto a grande dificuldade surgiu na associação de MNSRM. Nos casos em que não conseguia identificar de imediato o produto, recorria ao diálogo com o utente para tentar perceber de que tipo de produto se tratava, pesquisava na ficha do utente para verificar se se tratava de um produto previamente adquirido na farmácia, pesquisava na plataforma Sifarma[®] ou pedia ajuda à equipa técnica que prontamente se disponibilizava para me auxiliar. Inicialmente, esta dificuldade pode ter tido impacto na descredibilização do meu papel enquanto estagiária, no entanto esta adversidade foi sendo ultrapassada com o aumento do tempo de contacto com os nomes comerciais e com a atividade de *backoffice* que realizei durante todo o período de estágio.

3.4.3 Medicamentos esgotados

Infelizmente, vivemos uma triste realidade com a rotura de vários medicamentos. O aumento na exportação de medicamentos para países economicamente mais rentáveis, em consequência dos baixos preços praticados em Portugal, levou à escassez de vários medicamentos nas farmácias portuguesas. Além disso, a escassez mundial de matérias primas, nomeadamente a falta de alumínio para *blisteragem* e frascos de vidro âmbar para acondicionamento secundário também são fatores que contribuem para intensificar este problema.

Em diversos atendimentos não pude satisfazer as necessidades dos utentes devido à existência de medicamentos esgotados ou rateados. Esta situação levava à frustração e incompreensão por parte dos utentes que muitas vezes assumiam que esta situação se tratava da responsabilidade da farmácia. Esta situação foi, inevitavelmente, uma ameaça ao meu estágio por levar a um aumento no tempo de atendimento na tentativa de explicar a situação ao utente e para tentar arranjar alternativas.

3.4.4 Inexistência de estágios obrigatórios durante o MICF

A realização de estágios obrigatórios seria importante para adquirir e consolidar competências que já estariam mais consolidadas, aquando da chegada ao estágio curricular. Efetivamente, estes estágios poderiam proporcionar a oportunidade de aplicar e desenvolver conhecimentos direcionados a situações reais, promover a capacidade de resolução de problemas e estimular o pensamento crítico. Além disso, seria uma oportunidade de adaptação prévia ao normal funcionamento de uma farmácia e de novas dinâmicas de trabalho no contexto de estágio curricular na vertente de farmácia comunitária.

Acredito fortemente que um contacto constante com a farmácia comunitária, através de estágios obrigatórios, ao longo do curso ter-se-ia revelado benéfico aquando a realização do estágio curricular e tornaria mais suave a transição de estudante a futuro farmacêutico.

4. Casos Práticos

Caso I

Um utente do sexo masculino, de aproximadamente 30 anos, dirigiu-se à farmácia dizendo que tinha uma tatuagem no braço e que procurava um creme ou pomada que pudesse

aplicar nessa mesma zona. Comecei por questionar há quanto tempo tinha sido feita, ao que me respondeu que tinha sido no próprio dia. Recomendamos que nos primeiros dias (5 a 10 dias) aplicasse um creme para desinfetar e acelerar a cicatrização da região. Aconselhei um creme que cumprisse estas características e que não fosse demasiado oclusivo de forma a não piorar a inflamação. Neste sentido, recomendamos a aplicação do Bepanthen® Plus Creme na primeira semana, visto que é indicado para o tratamento, desinfeção e cicatrização de feridas quando há algum risco de infeção. Este creme tem uma associação de dexpanthenol, que vai ajudar na regeneração da pele e acelerar a cicatrização, e cloro-hexidina, que é um antisséptico que minimiza o risco de contaminação bacteriana.⁵ Referi que após lavar as mãos com água e sabão deveria lavar suavemente a zona com sabão neutro e que, em pele seca, devia aplicar uma camada fina do creme na zona afetada, várias vezes ao dia. De seguida prossegui com o aconselhamento mencionando alguns cuidados adicionais, tais como não coçar a tatuagem, evitar a exposição ao sol, evitar usar roupa apertada, evitar praticar exercício físico, evitar arrancar crostas e que deveria dirigir-se ao hospital caso surgisse febre, vermelhidão intensa, dor e inchaço no local. Seguidamente, mencionei, ainda, que após cerca de uma semana poderia substituir o Bepanthen® Plus Creme pelo Bepanthen Tattoo® Pomada de Cuidado Intensivo. Esta pomada, que também contém dexpanthenol, é adequada para preservar as cores da tatuagem enquanto hidrata, protege e deixa a pele respirar.⁶ Este é um cuidado regular que deve ser implementado na rotina diária.

Caso II

Uma utente dirigiu-se à farmácia dizendo que tinha uma afta na boca e procurava ajuda para aliviar o desconforto causado. Sugeri a utilização de Tantum Verde® Elixir 0,15% cloridrato de benzidamina para enxaguar a cavidade oral, tendo em consideração que contém na sua formulação a benzidamina que atua como anti-inflamatório e analgésico. Aconselhei que enxaguasse, com cerca de 15mL de solução, 2 a 3 vezes por dia, após a higienização oral diária.⁷ Por fim, referi que para aliviar o desconforto e aumentar a cicatrização poderia também utilizar Urgo Filmogel® Aftas, que origina uma barreira protetora sobre a afta. Indiquei que podia aplicar 3 a 4 vezes ao dia, antes das refeições e que devia ser usado até cicatrização completa da lesão.⁸

Caso III

Uma utente de aproximadamente 40 anos dirigiu-se à farmácia com uma situação de herpes labial. Após constatar que ainda não se tinha formado a vesícula causada pelo vírus do

Herpes simplex tipo I, aconselhei a utilização de Zovirax® Duo 50mg/g e 10mg/g Creme Aciclovir + Hidrocortisona. A sua utilização é aconselhada quando começam a surgir os primeiros sinais e sintomas do herpes labial de forma a prevenir o surgimento da lesão. Zovirax® Duo conta com a associação de aciclovir, um antiviral que atua contra o vírus do *Herpes simplex*, e de hidrocortisona, um corticosteroide com propriedades anti-inflamatórias. Recomendei que iniciasse de imediato o tratamento e que aplicasse 5 vezes ao dia, durante um período de 5 dias.⁹ Alerttei para a necessidade de lavar as mãos antes e depois de aplicar e que deveria massajar e espalhar bem o creme na zona afetada. Enfatizei, também, que caso não verificasse melhorias após os 5 dias de tratamento deveria consultar um médico. Por fim, mencionei ainda algumas medidas não farmacológicas essenciais, tal como a importância de não partilhar objetos, evitar coçar a lesão e o uso de um hidratante labial com proteção solar, uma vez que a hidratação é fundamental para a cicatrização e restauração da estrutura do epitélio labial.

Caso IV

Um utente após aviar a receita médica que o médico lhe havia prescrito, mencionou ter uma verruga plantar e gostaria que fosse removida. Após confirmar que não se tratava de um utente diabético, aconselhei o uso da solução cutânea Verrufilm®, que é um MNSRM de uso externo. A importância de verificar se se trata de um utente diabético deve-se ao facto de estes terem a circulação sanguínea e a sensibilidade dos pés alterada, pelo que a utilização deste medicamento pode aumentar o risco de complicações. Verrufilm® tem como substância ativa o ácido salicílico que vai ajudar a remover as células mortas da pele e a promover a renovação celular, devido à sua atividade queratolítica. Este trata-se de um tratamento indolor cuja aplicação deve ser limitada à verruga, tendo alertado para o especial cuidado que deve ter de forma a evitar o contacto com pele integra. Mencionei que antes de aplicar a solução deveria colocar a área afetada em água quente durante 5 minutos, limpar com uma toalha e, de seguida, aconselhei a aplicação de vaselina na pele sã que circunda a verruga a tratar. De seguida, referi que deveria retirar o excesso da solução que fica no pincel nas bordas do frasco para evitar que pingue e contacte com pele integra. Após este processo, referi que deveria aplicar 1 a 2 gotas apenas na verruga, deixar secar durante breves minutos e que, por fim, podia aplicar um penso adesivo para minimizar o atrito entre a verruga e o calçado. 24 horas depois deveria retirar o penso, lavar com água quente de forma a retirar o produto e limar a zona, por exemplo com uma lima adequada. Transmiteme ainda que este era um tratamento longo

(6 a 12 semanas) e que este processo deveria ser repetido diariamente até ao desaparecimento da verruga para a eficácia do tratamento.¹⁰

Caso V

Uma jovem utente, de aproximadamente 20 anos, dirigiu-se à farmácia dizendo que no dia anterior esteve exposta ao sol e que agora se encontrava com uma queimadura solar nas costas. Esta referiu ainda que a zona afetada se encontrava com uma coloração avermelhada, quente ao toque e que sentia algumas dores. Após algum diálogo pude confirmar que a utente não tinha febre, vômitos, tonturas, nem sinais de desidratação, tendo aconselhado a aplicação tópica da emulsão cutânea Biafine® 6,7mg/g trolamina. Trata-se de um MNSRM com propriedades hidratantes, calmantes e cicatrizantes que vão aliviar o desconforto causado pelo eritema solar. Após a sua aplicação vai haver formação de uma camada protetora importante na regeneração da pele e diminuição da inflamação. Referi que deveria ser aplicada uma camada bem espessa da emulsão até que não houvesse mais absorção cutânea e que este processo deveria ser repetido 2 a 4 vezes ao dia.¹¹ Alertei para a importância de usar protetor solar mesmo em dias mais nublados e recomendei a sua reaplicação de 2 em 2 horas. Além disso, aconselhei que evitasse a exposição nas horas de maior exposição solar (das 11h às 17h), que evitasse a ingestão de bebidas alcoólicas e açucaradas e que bebesse água abundantemente.

5. Considerações Finais

O estágio curricular na Farmácia Ferrer foi um período desafiante e de intenso crescimento nas diversas áreas de intervenção farmacêutica, que marca o término do meu percurso académico. Durante vários meses tive oportunidade de evoluir tanto a nível pessoal como profissional. Multidisciplinariedade, proatividade, dedicação e interesse em saber mais foram alguns dos valores em que tive oportunidade de crescer enquanto futura farmacêutica. Efetivamente, este foi um momento crucial do meu percurso que me possibilitou aperfeiçoar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos durante o MICEF, enquanto me permitiu desenvolver novas competências humanas e sociais. Em diversas situações, este estágio proporcionou-me ir mais além desses conhecimentos tendo explorado áreas de atuação menos dominadas até então, mas que me serão extremamente importantes enquanto futura profissional de saúde. Este crescimento não teria sido possível sem a contribuição da maravilhosa equipa que me integrou desde o primeiro dia, transmitiu conhecimentos de forma contínua e construtiva e que me auxiliou e corrigiu sempre que necessário. Fui recompensada com uma evolução constante e com uma visão mais abrangente daquele que é o nobre papel

do farmacêutico comunitário, que tem como objetivo de promover a saúde e o bem-estar da população.

Concluo este estágio com a certeza de que avanço para a fase seguinte mais segura de mim mesma, tendo em mente que todos os dias serão de aprendizagem, evolução e desafios constantes.

É com enorme respeito que finalizo o presente relatório com um sentido agradecimento à equipa da Farmácia Ferrer, em especial à Dra. Sílvia Rodrigues, pelo carinho com que me acolheram e por todos os ensinamentos, dedicação constante e confiança depositada em mim e nas minhas competências.

Referências Bibliográficas

1. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 30 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. **Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro - DR** - [Consult. 10 jul. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>
3. **Business Excellence | Operational Excellence |KAIZEN™ |Lean Consulting and Training | Kaizen Institute India** - [Consult. 3 jul. 2023]. Disponível em: <https://in.kaizen.com/>
4. **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho - DR** - [Consult. 12 jul. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/> <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634detalhe/portaria/224-2015-69879391>
5. **Bepanthe® Plus creme para feridas | Bepanthe®** - [Consult. 13 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.bepanthe.pt/gama-bepanthe/cremes-feridas/bepanthe-plus-creme>
6. **Bepanthe Tattoo® Pomada de Cuidado Intensivo | Bepanthe®** - [Consult. 13 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.bepanthe.pt/gama-bepanthe/tatuagens/bepanthe-tattoo-pomada>
7. **Tantum | Verde Elixir** - [Consult. 13 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.tantum.pt/area-de-saude/saude-oral/tantum-verde-elixir-0-15/>
8. **URGO Filmogel® Aftas: gel para tratamento de aftas e pequenas feridas na boca** - [Consult. 13 jul. 2023]. Disponível em: <https://urgo.pt/urgo-filmogel-aftas/>
9. **Produtos para o Herpes Labial | Zovirax** - [Consult. 14 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.zovirax.pt/cold-sore-products.html>
10. **Verrufilm® MNSRM - Cuidado da Pele - Produtos | Grupo Medifar** - [Consult. 14 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.medifar.pt/pt/produtos/cuidado-da-pele/verrufilm-mnsrm>
11. **Bem-vindo a www.biafine.pt | www.biafine.pt** - [Consult. 14 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.biafine.pt>

PARTE III

Monografia

“Segurança alimentar e a presença silenciosa de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos críticos para a medicina humana”



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Sob orientação da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira

Resumo

O constante crescimento da população humana tem desencadeado um aumento no consumo de alimentos. Para acompanhar o aumento pela demanda alimentar, a indústria teve de evoluir rapidamente, acarretando consigo os desafios associados, nomeadamente, o aumento do risco de contaminações microbiológicas e químicas. Estas podem ocorrer em qualquer uma das etapas desde a produção dos alimentos até ao seu consumo, passando pelo processamento, armazenamento, transporte e preparação.

Vários estudos e documentos oficiais evidenciam a presença de estirpes bacterianas portadoras de genes de resistência a diversas famílias de antimicrobianos em alimentos, incluindo aqueles que são críticos para a medicina humana. Esta situação resultou da utilização abusiva e descontrolada destes compostos quer nas medicinas humana e veterinária e, particularmente, no ambiente de produção animal. O consumo de alimentos contaminados por estas estirpes pode não só causar infeções de elevada gravidade, associadas ao comprometimento da eficácia da antibioterapia, como ainda contribuir para a colonização da microbiota intestinal por bactérias com perfil de multirresistência. Neste contexto verifica-se um comprometimento da saúde do indivíduo, particularmente dos que apresentam maior fragilidade (imunocomprometidos, idosos, crianças e gestantes), sendo considerado, a nível global, uma ameaça à Saúde Pública. A nível internacional têm sido adotadas algumas medidas que visam colmatar este problema como o controlo na prescrição de antimicrobianos, especificamente, na medicina veterinária onde antimicrobianos críticos para a saúde humana deixam de poder ser utilizados salvo se devidamente justificado. Também as Boas Práticas de Higiene e de Segurança Alimentar são medidas importantes para prevenir a ocorrência de doenças transmitidas através de alimentos contaminados.

Este estudo, através do recurso à consulta de evidências científicas, teve por objetivo contribuir para um maior e melhor conhecimento sobre a ocorrência silenciosa de estirpes bacterianas portadoras de genes de resistência como contaminantes de alimentos.

Palavras-chave: Segurança Alimentar, Contaminantes, Alimentos, Resistência a Antimicrobianos, Saúde Pública.

Abstract

The steady growth of the human population has unleashed a raise in food consumption. To keep up with the food demand the food industry had to quickly evolve, thus bringing with it problems such as an increased risk of microbiological and chemical contamination. These contaminations can occur on any phase, from food production to consumption going through processing, storage, shipping and preparation.

Several studies and official documents show the presence of bacterial strains carriers of resistance genes to an assortment of families of antimicrobials in food, including those that are critical to human medicine. This situation resulted from the abusive and uncontrolled use of these compounds in human and veterinary medicine and particularly in the animal production environment. The consumption of food contaminated by these strains may not only cause highly severe infections associated with impaired efficacy of antibiotic therapy but also contribute to colonization of the gut microbiota by bacteria with a multidrug resistance profile. In this context, there is an impairment of the health of the individual, particularly those who are more fragile (immunocompromised, the elderly, children and pregnant women), being considered a threat to Public Health at a global level. Internationally, some measures have been adopted to overcome this problem such as controlling prescriptions of antimicrobials specifically in veterinary medicine where critical antimicrobials for human health can no longer be used unless duly justified. In this regard, Good Hygiene and Food Safety Practises are important measures to prevent diseases transmitted through contaminated food.

Using scientific evidence, this study, aimed to contribute to a greater and better knowledge about the silent presence of bacteria carrying antimicrobial resistance genes as food contaminants.

Keywords: Food Safety, Contaminants, Food, Antimicrobial Resistance, Public Health.

Lista de Abreviaturas

ECDC - do inglês, *European Centre for Disease Prevention and Control*

EFSA - do inglês, *European Food Safety Authority*

FAO - do inglês, *Food and Agriculture Organization*

MDR - do inglês, *Multidrug Resistance*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBP - do inglês, *Penicillin-Binding Protein*

RAM - Resistência aos Antimicrobianos

THG - Transferência Horizontal de Genes

UE - União Europeia

v.g. - do latim, *verbi gratia*

I. Introdução

A segurança alimentar é um problema global sendo fundamental assegurar a qualidade dos alimentos prevenindo danos à saúde dos consumidores.¹ O crescimento da população mundial e a sua mudança para os meios urbanos são fatores que condicionam a cadeia de abastecimento dos alimentos, pois estes têm de ser transportados por milhares de quilómetros, passando por vários países, antes de chegarem ao consumidor final.²

Alimentos contaminados com microrganismos, ou substâncias químicas têm um impacto significativo na saúde mundial podendo causar mais de 200 doenças. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma em cada dez pessoas no mundo fica doente devido à ingestão de alimentos contaminados, resultando em 420 000 mortes por ano.³ A contaminação bacteriana dos alimentos pode ocorrer em qualquer uma das etapas da cadeia alimentar e pode ter origem em fontes humanas, animais ou ambientais. A prevenção e o tratamento da contaminação microbiana são essenciais para garantir a Segurança Alimentar.⁴ Grande parte dos problemas podem ser ultrapassados com recurso à formação dos trabalhadores em Boas Práticas de Higiene e Segurança Alimentar durante os processos de produção, processamento e conservação dos alimentos.⁵

Também a utilização abusiva de antimicrobianos quer na saúde humana, quer no ambiente de produção animal contribuiu significativamente para o comprometimento da Segurança Alimentar.^{6; 7} De facto, a descoberta da penicilina no séc. XX teve um impacto significativo na saúde humana devido ao seu importante papel no combate às infeções bacterianas,⁸ diminuindo significativamente a taxa de mortalidade.⁹ Contudo, rapidamente as bactérias expressaram mecanismos de resistência à penicilina, comprometendo a sua eficácia.^{10;}¹¹ Durante algumas décadas este problema foi mitigado com a introdução de novos antibióticos. No entanto, nos últimos anos, verificou-se uma diminuição no desenvolvimento de novas moléculas e, conseqüentemente, tem vindo a observar-se um crescimento na resistência aos antimicrobianos (RAM).¹¹ De acordo com um relatório da OMS (2014) existem cada vez mais bactérias a expressar mecanismos de RAM, pelo que certas infeções bacterianas tornam-se cada vez mais complicadas de tratar.¹² Assim, com opções de tratamento limitadas e reduzido número de novos compostos eficazes, a disseminação de bactérias RAM tem sido uma preocupação crescente nos dias de hoje.^{13; 14} Para esta problemática contribuiu de forma exponencial, a utilização dos antimicrobianos como promotores de crescimento animal,^{14; 15} a qual só foi proibida em 2006 pela União Europeia (UE).¹⁶

É neste contexto que surge o conceito de Uma Só Saúde, em que é reconhecida, internacionalmente, a necessidade de uma relação equilibrada e otimizada entre as saúdes humana, animal e ambiental (Figura 1)^{17; 18} incluindo a preservação da eficácia dos antimicrobianos atualmente existentes.¹⁹

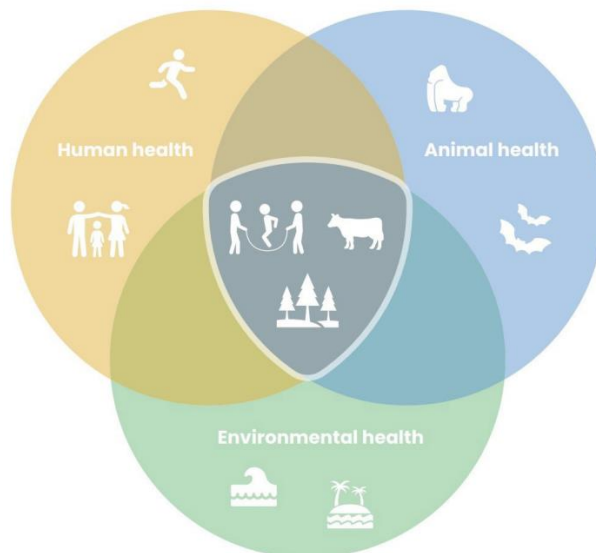


Figura 1 - O conceito de Uma Só Saúde como interligação entre as saúdes humana, animal e ambiental.¹⁸

Este trabalho teve por objetivo, através de uma revisão bibliográfica, contribuir para o conhecimento sobre o estado atual da Segurança Alimentar relativamente à presença de bactérias portadoras de genes de RAM, particularmente os que são considerados críticos para a medicina humana.

2. Segurança Alimentar

Uma alimentação segura e rica nutricionalmente é fundamental para a realização das atividades vitais e para a promoção da saúde do ser humano. No entanto, bilhões de pessoas encontram-se em risco de consumir alimentos inseguros.²⁰ Alimentos contaminados com bactérias, vírus, parasitas ou substâncias químicas podem causar mais de 200 doenças agudas ou crônicas, que podem ir desde diarreia a cancro, entre outras.²¹ Anualmente, milhares de pessoas morrem e vários milhões adoecem devido ao consumo de alimentos inseguros.²⁰ A contaminação alimentar está a tornar-se cada vez mais frequente e pode ter como origem a utilização de água inadequada durante a limpeza e o processamento dos alimentos, condições de higiene deficientes das infraestruturas, produção e manipulação de alimentos imprópria e uso desajustado de produtos químicos agrícolas.²²

A Segurança Alimentar tem como objetivo assegurar a qualidade dos produtos alimentícios e a prevenção de doenças transmitidas através do seu consumo.²³ Apesar da

Segurança Alimentar ser um bem precioso para toda a população mundial, é impraticável testar cada alimento para todos os contaminantes possíveis, que possam estar presentes. Na impossibilidade de o fazer, é necessário aplicar medidas para a garantir, por exemplo através de campanhas de sensibilização destinadas aos consumidores e aos manipuladores de alimentos, de forma a aumentar a sua literacia sobre o tema (v.g. lavagem frequente das mãos, lavagem eficaz dos vegetais e frutas, temperaturas de cozimento adequadas e correto armazenamento e manipulação dos alimentos).²⁴ Atualmente, as preocupações com a Segurança Alimentar são muitas, principalmente nos países desenvolvidos, no entanto, é nos países em desenvolvimento que surge a grande maioria das doenças provenientes de contaminações alimentares.²² Há algumas décadas, na UE, a brucelose, a tuberculose e as doenças parasitárias eram consideradas as zoonoses com maior transmissão através de alimentos. De acordo com o relatório de 2021 da *European Food Safety Authority* (EFSA) e da *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), a campilobacteriose e a salmonelose foram as zoonoses mais frequentemente transmitidas (Figura 2), sendo que a campilobacteriose foi responsável por mais de 62% dos casos e, desde 2005, foi a zoonose mais frequentemente reportada. No entanto, apesar de menos frequentes, as doenças em que se observou uma maior taxa de hospitalização e de mortalidade foram a listeriose e a infeção pelo vírus do Nilo Ocidental.²⁵

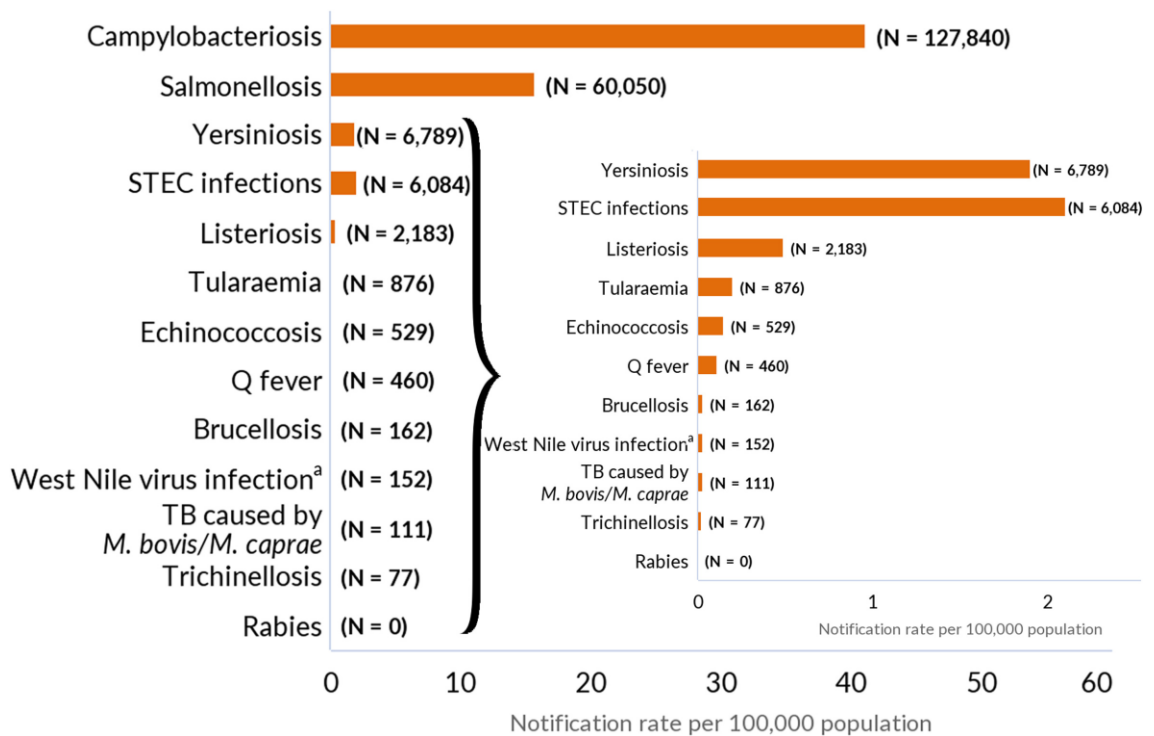


Figura 2 - Número de casos e taxas de notificação de zoonoses na UE em 2021.²⁵

O aumento da presença de microrganismos patogênicos portadores de genes de RAM críticos para a medicina humana nos alimentos é responsável pela transmissão de doenças, que comprometem a saúde do consumidor.¹ Este representa um problema de saúde pública global, do presente e do futuro, que envolve o bem-estar de toda a população e a economia mundial. Neste sentido, é urgente apelar aos governos, produtores e consumidores para que juntos façam da Segurança Alimentar uma prioridade e, assim, evitem a propagação destas doenças.^{3;}

21

3. Resistência microbiana

As bactérias são naturalmente mais simples quando comparadas com organismos multicelulares. O facto de terem um genoma mais pequeno faz com que não possuam todos os genes necessários para lidar contra os desafios ambientais a que são expostas. Contudo, as populações bacterianas têm a capacidade de se adaptar rapidamente e de forma eficaz. Tal é possível devido à elevada concentração de microrganismos em pequenos volumes, a qual se designa de população, e ao seu rápido tempo de geração garantindo, assim, que alterações vantajosas nessas populações se tornem predominantes rapidamente, o mesmo não se verificaria em contexto celular individual. Esta capacidade de adaptação, devido à ocorrência de mutações, contribui inevitavelmente para a variabilidade genética bacteriana, juntamente com a Transferência Horizontal de Genes (THG), que permite que genes de RAM possam ser transferidos intra e inter-espécies.²⁶

3.1 Compostos antimicrobianos

Os compostos antimicrobianos incluem, entre outros, os antibacterianos, que são usados nas medicinas humana e veterinária para o tratamento de infeções causadas por bactérias, e os biocidas, que são adicionados a produtos vulgarmente usados como antissépticos, desinfetantes, conservantes, pesticidas e cosméticos.²⁷ A resistência microbiana é definida pela capacidade de os microrganismos conseguirem resistir à atividade bactericida, ou bacteriostática de um ou vários antibacterianos aos quais eram previamente suscetíveis.²⁸ Quando se verifica uma capacidade reduzida das bactérias serem afetadas pelo biocida, mesmo na concentração mínima inibitória, ou quando o sistema conservante já não é eficaz para impedir o crescimento microbiano, é designada de tolerância.²⁹

O desenvolvimento de RAM prende-se, essencialmente, com a pressão seletiva exercida sobre os microrganismos devido à sua exposição aos compostos antimicrobianos.³⁰

Há vários fatores que contribuem para o aumento da resistência microbiana, sendo os mais predominantes o uso indevido e excessivo de antibacterianos nas medicina humana e veterinária, a existência de práticas de higiene e de saneamento inadequadas e condutas de prevenção e controlo de infeção insuficientes em locais de prestação de cuidados de saúde, nomeadamente em hospitais.³¹ A predominância destes fatores levou ao aparecimento de bactérias resistentes, que são classificadas em três níveis: multirresistentes, extensivamente-resistentes e pan-resistentes.³² Isto deve-se ao facto de as bactérias terem capacidade de possuir mais do que um mecanismo de resistência podendo ser, assim, resistentes a mais do que uma classe de antibacterianos, ou até o mesmo mecanismo mediar resistência a diferentes classes, ou grupos de antimicrobianos.³⁰ Quando uma bactéria é simultaneamente resistente a três ou mais famílias destes compostos é designada de multirresistente (MDR), as extensivamente-resistentes são suscetíveis a apenas uma ou duas classes, já no último caso são portadoras de resistência a todas as classes disponíveis.³²

Em 2019, a OMS publicou uma lista atualizada onde apresenta os antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana de forma a garantir o uso responsável nas medicina humana e veterinária categorizando-os em três grupos: criticamente importantes, altamente importantes e importantes. Esta lista visa promover o uso racional destes fármacos, mitigar a resistência bacteriana e garantir a existência de opções de tratamento eficazes contra infeções bacterianas.¹⁵

3.2 Mecanismos genéticos de resistência aos antimicrobianos

A resistência bacteriana pode derivar de uma característica genética inerente à bactéria, tornando-a naturalmente resistente, ou pode ser adquirida, através de mutações espontâneas, ou através da THG.²⁸

3.2.1 Resistência intrínseca

A resistência intrínseca ou natural é definida, do ponto de vista clínico, como uma característica que é partilhada dentro de uma espécie bacteriana e que não está relacionada com a sua exposição prévia a antibacterianos.¹¹

Exemplo disso é o caso de *Mycoplasma pneumonia* e a ausência de eficácia de antibacterianos antiparietais (v.g. β -lactâmicos e glicopeptidos).³³ Ambos atuam na biossíntese de peptidoglicano, que em elevada concentração constitui a parede celular das bactérias de Gram-positivo.^{34; 35; 36} Contudo tendo em consideração que *Mycoplasma sp* não possui parede

celular, estas classes de antibióticos não são eficazes na terapêutica de infecções causadas por este agente etiológico.³³

3.2.2 Resistência adquirida

A resistência adquirida pode ocorrer através de duas vias: mutações genéticas espontâneas, ou aquisição/captação de novo material genético proveniente de outras bactérias, através da THG.²⁸ No entanto, a segunda via é a que tem maior impacto na disseminação da resistência microbiana.^{37; 38}

3.2.2.1 Mutações espontâneas

As mutações espontâneas são alterações numa sequência de DNA, que podem levar a alterações na expressão de um determinado gene. Uma mutação num único par de bases pode alterar um, ou mais aminoácidos codificados por esse gene, que pode ter a capacidade de alterar uma enzima, ou uma determinada estrutura celular. Esta alteração pode contribuir para alterações na afinidade a um antimicrobiano específico relativamente ao seu alvo de ação.³⁹

3.2.2.2 Transferência horizontal de genes

A THG é definida como a aquisição de material genético exógeno.³⁹ Esta é uma via importante para a evolução bacteriana uma vez que a seleção natural elimina genes transferidos que não sejam benéficos, preserva os neutros e mantém os que proporcionam vantagens às células recetoras.⁴⁰

Este mecanismo pode ocorrer intra e inter espécies, géneros, ou até famílias. Os genes podem ser integrados no cromossoma bacteriano passando a ser transmitidos de geração em geração, ou encontrarem-se localizados plasmidicamente. A THG pode ser mediada por três mecanismos: conjugação, transdução e transformação.^{7; 41} A manutenção da THG e o surgimento de estirpes MDR é acentuada por elementos genéticos móveis, que se movem dentro ou entre moléculas de DNA. Estes incluem plasmídeos, transposões e integrões, que atuam como vetores com capacidade de transferir genes entre bactérias da mesma ou de diferentes espécies.^{38; 39}

Na conjugação, a transferência de DNA ocorre através de uma estrutura proteica, designada de pili sexual, que une temporariamente as bactérias, permitindo a transferência de material genético. O mecanismo de conjugação apresenta uma maior frequência do que o de transdução ou transformação.⁴¹ Este mecanismo pode ser estimulado pelo uso de

antimicrobianos⁴², pelo que a inibição do mecanismo de conjugação poderia ser um alvo de ação contra a RAM.²⁸ Na transdução, a transferência de genes é promovida através de bacteriófagos.^{7; 28; 41} Este mecanismo representa uma baixa percentagem na disseminação da RAM pois os bacteriófagos têm uma baixa gama de hospedeiros devido à sua elevada especificidade. Na transformação, após a lise celular, as bactérias capturam diretamente DNA livre presente no ambiente.^{7; 41} Normalmente, este DNA é proveniente da morte e lise de outra célula bacteriana²⁸ e não exige contacto físico entre as bactérias dadora e recetora (Figura 3).⁴² No entanto, este fenómeno é o mais raro devido à necessidade de existir compatibilidade entre a célula dadora e recetora.^{7; 41} A distância filogenética e a especialização ecológica são barreiras à THG. Quanto maior a divergência evolutiva entre as espécies das bactérias dadoras e recetoras, menor é a probabilidade de ocorrer transferência genética.⁴³ Por sua vez, a transformação é mais eficaz quando as estirpes partilham o mesmo (micro)niche.⁴⁴ O intervalo de tempo para ocorrer transformação é mais reduzido quando comparado com a transdução, porque o material genético degrada-se mais rapidamente no ambiente do que se estiver aprisionado num bacteriófago.⁴²

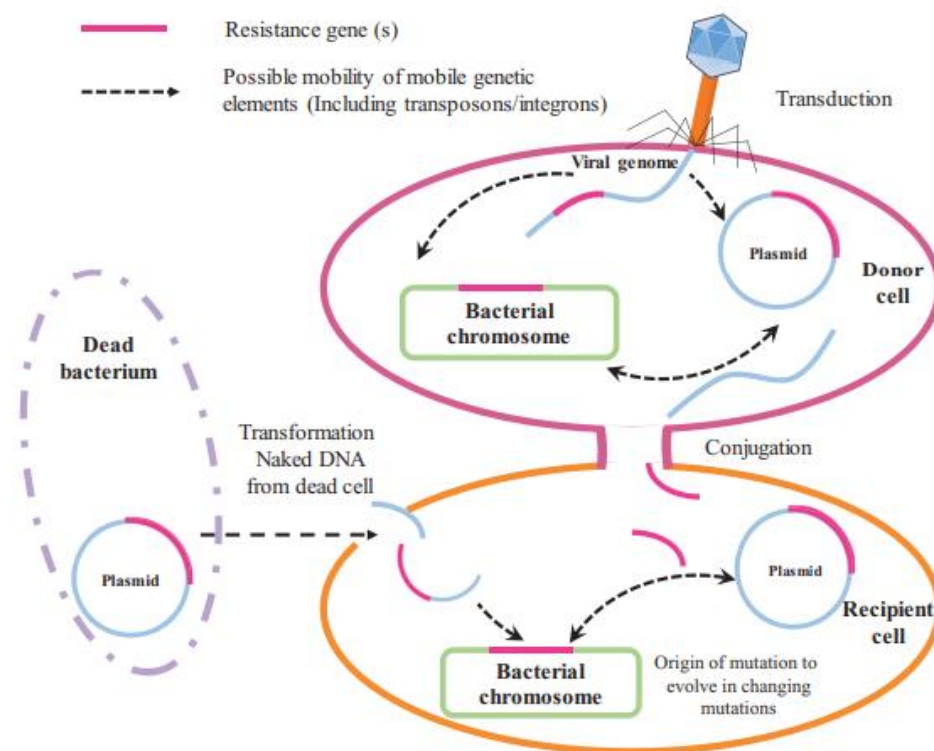


Figura 3 - Mecanismos de THG: Conjugação, transdução e transformação.²⁸

3.3 Mecanismos biológicos de resistência aos antimicrobianos

As bactérias desenvolveram vários mecanismos de resistência, no entanto os mais observados são: alteração enzimática e da permeabilidade, bombas de efluxo e alteração do local alvo (Figura 4).⁴¹

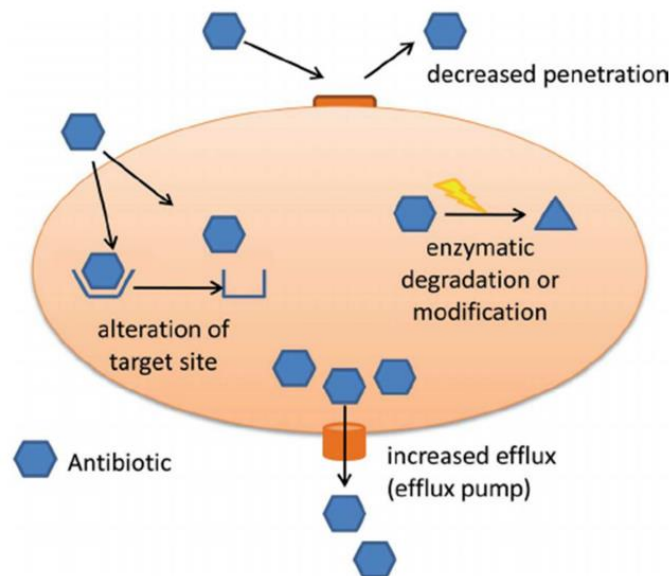


Figura 4 - Mecanismos biológicos de resistência microbiana.³⁹

3.3.1 Alteração enzimática

As bactérias podem produzir enzimas que adicionam grupos funcionais promovendo a alteração química dos antibacterianos, levando à sua inativação, ou destruindo-os por hidrólise, fazendo com que percam a capacidade de interagir com o local alvo bacteriano.²⁸ A alteração enzimática é o mecanismo mais comum para escapar à atividade farmacológica do antibacteriano.⁴¹

São exemplos de enzimas hidrolíticas as β -lactamases, que conduzem à ocorrência de danos irreversíveis no arranjo estrutural da molécula dos β -lactâmicos, culminando na destruição dos mesmos.²⁸ As enzimas hidrolíticas são, principalmente, codificadas em estruturas genéticas móveis sendo facilmente transferíveis.⁴⁵ Os alvos dos β -lactâmicos são as proteínas de ligação à penicilina (PBPs) que mantêm a integridade da parede celular bacteriana.⁴⁶ No entanto, o anel β -lactâmico pode ser hidrolisado através de β -lactamases.⁴¹ Apesar da frequente presença destes mecanismos, os β -lactâmicos continuam a ser a classe mais utilizada devido à facilidade aquando a administração e apresentarem reduzida toxicidade, elevada eficácia e baixo custo. No entanto, a rápida disseminação de *Enterobacteriales*

resistentes a estas famílias de antibacterianos tornou-se preocupante, nomeadamente, no que se refere aos carbapenemos (antibacterianos de último recurso de uso exclusivo hospitalar), devido à produção de carbapenemases. Efetivamente, a adição de inibidores de β -lactamases aos β -lactâmicos é uma estratégia promissora para inibir a ação destas enzimas e assegurar a eficácia do tratamento de infeções bacterianas.⁴⁶

3.3.2 Alteração do local alvo

Existem diversas estruturas nas células bacterianas que são os alvos dos compostos antimicrobianos. As bactérias encontraram mecanismos capazes de modificar vários desses alvos como forma de desenvolver resistência a esses fármacos.^{38; 47}

Staphylococcus aureus adquiriu mecanismos que permitiram modificar estruturalmente as PBPs, tornando-se resistente à meticilina.²⁸ As PBPs são transpeptidases envolvidas na construção do peptidoglicano, que conferem resistência e estabilidade à parede celular.⁴⁷ Os antibióticos β -lactâmicos têm a capacidade de interromper a síntese da parede celular através da inibição das PBPs.²⁸ No entanto, algumas estirpes de *S. aureus* são portadoras de um gene, *mecA*, que codifica a enzima PBP2a com baixa afinidade para os antibióticos β -lactâmicos.^{38; 48}

3.3.3 Alteração da permeabilidade

Os canais de porina presentes na membrana externa das bactérias de Gram-negativo permitem a entrada de moléculas de baixo peso molecular, como compostos antimicrobianos, para o citoplasma das células bacterianas.³⁹ Grande parte dos antibióticos têm alvos intracelulares, contudo inúmeras bactérias evoluíram no sentido de limitar a penetração celular destes fármacos, diminuindo a permeabilidade da membrana celular.⁴⁹ Os carbapenemos, fluoroquinolonas, tetraciclina, aminoglicosídeos, cloranfenicol e trimetoprim são os antibióticos mais propensos a resistir a mecanismos mediados por diminuição da permeabilidade da célula bacteriana.⁵⁰

3.3.4 Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de transporte, localizadas na membrana da parede celular, usadas para transportar nutrientes.⁴⁹ No entanto, também têm capacidade de transportar compostos nocivos do interior da célula bacteriana para o exterior.⁵¹ Algumas bombas de efluxo têm uma especificidade reduzida para os substratos, contudo muitas delas podem transportar uma ampla variedade de substratos com estruturas diferentes, as quais são designadas de bombas de efluxo de resistência a múltiplos fármacos.⁵² Encontram-se

classificadas em cinco famílias: superfamílias “Adenosine triphosphate - Binding Cassette”, “Major Facilitator Superfamily” e “Multidrug and Toxin Extrusion”; e as famílias “Resistance Nodulation Division” e “Small Multidrug Resistance”.²⁸ As bombas de efluxo podem ser codificadas por genes presentes no cromossoma, ou integrados em elementos genéticos móveis.⁵³

4. Fatores antropogénicos no desenvolvimento de resistência microbiana

O crescimento da população mundial, a capacidade adaptativa das bactérias às adversidades ambientais e o uso excessivo de antimicrobianos nas medicina humana e veterinária, incluindo o ambiente de produção animal são fatores que contribuem para aumentar a crise da RAM.²⁶

4.1 Utilização de antimicrobianos na medicina humana

A prescrição incorreta e excessiva de antimicrobianos tem vindo a contribuir para o aumento da disseminação de bactérias RAM.⁵⁴ O incumprimento da terapêutica e a automedicação estão, frequentemente, associados à utilização inadequada destes fármacos. A automedicação, na grande maioria das vezes, compreende dosagens desnecessárias, inadequadas e inoportunas, o que cria um ambiente propício para que as bactérias se adaptem em vez de serem eliminadas. Nos países em desenvolvimento, os antibióticos podem ser adquiridos sem prescrição médica, contrariamente ao que acontece nos países desenvolvidos.⁵⁵ Nos primeiros, a produção e a venda destes fármacos não é totalmente regulamentada, resultando na produção de produtos farmacêuticos com elevada variabilidade e na elevada disponibilidade ao público a preços reduzidos.²⁶ Nestes países verifica-se a prescrição excessiva de antibacterianos, mesmo quando não há indícios da sua necessidade, o que é um fator considerável no uso inadequado e excessivo destes fármacos.⁵⁵ Limitações em aceder a um diagnóstico rápido e preciso na identificação do agente etiológico causador de infeção e ao seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos promovem o uso empírico destes fármacos. Muitas vezes, o diagnóstico exato requer vários testes laboratoriais, que podem levar vários dias e, por vezes, não é possível esperar tanto tempo até se iniciar a antibioterapia, especialmente se o doente se encontrar em risco de vida. Nestas situações, normalmente, são administrados simultaneamente antimicrobianos de famílias diferentes. De facto, esta administração é feita em condições controladas, mas o acesso a testes rápidos e precisos poderia evitar esta prática.²⁶ O uso intensivo e prolongado de antimicrobianos em ambiente hospitalar é o principal motivo para o surgimento e disseminação de infeções nosocomiais por bactérias MDR.⁵⁵

4.2 Utilização de antimicrobianos na medicina veterinária

Uma grande parte do uso de antibacterianos acontece fora do âmbito da medicina humana,⁵⁵ o que contribuiu no passado para uma elevada pressão seletiva e aparecimento de estirpes bacterianas MDR com capacidade de serem transmitidas aos humanos.⁵⁶ Essa transmissão pode ocorrer através da cadeia alimentar, podendo resultar em infeções graves. Além disso, existem evidências de que genes envolvidos na RAM, que são ou foram usados em animais, foram identificados não só nestes, mas também na microbiota intestinal de humanos. Neste sentido, nos últimos anos têm surgido grandes preocupações em relação ao uso destes compostos no ambiente de produção animal e a sua associação com o surgimento de RAM.⁷

A administração de agentes antibacterianos em ambiente de produção animal tem várias finalidades, tais como: uso terapêutico para tratar infeções bacterianas, promotores de crescimento (proibido na UE desde 2006¹⁶), uso profilático quando são utilizados como medida preventiva e metafilático quando a sua administração se destina a um grupo de animais que se considera estarem em risco de contrair a doença.⁵⁷

Com o objetivo de regular de forma mais rigorosa a utilização dos antimicrobianos foi adotado, recentemente a partir de 28 de janeiro de 2022 o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 dezembro de 2018, que aborda uma diversidade de temáticas importantes, nomeadamente a harmonização de regras e procedimentos entre os Estados-Membros da UE sobre o controlo da utilização destes compostos em medicina veterinária, deixando assim de ser permitida a utilização de antibacterianos críticos para a saúde humana em medicina veterinária, ou no caso de serem imprescindíveis só poderão ser utilizados mediante justificação devidamente documentada.⁵⁸

4.2.1 Uso terapêutico

Em algum momento da sua vida, os animais necessitam de terapêutica antibacteriana.⁵⁹ Estes compostos desempenham um papel fundamental no combate a infeções em várias espécies de animais. Contudo, o seu uso está relacionado com o aparecimento de bactérias resistentes a estes fármacos e com a presença de resíduos destes compostos nos alimentos de origem animal.⁷

Porque as medicinas humana e a veterinária partilham, em grande parte, o portfólio de antibacterianos disponível para o tratamento deste tipo de infeções é importante acautelar o

seu correto uso na veterinária, de forma a preservar a sua eficácia e minimizar a toxicidade e seleção de bactérias resistentes.⁷

A administração de antibacterianos a animais exige requisitos que devem ser cumpridos, de forma a garantir o seu uso racional. Devem utilizar-se produtos farmacêuticos de qualidade, evitar o seu uso preventivo regular, assim como o uso daqueles que são criticamente importantes e de prioridade elevada para a medicina humana. Apenas devem ser utilizados com base num diagnóstico preciso de identificação do agente etiológico e da sua suscetibilidade a estes compostos.⁶⁰ A seleção do antibacteriano mais adequado deve também ter em consideração a farmacodinâmica, a farmacocinética, a toxicidade, a distribuição tecidual, a idade, o estado imunológico do animal, o custo do medicamento e a espécie.⁶¹ Por último, deve promover-se a individualização do tratamento com dose e duração corretas, evitando os tratamentos em grupo através do alimento.⁶⁰ Isto porque, geralmente, os animais são tratados coletivamente através da adição de antibacterianos em alimentos ou água, tornando difícil o controlo da dose administrada a cada animal individualmente. Esta prática aumenta o risco de exposição das bactérias a doses subinibitórias deste compostos, o que promove a seleção das que são portadoras de RAM.¹⁴

4.2.2 Uso não terapêutico

4.2.2.1 Promotores de crescimento

Apesar de a principal utilização dos antibacterianos ser destinada à terapêutica, estes também foram utilizados, durante aproximadamente sete décadas, como promotores de crescimento animal.¹⁴ O seu uso consistia na adição de baixas doses de antibióticos ao alimento, ou na água durante longos períodos de tempo.⁵⁷ Vários antibacterianos com importância clínica para a saúde humana foram, erradamente, usados como promotores de crescimento e, desta forma, contribuíram para a situação atual.¹⁵

Apenas em 2006, o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento foi proibido na UE, embora a adição de ionóforos à ração continue a ser permitida.¹⁶ Os ionóforos são uma classe de antimicrobianos frequentemente adicionados ao alimento de animais.⁶² Entre os mais utilizados referem-se a monensina, salinomicina e narasina.⁶³ O seu uso é especialmente importante em aves na prevenção da coccidiose.^{63; 64} No entanto, também são usados como promotores de crescimento devido ao efeito modulador na microbiota intestinal em aves e ruminantes, como bovinos e ovinos.⁶³ Os ionóforos não constam da lista de antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana (OMS, 2019), pelo que a sua

adição na ração animal é permitida.¹⁵ Também o zinco e o cobre, oligoelementos essenciais a todos os organismos, são adicionados às rações dos animais não só pelo seu contributo nutricional, mas também porque em concentrações mais elevadas, apresentam atividade antimicrobiana, o que permite controlar infeções bacterianas nos animais, e, deste modo, promover o seu crescimento. No entanto, tem sido reportado na literatura científica que estes metais também contribuem para a co-seleção de bactérias resistentes.⁶⁵

4.2.2.2 Uso profilático

Quando ainda não existem sinais clínicos usam-se agentes antimicrobianos preventivamente, devido ao risco de infeção. Este processo, designado como profilaxia, compreende a administração de antimicrobianos no alimento, ou água do animal podendo variar entre doses subterapêuticas e doses terapêuticas totais.⁵⁷ De acordo com o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 dezembro de 2018, a administração profilática apenas pode ser feita, a um animal ou a um número limitado de animais, quando o risco de infeção é muito elevado e a probabilidade de existirem danos graves nos animais também é elevada.⁵⁸

4.2.2.3 Uso metafilático

Verifica-se quando o antimicrobiano é administrado a todo um grupo de animais, que partilham o mesmo espaço, mesmo quando apenas alguns animais apresentam sinais de infeção, evitando que a infeção atinja todos os animais da exploração.⁵⁷ Tendo em consideração o Regulamento supracitado, os agentes antimicrobianos apenas podem ser administrados para fins de metafilaxia quando não existam alternativas disponíveis adequadas e o risco de disseminação da infeção seja elevado.⁵⁸

4.3 Uso de antimicrobianos em aquacultura

Na última década, a aquacultura, através da produção de peixes e marisco teve um crescimento acentuado e tornou-se uma importante fonte de alimento.²⁸ A aquacultura em grande escala pode ser *stressante* para estes animais, comprometendo o sistema imunitário e tornando-os mais vulneráveis ao aparecimento de infeções. Esta justificação foi frequentemente usada para sustentar o uso generalizado e profilático dos antibacterianos.¹⁴

O uso adequado dos antimicrobianos em aquacultura tem um papel fundamental na Segurança Alimentar visto que as más práticas podem conduzir ao desenvolvimento e

disseminação de bactérias RAM, à disseminação de genes de RAM e à presença de resíduos de antimicrobianos nestes produtos alimentares.⁷

Estes compostos são incorporados em alimentos (alimentos medicamentosos),⁷ o que tem como consequência o facto de não serem consumidos na totalidade pelos animais. Além disso, condições sanitárias precárias também favorecem o surgimento de bactérias patogénicas, enquanto que uma elevada densidade de animais propicia a disseminação destes microrganismos.¹⁴ Tanto na UE como nos Estados Unidos da América, os antibacterianos apenas podem ser utilizados com objetivo terapêutico, não podendo ser usados profilaticamente nem como promotores de crescimento.⁷

Reduzir o número de animais que compartilham o mesmo espaço, melhorar as condições sanitárias e o isolar os animais infetados são medidas eficazes para reduzir o risco de transmissão de infeções e a necessidade de recorrer à utilização destes compostos.¹⁴

4.4 Uso doméstico de antimicrobianos

A RAM está intimamente relacionada com o uso excessivo de antimicrobianos. Contudo, os produtos de higiene pessoal utilizados diariamente contêm biocidas, que também contribuem fortemente para o surgimento e/ou manutenção de bactérias com tolerância a estes compostos, uma vez que são libertados no meio ambiente, permanecendo em concentrações subinibitórias e afetando os ecossistemas microbianos.⁶⁶

De acordo com o Regulamento (UE) N.º 528/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de maio de 2012, os biocidas desempenham um papel importante no controlo de microrganismos, que têm efeitos prejudiciais à saúde humana ou animal, bem como na prevenção de danos nos materiais naturais ou manufacturados. No entanto, devido às suas propriedades intrínsecas e aos padrões de utilização associados, nem todos os biocidas podem ser comercializados, se não tiverem sido previamente aprovados devido ao seu potencial risco para a saúde humana, animal e ambiental.⁶⁷ Neste sentido, os consumidores apenas devem optar por produtos homologados e utilizá-los de forma correta e segura.⁶⁸

A exposição a antimicrobianos (antibióticos e biocidas) promove o desenvolvimento e a disseminação de bactérias resistentes/tolerantes a estes compostos, isto deve-se ao facto de genes que conferem tolerância aos biocidas partilharem os mesmos elementos genéticos que albergam genes de resistência aos antibióticos.⁶⁶

Também é defendido que a procura de elevados níveis de assepsia tem contribuído para a propagação de doenças. Este contrassenso está relacionado com o uso de produtos de higiene pessoal (sabonetes, champôs, pastas dentífricas, entre outros), ou de aditivos alimentares para controlar a carga microbiana e garantir que estes não se deterioram rapidamente. No entanto, o uso excessivo destas substâncias tem culminado na contaminação do meio ambiente, levando à seleção de bactérias resistentes. Além disso, também é preocupante o facto de serem ingeridos e interagirem com as comunidades bacterianas das membranas mucosas dos humanos.⁶⁶ Entre os biocidas mais comuns encontram-se os parabenos, triclocarbano e triclosano. Os parabenos são conservantes adicionados a uma ampla gama de produtos e têm como objetivo aumentar a estabilidade destes. O triclosano e o triclocarbano são biocidas fenólicos de largo espetro, que têm atividade contra diversos microrganismos, nomeadamente bactérias e fungos.⁶⁹ O seu impacto na regulação hormonal e na RAM levou a que a *Food and Drug Administration* e a Comissão Europeia proibissem o uso destes compostos em alguns produtos (v.g. sabonetes antibacterianos).⁶⁶ Foi descrito que bactérias oportunistas quando expostas a elevadas concentrações de triclosano apresentavam mutações no gene da redutase da proteína transportadora de enoil-acil, induzindo a geração de espécies reativas de oxigénio e promovendo o aumento da frequência conjugativa de plasmídeos portadores de vários genes de resistência entre diferentes géneros bacterianos.⁷⁰

5. Disseminação da resistência microbiana através de alimentos

Os modos de propagação de bactérias portadoras de genes de RAM entre os alimentos e os humanos são diversos.⁷ A transmissão pode ocorrer através da ingestão de alimentos contaminados, contacto direto com animais e/ou da contaminação ambiental com resíduos fecais (Figura 5).^{7; 60}

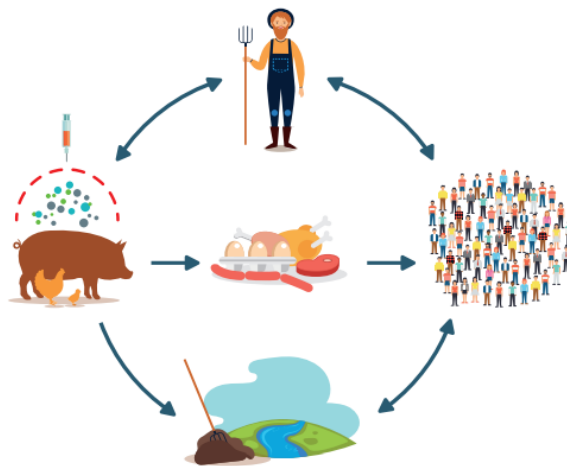


Figura 5 - Disseminação da resistência microbiana através de alimentos.⁶⁰

5.1 Alimentos

O contacto e/ou consumo de alimentos é a via com mais impacto associada à transmissão de bactérias portadoras de genes de RAM, nomeadamente se a exigência associada às práticas de Higiene Alimentar não for alcançada em toda a cadeia alimentar.²⁴

O consumo de alimentos crus (v.g. frutas e vegetais), leite não pasteurizado, alimentos deficientemente cozinhados, ou manipulação incorreta dos mesmos constituem um fator de risco à ingestão de bactérias portadoras de genes de RAM.⁴¹

5.2 Contacto direto com animais

Trabalhadores de explorações de ambiente de produção animal, veterinários e pessoas que mantêm um contacto próximo com animais infetados têm maior probabilidade de serem infetados com bactérias RAM.⁷¹ Vários estudos têm demonstrado a transmissão de bactérias RAM a indivíduos que mantêm um contacto direto com animais.^{72; 73}

5.3 Contaminação ambiental

Nos últimos anos, o papel do ambiente na disseminação da RAM tem sido amplamente reconhecido.⁵⁵ O abastecimento de água e os solos representam vias de transmissão de bactérias RAM.¹⁴ O solo é reconhecido como sendo um reservatório de genes de resistência, uma vez que a maioria dos antibacterianos têm a sua origem em microrganismos presentes no solo, os quais são intrinsecamente resistentes aos compostos que produzem. Também a contaminação da água por microrganismos de origem fecal e fertilizantes pode conduzir à disseminação de bactérias resistentes.⁵⁵

Fatores comportamentais como a rejeição de sobras de antibacterianos⁵⁵ e o facto destes nem sempre serem totalmente metabolizados, pode resultar na sua excreção para o ambiente.^{14; 55} Resíduos provenientes de humanos e de animais podem ser usados como fertilizantes, propiciando a disseminação de bactérias e de genes de RAM. A lenta taxa de neutralização de alguns antibacterianos e o uso de águas residuais tratadas e não tratadas como fertilizantes contribuem para a bioacumulação destes compostos em concentrações capazes de criar pressão seletiva, levando à disseminação de bactérias portadoras de RAM. Apesar de os tratamentos realizados nas estações de tratamento de águas residuais reduzirem consideravelmente a presença de bactérias na água potável, não são eficazes na eliminação de estirpes bacterianas RAM. Alguns mecanismos de resistência podem permitir que os microrganismos consigam sobreviver aos tratamentos da água, como a cloração. Neste

sentido, é importante assegurar o fornecimento de água potável com qualidade e implementar sistemas de esgotos eficazes para combater a disseminação da RAM. Águas costeiras contaminadas são outra fonte de exposição, seja diretamente através de atividades recreativas, ou indiretamente devido ao consumo de moluscos contaminados. Adicionalmente, os resíduos de indústrias farmacêuticas também podem representar outra fonte de contaminação.¹⁴

6. Presença de bactérias portadoras de genes de resistência aos antimicrobianos em alimentos

O crescimento da população humana tem pressionado a indústria alimentar, tornando cada vez mais difícil garantir o acesso a alimentos seguros, nutritivos e saudáveis.⁷⁴ Alimentos contaminados, como consequência de falhas na Higiene e Segurança Alimentar ao longo da cadeia alimentar, podem servir de vetor para a transferência de RAM aos consumidores.¹⁴

Apesar de o uso de antimicrobianos na agricultura e na medicina veterinária apresentar benefícios também tem levado a preocupações sobre a presença de resíduos destes fármacos em vários alimentos, tais como carne, ovos, leite, entre outros.⁷⁵ Também a transmissão de bactérias que transportam genes de RAM tem sido motivo de alerta, colocando em causa o conceito de Uma Só Saúde. Os genes de RAM mais frequentemente detetados em alimentos e produtos alimentares são os que conferem resistência às tetraciclinas (*tet*), β-lactâmicos (*bla*_{CTX-M} e *bla*_{TEM}), incluindo a carbapenemos (*bla*_{OXA} e *bla*_{NDM}) e à meticilina (*mecA*), entre outros.⁷⁴

Em dezembro de 2017 foram notificados vários casos de *Salmonella* Agona em lactentes, que tinham consumido várias marcas de leites de fórmula produzidas numa fábrica em França. De acordo com o *Institute Pasteur*, a estirpe envolvida neste surto era atípica pois não produzia sulfeto de hidrogénio nem gás após dezoito horas de incubação em meio Kligler-Hajna.⁷⁶ Mais recentemente, em 2022, o Reino Unido reportou um surto provocado por *Salmonella* Typhimurium em amostras de chocolates contaminadas. A bactéria envolvida apesar de apresentar suscetibilidade à azitromicina, ciprofloxacina, meropenem e cefalosporinas apresentava genes de resistência a penicilinas (*bla*_{TEM-1}), aminoglicosídeos (*strA-strB*, *aac(6')-Ia*, *aac(3)-IId*, *aph(6)-Id*, *aadA-2*, *aadA-8b*, *aadA-12*, *aadA-15* e *aadA-17*), fenicóis (*cmlA1* e *floR*), sulfonamidas (*sul2* e algumas estirpes possuem também o gene *sul3*), trimetoprim (*dfrA12*) e tetraciclinas (*tet(A)* e *tet(M)*).⁷⁷

Vários estudos reportaram a presença de bactérias portadoras de genes de resistência a diferentes classes de antimicrobianos em amostras alimentares (Tabela I).^{74; 76; 77; 78;79; 80; 81; 82;}

83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93

Tabela I - Ocorrência de bactérias portadoras de genes de RAM em amostras alimentares de diferentes origens geográficas.

País	Bactérias	Genes	Amostras	Ano de publicação	Autores
Alemanha	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{CMY-2}</i>	Bezerro Suíno	2023	EFSA e ECDC
Bélgica	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>gyr(A)</i> <i>tet(O)</i>	Frango	2018	Elhadidy M, Miller WG, Arguello H, Álvarez-Ordóñez A, Duarte A, Dierick K, Botteldoorn N.
China	<i>Salmonella Typhimurium</i>	<i>bla_{NDM-5}</i>	Carne de suíno	2020	Gao Y, Wen J, Wang S, Xu X, Zhan Z, Chen Z, Bai J, Qu X, Zhang H, Zhang J, Liao M.
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Vaca leiteira	2017	He T, Wang Y, Sun L, Pang M, Zhang L, Wang R.
	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>		Galinha	2018	Xiang R, Zhang A, Ye X, Kang Z, Lei C, Wang H.
	<i>Lactobacillus</i>	<i>van(E)</i> <i>van(X)</i> <i>gyr(A)</i> <i>tet(M)</i>	Leite fermentado	2017	Guo H, Pan L, Li L, Lu J, Kwok L, Menghe B, Zhang H, Zhang W.
Espanha	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{OXA-48}</i>	Suíno	2023	EFSA e ECDC
Finlândia	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{CMY-2}</i>	Suíno		
Grécia	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>van(A)</i> <i>van(B2)</i> <i>van(B3)</i>	Carne de bovino Carne de frango Carne de suíno Ovos	2015	Gousia P, Economou V, Bozidis P, Papadopoulou C.
Hungria	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{NDM-5}</i>	Suíno Carne de bovino	2023	EFSA e ECDC
Irão	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	<i>AadE1</i> <i>bla_{OXA-61}</i> <i>tet(O)</i> <i>cmeB</i>	Carne de aves	2022	Hadiyan M, Momtaz H, Shakerian A.
Itália	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{OXA-181}</i>	Bovino Suíno	2023	EFSA e ECDC
		<i>bla_{OXA-48}</i>	Suíno		
		<i>bla_{NDM-5}</i>	Bovino		
		<i>bla_{CMY-113}</i>	Suíno		
		<i>bla_{DHA-1}</i>	Bovino Suíno Carne de suíno		
	<i>bla_{CMY-2}</i>	Bovino Suíno Carne de bovino Carne de suíno			
-	-	<i>erm(B)</i> <i>qnrS</i> <i>tet(A)</i> <i>mcr-1</i>	Suíno	2019	Petrin S, Patuzzi I, Di Cesare A, Tiengo A, Sette G, Biancotto G, Corno G, Drigo M, Losasso C, Cibin V.

	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>mcr-1</i> <i>mcr-3</i> <i>mcr-4</i>	Bovino Frango Peru Suíno	2018	Alba P, Leekitcharoenphon P, Franco A, Feltrin F, Ianzano A, Caprioli A, Stravino F, Hendriksen RS, Bortolaia V, Battisti A.
Paquistão	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>tet</i> <i>bla_{CTX-M}</i> <i>bla_{TEM}</i> <i>bla_{NDM-1}</i> <i>bla_{OXA-23}</i> <i>bla_{OXA-24}</i> <i>bla_{OXA-51}</i> <i>mecA</i>	Carne de bovino Leite não pasteurizado	2023	Qamar MU, Aatika, Chughtai MI, Ejaz H, Mazhari BBZ, Maqbool U, Alanazi A, Alruwaili Y, Junaid K.
Portugal	<i>Enterococcus</i> spp.	^{a)} <i>trcB</i> ^{a)} <i>cueO</i> <i>erm(B)</i> <i>tet</i>	Carne de aves Músculo/viscera de truta arco- íris Saladas prontas a comer	2014	Silveira E, Freitas AR, Antunes P, Barros M, Campos J, Coque TM, Peixe L, Novais C.
		^{a)} <i>trcB</i> ^{a)} <i>cueO</i> <i>tet(M)</i> <i>erm(B)</i> <i>aac(6')-Ie-aph(2'')-la</i>	Trutas (em aquacultura e já comercializadas)	2018	Novais C, Campos J, Freitas AR, Barros M, Silveira E, Coque TM, Antunes P, Peixe L.
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	^{a)} <i>pco</i> ^{a)} <i>sil</i> <i>arnABDFT</i> <i>phoQ</i> <i>pmrACD</i> <i>mgrB</i>	Frango	2023	Mourão J, Ribeiro- Almeida M, Novais C, Magalhães M, Rebelo A, Ribeiro S, Peixe L, Novais Â, Antunes P.
	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{CTX-M-1}</i> <i>bla_{CTX-M-32}</i> <i>mcr-1</i> <i>mcr-4</i>	Suíno	2022	Lima T, Fernandes L, Matias M, Mateus A, Silveira E, Domingues S, Pomba C, Da Silva GJ.
	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>mcr-1</i>	Carne de frango	2021	Ribeiro S, Mourão J, Novais Â, Campos J, Peixe L, Antunes P.
República Checa	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla_{NDM-5}</i>	Suíno	2023	EFSA e ECDC
		<i>bla_{CMY-2}</i>	Suíno Carne de bovino Carne de suíno		
Tunísia	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>optrA</i>	Carne de frango	2020	Elghaieb H, Tedim AP, Abbassi MS, Novais C, Duarte B, Hassen A, Peixe L, Freitas AR.
Espanha França Grécia	<i>Salmonella</i> Agona	-	Leite de fórmula	2018	ECDC
Reino Unido e 9 países da União Europeia/Espaço Económico Europeu	<i>Salmonella</i> Typhimurium	<i>bla_{TEM-1}</i> <i>strA-strB</i> <i>aac(6')-Ia</i> <i>aac(3)-IIId</i> <i>aph(6)-Id</i> <i>aadA-2</i> <i>aadA-8b</i> <i>aadA-12</i> <i>aadA-15</i> <i>aadA-17</i> <i>cmlA1</i> <i>floR</i> <i>sul(2)</i> <i>sul(3)</i> <i>dfrA12</i> <i>tet(A)</i> <i>tet(M)</i>	Chocolate	2022	

4 Estados Membros da União Europeia	-	<i>bla_{CTX-M-1}</i>	Bovino Suíno Carne de bovino Carne de suíno	2023	EFSA e ECDC
		<i>bla_{CTX-M-15}</i>			

Legenda: ^{a)} Genes de tolerância ao cobre.

A Tabela I inclui dados de vários países (desenvolvidos e em desenvolvimento) e várias amostras alimentares (origem animal e não animal). Após análise dos dados da Tabela I, verifica-se que em ambos os países desenvolvidos e em desenvolvimento são reportados casos de alimentos contaminados com bactérias portadoras de genes de RAM. Tal realça a necessidade de existir uma atuação global e coordenada para mitigar a disseminação da RAM através da cadeia alimentar, pois apesar de os países desenvolvidos possuírem sistemas de vigilância e monitorização mais complexos e avançados também existem casos reportados de alimentos contaminados com bactérias RAM. Pode ainda constatar-se que as bactérias tanto se encontram presentes nos animais produtores de alimento (bovinos, suínos, aves, entre outros), sendo que nestes casos a contaminação ocorre durante a produção animal, como nos alimentos propriamente ditos (carne, leite, entre outros). Nestes casos a contaminação pode ocorrer durante a produção, processamento, armazenamento, transporte, e/ou preparação. Além disso, os dados mostram que a contaminação não se limita a alimentos de origem animal ou derivados (v.g. chocolate, leite de formula) mas também inclui saladas.

Verificou-se ainda que vários alimentos se encontravam contaminados com bactérias portadoras de genes conferentes de resistência a antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana (OMS, 2019)¹⁵: cefalosporinas (*bla_{CMY-2}*, *bla_{CMY-113}*, *bla_{DHA-1}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{CTX-M-32}*, *bla_{TEM}*, *bla_{NDM-5}* e *bla_{OXA-61}*), glicopéptidos (vancomicina) (*van(A)*, *van(B2)*, *van(B3)* *van(E)* e *van(X)*), quinolonas (fluoroquinolonas) (*gyr(A)* e *qnrS*), polimixinas (colistina) (*mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-4*, *arnABDFT*, *phoQ*, *pmrACD* e *mgrB*), macrólidos (eritromicina) (*erm(B)*), carbapenemos (*bla_{NDM-1}*, *bla_{NDM-5}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-51}* e *bla_{OXA-181}*), aminoglicosídeos (*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, *strA-strB*, *aac(6')-Ia*, *aac(3)-IId*, *aph(6)-Id*, *aadA-2*, *aadA-8b*, *aadA-12*, *aadA-15*, *aadA-17* e *AadE1*), oxazolidinonas (linezolida) (*optrA*), penicilinas (*bla_{TEM}*, *bla_{CMY-2}*, *bla_{CMY-113}*, *bla_{OXA-61}* e *mecA*), tetraciclina (*tet(A)*, *tet(M)* e *tet(O)*), lincosamidas (*erm(B)*), anfenicóis (*cmiA1* e *floR*), sulfonamidas (*sul(2)* e *sul(3)*) e inibidores da dihidrofolato redutase (trimetoprim) (*dfrA12*). É de notar que existem outros genes envolvidos na resistência a estes antimicrobianos. Além disso, é possível constatar que várias bactérias apresentavam resistência a mais do que um composto antimicrobiano e que algumas delas apresentavam, simultaneamente, genes de tolerância ao cobre.

Adicionalmente, também se observa que algumas das bactérias reportadas constam na lista de estirpes prioritárias para o desenvolvimento urgente de novos compostos antimicrobianos (OMS, 2017), nomeadamente *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenemos e cefalosporinas de 3ª geração, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina e *Campylobacter spp.* resistente às fluoroquinolonas.⁹⁴

Efetivamente, os dados da Tabela I sugerem que os alimentos representam uma importante via de disseminação de bactérias e genes de RAM e evidenciam a importância em vigiar e monitorizar a presença de bactérias portadoras de genes de RAM e a sua disseminação através da cadeia alimentar a nível mundial.

7. Consequências da resistência aos antimicrobianos

Infeções causadas por bactérias portadoras de genes de RAM podem causar infeções de elevada gravidade, o que prolongará o tempo de internamento hospitalar sem esquecer que a antibioterapia pode demonstrar ineficácia e, conseqüentemente, os custos económicos também serão mais elevados.⁵⁵

7.1 Impactos na saúde humana

Bactérias portadoras de genes de RAM podem ter repercussões significativas na saúde humana, nomeadamente pelo surgimento de infeções de elevada gravidade onde as alternativas terapêuticas disponíveis são ineficazes. De notar que existe um risco aumentado para os doentes imunocomprometidos, assim como outros grupos de risco (v.g. idosos, crianças e gestantes), o que se pode traduzir num aumento das taxas de mortalidade.⁷

7.2 Custos económicos

A resistência microbiana veio aumentar os custos financeiros para os hospitais, sistemas de saúde e para a sociedade,⁹⁵ em virtude, de na grande maioria dos casos, exigir a utilização de antibacterianos mais dispendiosos, pois quando o tratamento inicial não é eficaz é necessário recorrer a fármacos de segunda ou terceira linha, que geralmente representam um maior investimento. Além disso, a necessidade de recorrer a equipamentos especializados (v.g. bomba de infusão, equipamento de ventilação mecânica, equipamento de proteção individual, entre outros), maior permanência hospitalar e procedimentos de isolamento têm impactos nos custos associados à terapêutica.⁵⁵

Assim, se não forem tomadas medidas eficazes para prevenir a disseminação da resistência microbiana, os custos económicos continuarão a aumentar.⁹⁶

8. Prevenção e controlo da resistência aos antimicrobianos no sistema alimentar

A disseminação de bactérias portadoras de RAM na cadeia alimentar não afeta apenas os agricultores, mas também trabalhadores de explorações de produção animal, manipuladores de alimentos e médicos veterinários,²⁴ refletindo-se negativamente na economia e saúde mundial.²⁴ Se não forem tomadas medidas à escala global, o mundo caminhará para uma era pós-antibiótica, onde infeções comuns representarão elevadas taxas de mortalidade. Tendo em conta a abordagem de Uma Só Saúde, em 2015, a Assembleia Mundial da Saúde elaborou um plano de ação global de combate à RAM,⁹⁷ o qual foi reforçado pela Declaração das Nações Unidas (2016) e adotado pela UE, *World Animal Health Organisation* e *Food and Agriculture Organization (FAO)*,⁹⁸ onde foram identificados cinco objetivos os quais foram reforçados pela FAO no Plano para 2021-2025.⁹⁹

i. Aumentar o conhecimento e envolvimento do público-alvo: um maior conhecimento sobre os riscos e consequências inerentes à RAM, bem como dos benefícios da escolha de novas práticas. Estas ações permitirão fomentar mudanças no paradigma atual.

ii. Fortalecimento da vigilância e pesquisa: a recolha de dados (v.g. patogéneos resistentes, distribuição e prevalência) são importantes para elaborar intervenções apropriadas e monitorizar a sua eficácia de forma a retardar e evitar o surgimento e a disseminação da RAM.

iii. Boas práticas agrícolas e veterinárias: as boas práticas de produção ajudam a evitar as doenças infecciosas e tornam a produção agrícola e a aquacultura mais eficientes, portanto atuam duplamente, tanto na redução da RAM como no aumento da produção agrícola. A redução da incidência de infeções, melhores práticas de higiene e saneamento e o acesso a vacinas assumem um papel preponderante na redução do uso de antimicrobianos.

iv. Promoção do uso responsável de antimicrobianos: é essencial encorajar o uso racional dos antimicrobianos, administrando-os apenas quando necessário e de acordo com as recomendações do médico veterinário.

v. Fortalecer a governança e alocar recursos de forma sustentável: o fortalecimento de políticas e estruturas regulatórias são oportunidades para acelerar a contenção da RAM. Além

disso, também é fundamental o financiamento de atividades de investigação e desenvolvimento de novas opções terapêuticas e de diagnóstico.

Os cinco objetivos acima referidos pretendem contribuir para que sejam atingidas metas de combate à RAM e promover o uso responsável de antimicrobianos na agricultura e na produção de alimentos. A primeira consiste em reduzir a prevalência da RAM e retardar o surgimento e disseminação em toda a cadeia alimentar e em todos os setores de alimentação e agricultura. A segunda prende-se com a importância da preservação de antimicrobianos eficazes e seguros de forma a ser possível sustentar a produção de alimentos e a agricultura e preservar a saúde.⁹⁹

Também a recente publicação do *Codex Alimentarius* (2023) inclui a introdução de novas ferramentas para determinar os pontos de controlo críticos num sistema de análise de perigos e pontos de controlo críticos dos alimentos com o objetivo de diminuir o risco de infeções alimentares. Este sistema, que identifica perigos e medidas, é constituído por sete princípios que podem ser considerados em toda a cadeia alimentar, desde a produção até ao consumo dos alimentos, contribuindo para aumentar o compromisso e a confiança na Segurança Alimentar. O principal objetivo é enfatizar o controlo nos pontos de controlo críticos, especificando limites críticos nas medidas de controlo, ações corretivas quando estes não são atingidos e obter registos que serão revistos antes da libertação do produto alimentar.¹⁰⁰

Tendo em conta uma perspetiva mais holística, o *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, previamente designado de *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, tem desempenhado um papel de grande relevância no controlo e monitorização do desenvolvimento da RAM na Europa. Trata-se de um sistema de vigilância da RAM cuja principal função é acompanhar e analisar a sua progressão, através da recolha de dados clínicos de suscetibilidade antimicrobiana.¹⁰¹

9. Conclusão

A descoberta dos antimicrobianos revolucionou a medicina pelo papel que desempenham no tratamento de infeções bacterianas. No entanto, a sua utilização abusiva e excessiva nas medicinas humana, veterinária e, particularmente, no ambiente de produção animal, tem contribuído para aumentar a RAM. O uso generalizado com finalidades não terapêuticas, principalmente, como promotores de crescimento animal, contribuiu exponencialmente para agravar esta problemática, uma vez que ambas as medicinas partilham, em grande parte, o portfólio de antimicrobianos disponível para tratar este tipo de infeções.

Este estudo mostra que a presença silenciosa de estirpes bacterianas portadoras de genes de resistência em alimentos representa uma importante via de transmissão de RAM aos consumidores, colocando em causa a eficácia dos antimicrobianos atualmente disponíveis. Através do recurso à consulta de evidências científicas é possível constatar que vários alimentos se encontravam contaminados com bactérias portadoras de genes conferentes de resistência a antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana. A presença de bactérias portadoras de co-resistência a mais do que um composto antimicrobiano, incluindo genes de tolerância ao cobre, também é observada. Além disso, os dados mostram que a contaminação pode ocorrer na produção dos alimentos, processamento, armazenamento, transporte e preparação.

Efetivamente, a presença de genes de RAM constitui um problema de Segurança Alimentar e de Saúde Pública com repercussões negativas na saúde humana a nível mundial, nomeadamente pelo surgimento de infeções graves onde as alternativas terapêuticas disponíveis são ineficazes e, conseqüentemente, conduzem a gastos económicos elevados associados à terapêutica.

Tendo por base o conceito de Uma Só Saúde e de forma a evitar o aparecimento de uma era pós-antibiótica, devem ser realizados esforços mundiais, não só a nível da indústria alimentar, mas também entre os governos, profissionais de saúde e consumidores, para proteger as saúdes humana, animal e ambiental. A adoção de medidas preventivas, como as mencionadas no Plano da FAO para 2021-2025, a implementação de sistemas de análise de perigos e pontos de controlo críticos e a preservação e desenvolvimento dos programas de controlo da RAM têm um papel preponderante no combate à resistência. Numa perspetiva global, o uso racional e consciente de compostos antimicrobianos em ambas as medicinas humana e veterinária, prevenção de infeções e maior investimento em investigação e desenvolvimento de novos fármacos e meios de diagnóstico representam as principais estratégias para preservar os compostos atualmente disponíveis e combater a RAM.

Referências Bibliográficas

1. CORTÉS-SÁNCHEZ, Alejandro De Jesús *et al.* - Plesiomonas: A Review on Food Safety, Fish-Borne Diseases, and Tilapia. **Scientific World Journal**. ISSN 1537744X. 2021(1):1–10 (2021). doi: 10.1155/2021/3119958.
2. GIZAW, Zemichael - Public health risks related to food safety issues in the food market: A systematic literature review. **Environmental Health and Preventive Medicine**. ISSN 13474715. 24(1):68 (2019). doi: 10.1186/s12199-019-0825-5.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Food Safety** [Consult. 7 abr. 2023]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/food-safety#tab=tab_1
4. YANG, Shih Chun *et al.* - Current pathogenic Escherichia coli foodborne outbreak cases and therapy development. **Archives of Microbiology**. ISSN 1432072X. 99(6):811–825 (2017). doi: 10.1007/s00203-017-1393-y.
5. MGQIBANDABA, Pretty Z. *et al.* - Evaluating food safety and hygiene knowledge and practices among foodservice staff of feeding scheme in the primary schools in Soweto, South Africa. **Journal of Food Safety**. ISSN 17454565. 40:3 (2020). doi: 10.1111/jfs.12792.
6. WU-WU, Jannette Wen Fang *et al.* - Antibiotic Resistance and Food Safety: Perspectives on New Technologies and Molecules for Microbial Control in the Food Industry. **Antibiotics**. ISSN 20796382. 12(3):550 (2023). doi: 10.3390/antibiotics12030550.
7. CAPITA, Rosa; ALONSO-CALLEJA, Carlos - Antibiotic-Resistant Bacteria: A Challenge for the Food Industry. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 10408398. 53:1 (2013) 11–48. doi: 10.1080/10408398.2010.519837.
8. ABUSHAHEEN, Manar Ali *et al.* - Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-Month**. ISSN 15578194. 66:6 (2020). doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971.
9. CUNHA, Bernardo Ribeiro DA; FONSECA, Luís P.; CALADO, Cecília R. C. - Antibiotic discovery: Where have we come from, where do we go? **Antibiotics**. ISSN 20796382. 8(2):45 (2019). doi: 10.3390/antibiotics8020045.
10. PRESCOTT, John F. - The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. **Veterinary Microbiology**. ISSN 18732542. 171:3–4 (2014) 273–278. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.035.

11. MARTINEZ, Jose L. - General principles of antibiotic resistance in bacteria. **Drug Discovery Today: Technologies**. ISSN 17406749. 11:33–39 (2014). doi: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Antimicrobial resistance: global report on surveillance** [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
13. SINGER, Andrew C.; KIRCHHELLE, Claas; ROBERTS, Adam P. - (Inter)nationalising the antibiotic research and development pipeline. **The Lancet Infectious Diseases**. ISSN 14744457. 20:2 (2020) e54–e62. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30552-3.
14. MEEK, Richard William; VYAS, Hrushi; PIDDOCK, Laura Jane Violet - Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? **PLoS Biology**. ISSN 15457885. 13(10):e1002266 (2015). doi: 10.1371/journal.pbio.1002266.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312266>
16. EUR-LEX - **Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition** [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32003R1831>
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. - **Annual business meeting and technical conference 2022: local-level policy recommendations: operationalizing a One Health approach: political statement of the WHO European Healthy Cities Network** [Consult. 3 ago. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366322>
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. - **A health perspective on the role of the environment in One Health** [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354574>
19. FEDERATION OF VETERINARIANS OF EUROPE. - **European Doctors and Veterinarians tackle antimicrobial resistance together**, atual. 2022. [Consult. 25 abr. 2023]. Disponível em: <https://fve.org/publications/european-doctors-and-veterinarians-tackle-antimicrobial-resistance-together/>

20. FUNG, Fred; WANG, Huei Shyong; MENON, Suresh - Food safety in the 21st century. **Biomedical Journal**. ISSN 23194170. 41(2):88–95 (2018). doi: 10.1016/j.bj.2018.03.003.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Food safety**, atual. 2022. [Consult. 24 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/199350>
23. HASHEMPOUR-BALTORK, Fataneh *et al.* - Drug resistance and the prevention strategies in food borne bacteria: An update review. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. ISSN 22517308. 9(3):335–347 (2019). doi: 10.15171/apb.2019.041.
24. FOUNOU, Luria Leslie; FOUNOU, Raspail Carrel; ESSACK, Sabiha Yusuf - Antibiotic resistance in the food chain: A developing country-perspective. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 7:1881 (2016). doi: 10.3389/fmicb.2016.01881.
25. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY AND EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. **EFSA Journal**. ISSN 18314732. 20(12):7666 (2022). doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666.
26. MICHAEL, Carolyn Anne; DOMINEY-HOWES, Dale; LABBATE, Maurizio - The antimicrobial resistance crisis: Causes, consequences, and management. **Frontiers in Public Health**. ISSN 22962565. 2:145 (2014). doi: 10.3389/fpubh.2014.00145.
27. KNAPP, Laura *et al.* - Development of a protocol for predicting bacterial resistance to microbicides. **Applied and Environmental Microbiology**. ISSN 10985336. 81:8 (2015) 2652–2659. doi: 10.1128/AEM.03843-14.
28. NADEEM, Syeda Fatima *et al.* - Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. **Critical Reviews in Microbiology**. ISSN 15497828. 46:5 (2020) 578–599. doi: 10.1080/1040841X.2020.1813687.
29. SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS. - **Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides** [Consult. 3 jul. 2023]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf

30. ALLCOCK, S. *et al.* - Antimicrobial resistance in human populations: Challenges and opportunities. **Global Health, Epidemiology and Genomics**. ISSN 20544200. 2:e4 (2017). doi: 10.1017/gheg.2017.4.
31. BOONYASIRI, Adhiratha *et al.* - Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. **Pathogens and Global Health**. ISSN 20477732. 108(5):235–245 (2014). doi: 10.1179/2047773214Y.0000000148.
32. BASAK, Silpi; SINGH, Priyanka; RAJURKAR, Monali - Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. **Journal of Pathogens**. ISSN 2090-3057. 2016:4065603 (2016). doi: 10.1155/2016/4065603.
33. ZHAO, Fei *et al.* - Antimicrobial susceptibility and genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* isolates in Beijing, China, from 2014 to 2016. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**. ISSN 20472994. 8:18 (2019). doi: 10.1186/s13756-019-0469-7.
34. LIMA, Lidia Moreira *et al.* - β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN 17683254. 208:112829 (2020). doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112829.
35. PALZKILL, Timothy - Metallo- β -lactamase structure and function. **Ann N Y Acad Sci**. ISSN 17496632. 1277:91–104 (2013). doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06796.x.
36. SARKAR, Paramita *et al.* - A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. **MedChemComm**. ISSN 20402511. 8(3):516–533 (2017). doi: 10.1039/c6md00585c.
37. WINTERSDORFF, Christian J. H. VON *et al.* - Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 7:173 (2016). doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
38. ABEBE, Engidaw; TEGEGNE, Betelihem; TIBEBU, Solomon - A Review on Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics. **European Journal of Applied Sciences**. ISSN 2079-2077. 8(5):301–310 (2016). doi: 10.5829/idosi.ejas.2016.8.5.1143.
39. ADMASSIE, Mesele - Current Review on Molecular and Phenotypic Mechanism of Bacterial Resistance to Antibiotic. **Science Journal of Clinical Medicine**. ISSN 2327-2724. 7:2 (2018) 13–19. doi: 10.11648/j.sjcm.20180702.11.

40. ROSSI, Franca *et al.* - Horizontal gene transfer among microorganisms in food: Current knowledge and future perspectives. **Food Microbiology**. ISSN 10959998. 42:232–243 (2014). doi: 10.1016/j.fm.2014.04.004.
41. VERRAES, Claire *et al.* - Antimicrobial resistance in the food chain: A review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 10(7):2643–2669 (2013). doi: 10.3390/ijerph10072643.
42. LERMINIAUX, Nicole A.; CAMERON, Andrew D. S. - Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. **Canadian Journal of Microbiology**. ISSN 14803275. 65(1):34–44 (2019). doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
43. FORSBERG, Kevin J. *et al.* - Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats. **Nature**. ISSN 14764687. 509:457–461 (2014). doi: 10.1038/nature13377.
44. WINTER, Macaulay *et al.* - Antimicrobial resistance acquisition via natural transformation: context is everything. **Current Opinion in Microbiology**. ISSN 18790364. 64:133–138 (2021). doi: 10.1016/j.mib.2021.09.009.
45. BUSH, Karen - Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1277:84–90 (2013). doi: 10.1111/nyas.12023.
46. KING, Dustin T.; SOBHANIFAR, Solmaz; STRYNADKA, Natalie C. J. - One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the β -lactams. **Protein Science**. ISSN 1469896X. 25(4):787–803 (2016). doi: 10.1002/pro.2889.
47. C REYGAERT, Wanda - An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS Microbiology**. ISSN 2471-1888. 4(3):482–501 (2018). doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
48. BECEIRO, Alejandro; TOMÁS, María; BOU, Germán - Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world? **Clinical Microbiology Reviews**. ISSN 08938512. 26(2):185–230 (2013). doi: 10.1128/CMR.00059-12.
49. PULINGAM, Thiruchelvi *et al.* - Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 18790720. 170:106103 (2022). doi: 10.1016/j.ejps.2021.106103.

50. PRAJAPATI, Jigneshkumar Dahyabhai; KLEINEKATHÖFER, Ulrich; WINTERHALTER, Mathias - How to Enter a Bacterium: Bacterial Porins and the Permeation of Antibiotics. **Chemical Reviews**. ISSN 15206890. 121(9):5158–5192 (2021). doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01213.
51. AMARAL, Leonard *et al.* - Efflux pumps of Gram-negative bacteria: What they do, how they do it, with what and how to deal with them. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 4:168 (2014). doi: 10.3389/fphar.2013.00168.
52. BLAIR, Jessica M. A. *et al.* - Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 13(1):42–51 (2015). doi: 10.1038/nrmicro3380.
53. HERNANDO-AMADO, Sara *et al.* - Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. **Drug Resistance Updates**. ISSN 15322084. 28:13–27 (2016). doi: 10.1016/j.drug.2016.06.007.
54. LUYT, Charles Edouard *et al.* - Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Critical Care**. ISSN 1466609X. 14:480 (2014). doi: 10.1186/s13054-014-0480-6.
55. PRESTINACI, Francesca; PEZZOTTI, Patrizio; PANTOSTI, Annalisa - Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**. ISSN 20477732. 109(7):309–318 (2015). doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
56. LAXMINARAYAN, Ramanan *et al.* - Antibiotic resistance-the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases**. ISSN 14733099. 13(12):1057–1098 (2013). doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
57. CANTON, Lucila; LANUSSE, Carlos; MORENO, Laura - Rational pharmacotherapy in infectious diseases: Issues related to drug residues in edible animal tissues. **Animals**. ISSN 20762615. 11(10):2878 (2021). doi: 10.3390/ani11102878.
58. EUR-LEX - **Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC** [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>
59. SCHMEROLD, Ivo; GEIJLSWIJK, Inge VAN; GEHRING, Ronette - European regulations on the use of antibiotics in veterinary medicine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 09280987. 21:106473 (2023). doi: 10.1016/j.ejps.2023.106473.

60. MAGNUSSON, Ulf *et al.* - **Prudent and efficient use of antimicrobials in pigs and poultry** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fao.org/documents/card/fr/c/CA6729EN>
61. WATTS, Jeffrey L.; SWEENEY, Michael T.; LUBBERS, Brian V. - Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria of Veterinary Origin. **Microbiology Spectrum**. ISSN 21650497. 6:2 (2018). doi: 10.1128/microbiolspec.arba-0001-2017.
62. ASMARE, Bimrew - Biotechnological Advances for Animal Nutrition and Feed Improvement. **World Journal of Agricultural Research**. ISSN 2333-0643. 2:3 (2014) 115–118. doi: 10.12691/wjar-2-3-5.
63. SUN, Peizhe; PAVLOSTATHIS, Spyros G.; HUANG, Ching Hua - Photodegradation of veterinary ionophore antibiotics under UV and solar irradiation. **Environmental Science and Technology**. ISSN 15205851. 48:22 (2014) 13188–13196. doi: 10.1021/es5034525.
64. ENSLEY, Steve - Ionophore Use and Toxicosis in Cattle. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**. ISSN 07490720. 36:3 (2020) 641–652. doi: 10.1016/j.cvfa.2020.07.001.
65. MUURINEN, Johanna *et al.* - Swine growth promotion with antibiotics or alternatives can increase antibiotic resistance gene mobility potential. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 11(1):5485 (2021). doi: 10.1038/s41598-021-84759-9.
66. CAIONI, Giulia *et al.* - Personal Care Products as a Contributing Factor to Antimicrobial Resistance: Current State and Novel Approach to Investigation. **Antibiotics**. ISSN 20796382. 12(4):724 (2023). doi: 10.3390/antibiotics12040724.
67. EUR-LEX - **Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Text with EEA relevance** [Consult. 25 jul. 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32012R0528>
68. WIECK, Stefanie; OLSSON, Oliver; KÜMMERER, Klaus - Consumers' perceptions of biocidal products in households. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. ISSN 1618131X. 221:2 (2018) 260–268. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.11.005.
69. POOLE, Angela C. *et al.* - Crossover Control Study of the Effect of Personal Care Products Containing Triclosan on the Microbiome. **mSphere**. ISSN 23795042. 1(3):e00056-15 (2016). doi: 10.1128/msphere.00056-15.

70. LU, Ji *et al.* - Triclosan at environmentally relevant concentrations promotes horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across bacterial genera. **Environment International**. ISSN 18736750. 121:2 (2018) 1217–1226. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.040.
71. MA, Feiyang *et al.* - Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. **Biosafety and Health**. ISSN 25900536. 3:1 (2021) 32–38. doi: 10.1016/j.bsheal.2020.09.004.
72. NADIMPALLI, Maya *et al.* - Livestock-associated, antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and recent skin and soft tissue infection among industrial HOG operation workers. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 11(11):e0165713 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0165713.
73. NADIMPALLI, Maya L. *et al.* - Face mask use and persistence of livestock-associated *staphylococcus aureus* nasal carriage among industrial hog operation workers and household contacts, USA. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 15529924. 126(12):127005 (2018). doi: 10.1289/EHP3453.
74. QAMAR, Muhammad Usman *et al.* - Antibiotic-Resistant Bacteria, Antimicrobial Resistance Genes, and Antibiotic Residue in Food from Animal Sources: One Health Food Safety Concern. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 11(1):161 (2023). doi: 10.3390/microorganisms11010161.
75. GHIMPETEANU, Oana Mărgărita *et al.* - Antibiotic Use in Livestock and Residues in Food—A Public Health Threat: A Review. **Foods**. ISSN 23048158. 11(10):1430 (2022). doi: 10.3390/foods11101430.
76. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - **Communicable disease threats report, 31 December 2017-6 January 2018, week 1** [Consult. 3 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-31-december-2017-6-january-2018-week-1>
77. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - **Multi-country outbreak of monophasic *Salmonella* Typhimurium sequence type (ST) 34 linked to chocolate products** [Consult. 3 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-outbreak-assessment-multi-country-salmonella-outbreak-linked-chocolate>
78. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY AND EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - The European Union Summary Report on Antimicrobial

Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. **EFSA Journal**. ISSN 18314732. 21 (3):7867 (2023). doi: 10.2903/j.efsa.2023.7867.

79. ELGHAIEB, Houyem *et al.* - From farm to fork: Identical clones and Tn6674-like elements in linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* from food-producing animals and retail meat. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 14602091. 75:1 (2020) 30–35. doi: 10.1093/jac/dkz419.

80. SILVEIRA, Eduarda *et al.* - Co-transfer of resistance to high concentrations of copper and first-line antibiotics among *Enterococcus* from different origins (humans, animals, the environment and foods) and clonal lineages. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 14602091. 69:4 (2014) 899–906. doi: 10.1093/jac/dkt479.

81. MOURÃO, Joana *et al.* - From Farm to Fork: Persistence of Clinically Relevant Multidrug-Resistant and Copper-Tolerant *Klebsiella pneumoniae* Long after Colistin Withdrawal in Poultry Production. **Microbiology Spectrum**. ISSN 2165-0497. (2023). doi: 10.1128/spectrum.01386-23.

82. LIMA, Tiago *et al.* - Longitudinal Study Detects the Co-Carriage of ESBL and *mcr-I* and -4 Genes in *Escherichia coli* Strains in a Portuguese Farrow-to-Finish Swine Herd. **Animals**. ISSN 20762615. 12(17):2209 (2022). doi: 10.3390/ani12172209.

83. RIBEIRO, Sofia *et al.* - From farm to fork: Colistin voluntary withdrawal in Portuguese farms reflected in decreasing occurrence of *mcr-I*-carrying *Enterobacteriaceae* from chicken meat. **Environmental Microbiology**. ISSN 14622920. 23:12 (2021) 7563–7577. doi: 10.1111/1462-2920.15689.

84. NOVAIS, Carla *et al.* - Water supply and feed as sources of antimicrobial-resistant *Enterococcus* spp. in aquacultures of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), Portugal. **Science of the Total Environment**. ISSN 18791026. 625:1102–1112 (2018). doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.265.

85. PETRIN, Sara *et al.* - Evaluation and quantification of antimicrobial residues and antimicrobial resistance genes in two Italian swine farms. **Environmental Pollution**. ISSN 18736424. 255(Pt 1):113183 (2019). doi: 10.1016/j.envpol.2019.113183.

86. ALBA, Patricia *et al.* - Molecular epidemiology of *mcr*-encoded colistin resistance in *Enterobacteriaceae* from food-producing animals in Italy revealed through the EU harmonized antimicrobial resistance monitoring. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 9:1217 (2018). doi: 10.3389/fmicb.2018.01217.

87. GAO, Yuan *et al.* - Plasmid-encoded bla_{NDM-5} gene that confers high-level carbapenem resistance in salmonella typhimurium of pork origin. **Infection and Drug Resistance**. ISSN 11786973. 13:1485–1490 (2020). doi: 10.2147/IDR.S249357.
88. HE, Tao *et al.* - Occurrence and characterization of bla_{NDM-5}-positive Klebsiella pneumoniae isolates from dairy cows in Jiangsu, China. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 14602091. 72:1 (2017) 90–94. doi: 10.1093/jac/dkw357.
89. XIANG, Rong *et al.* - Various Sequence Types of Enterobacteriaceae Isolated from Commercial Chicken Farms in China and Carrying the bla_{NDM-5} Gene. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 62:10 (2018) e00779-18. doi: <https://doi.org/10.1128/aac.00779-18>.
90. GUO, Huiling *et al.* - Characterization of Antibiotic Resistance Genes from Lactobacillus Isolated from Traditional Dairy Products. **Journal of Food Science**. ISSN 17503841. 82:3 (2017) 724–730. doi: 10.1111/1750-3841.13645.
91. GOUSIA, Panagiota *et al.* - Vancomycin-resistance phenotypes, vancomycin-resistance genes, and resistance to antibiotics of enterococci isolated from food of animal origin. **Foodborne Pathogens and Disease**. ISSN 15567125. 12:3 (2015) 214–220. doi: 10.1089/fpd.2014.1832.
92. ELHADIDY, Mohamed *et al.* - Genetic basis and clonal population structure of antibiotic resistance in Campylobacter jejuni isolated from broiler carcasses in Belgium. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 9:1014 (2018). doi: 10.3389/fmicb.2018.01014.
93. HADIYAN, Maryam; MOMTAZ, Hassan; SHAKERIAN, Amir - Prevalence, antimicrobial resistance, virulence gene profile and molecular typing of Campylobacter species isolated from poultry meat samples. **Veterinary Medicine and Science**. ISSN 20531095. 8:6 (2022) 2482–2493. doi: 10.1002/vms3.944.
94. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis** [Consult. 11 ago. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>
95. ECONOMOU, Vangelis; GOUSIA, Panagiota - Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. **Infection and Drug Resistance**. ISSN 11786973. 8:49–61 (2015). doi: 10.2147/IDR.S55778.

96. LITTMANN, Jasper; VIENS, A. M. - The ethical significance of antimicrobial resistance. **Public Health Ethics**. ISSN 17549981. 8(3):209–224 (2015). doi: 10.1093/phe/phv025.
97. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Global action plan on antimicrobial resistance** [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>
98. EUROPEAN COMMISSION - **A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)** [Consult. 9 ago. 2023]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf
99. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. - **The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021–2025** [Consult. 3 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.fao.org/documents/card/en/c/cb5545en>
100. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **General principles of food hygiene. Codex Alimentarius Code of Practice, No. CXC 1-1969**. [Consult. 11 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cc6125en/cc6125en.pdf>
101. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. - **European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)** [Consult. 16 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>