



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antibioterapia das Infecções por *Klebsiella pneumoniae*

Tânia Basílio Valente

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antibioterapia das Infecções por
Klebsiella pneumoniae

Tânia Basílio Valente

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados nos textos e constam da listagem de referências incluída.

(Tânia Basílio Valente)

Copyright© 2023 Tânia Basílio Valente

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de reportórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Não precisa de ser o melhor para começar, mas precisa de começar para ser melhor.”

Zig Ziglar

Agradecimentos

Foi imprescindível a colaboração, estímulo, empenho e o apoio de diversas pessoas que, direta ou indiretamente contribuíram para este processo de aprendizagem. Gostaria assim, de exprimir todo o meu agradecimento e apreço:

- Ao **professor Doutor Jaime Conceição**, por ter aceitado com prontidão ser meu orientador nesta Dissertação. O seu conhecimento, as competências científicas, críticas, correções e sugestões relevantes, mas sobretudo pela incansável disponibilidade, preocupação, tendo sempre uma palavra de incentivo e encorajamento. Um exemplo a seguir como pessoa.

- Ao **Dr. Rui Rodrigues** e à **Dra. Helena Catarino**, farmacêuticos hospitalares por todo o apoio, incentivo, pela integração, pela sensibilidade que me ajudou a compreender a condição humana no meio hospitalar e, acima de tudo, pelo enorme contributo na minha evolução profissional e pessoal.

- À **Dra. Ana Luísa Lynce**, à **Dra. Diana Critti**, ao **Dr. Bruno Marques** e a toda a equipa da Farmácia Nova Caxias pelos conhecimentos e toda a aprendizagem.

- Sem menos importância, quero agradecer a toda a minha **Família** por todos os esforços realizados e apoio, fundamental para que conseguisse concluir mais esta etapa.

- À **Ana Rita, Catarina e Joana** por terem sido um apoio e companhia essencial ao longo destes anos.

- Não podia deixar de agradecer a todos os professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve por todo o auxílio prestado e por toda a formação que me foi transmitida, permitindo assim uma continuidade da minha carreira enquanto profissional de saúde mais firme.

O meu bem-haja a todos!

Resumo

As doenças infecciosas de etiologia bacteriana foram sempre um grave problema para a sociedade, não só pela sua fácil e rápida propagação, como pela elevada mortalidade e morbidade. Após a descoberta da penicilina, em 1928, verificou-se um desenvolvimento exponencial de novos fármacos capazes de combater as infeções bacterianas, sendo a descoberta dos antibióticos um dos avanços científicos mais importantes do século XX. No entanto, com a massificação da sua utilização, muitas vezes inapropriada, a eficácia destes fármacos tem vindo a diminuir ao longo dos anos.

A *Klebsiella pneumoniae* pertence à família *Enterobacteriaceae* e é reconhecida há muito tempo como um agente causador de doenças, descrito pela primeira vez por *Carl Friedländer*, em 1882, como causa de pneumonia. Na última década emergiu como uma grande ameaça clínica e de saúde pública devido ao aumento de infeções ligadas a estirpes multirresistentes associadas aos cuidados de saúde, produtoras de β -lactamases e/ou carbapenemases de espectro alargado, permanecendo, de acordo com o Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos no grupo das bactérias mais comuns e mais problemáticas a nível mundial.

Em Portugal, a taxa de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemos tem aumentado progressivamente de 2,0% para 11,6%, entre 2012 e 2020, sendo atualmente, a 7.^a taxa mais elevada entre os países europeus participantes na rede de monitorização.

Esta bactéria pode causar diversos tipos de infeções, como pneumonia, infeções do trato urinário, septicémia e infeção da pele e tecidos moles, entre outras. No que diz respeito à antibioterapia, destacam-se os β -lactâmicos, sendo os carbapenemos a última linha de atuação. Outras opções terapêuticas incluem os aminoglicosídeos, a tigeciclina, a eravaciclina, as fluoroquinolonas, o cotrimoxazol e, como última opção, a colistina.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, poderá contribuir para alcançar os objetivos terapêuticos delineados, incluindo a melhoria na qualidade de vida dos utentes. Com efeito, a sua intervenção deve centrar-se na otimização dos benefícios da farmacoterapia e na gestão da doença, na prevenção e controlo de infeções e na promoção do uso racional de antibióticos.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; Infeções associadas aos Cuidados de Saúde; Mecanismos de resistência; Antibioterapia; Farmacêutico Hospitalar.

Abstract

Infectious diseases of bacterial aetiology have always been a serious problem for society, not only because of their easy and rapid spread, but also because of their high mortality and morbidity. After the discovery of penicillin in 1928, there was an exponential development of new drugs capable of combating bacterial infections, with the discovery of antibiotics being one of the most important scientific advances of the 20th century. However, with the widespread use of these drugs, often inappropriately, the effectiveness of these drugs has been decreasing over the years.

Klebsiella pneumoniae belongs to the *Enterobacteriaceae* family and has long been recognized as a disease-causing agent, first described by *Carl Friedländer*, in 1882 as a cause of pneumonia. In the last decade, it has emerged as a major clinical and public health threat due to the increase in infections linked to multidrug-resistant strains associated with healthcare, producing β -lactamases and/or extended-spectrum carbapenemases, remaining, according to the National Program of Prevention of Antimicrobial Resistance in the group of the most common and most problematic bacteria worldwide.

In Portugal, the rate of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* has progressively increased from 2.0% to 11.6%, between 2012 and 2020, currently being the 7th highest rate among European countries participating in the monitoring network.

This bacterium can cause different types of infections, such as pneumonia, urinary tract infections, septicaemia and skin and soft tissue infections, among others. Regarding antibiotherapy, β -lactams stand out, with carbapenems being the last line of action. Other therapeutic options include aminoglycosides, tigecycline, eravacycline, fluoroquinolones, co-trimoxazole and, as a last option, colistin.

The pharmacist, as a health professional and medicinal product specialist, can contribute to achieving the outlined therapeutic objectives, including improving the quality of life of patients. Indeed, its intervention should focus on optimizing the benefits of pharmacotherapy and disease management, preventing and controlling infections, and promoting the rational use of antibiotics.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Healthcare-associated infections; Resistance mechanisms; Antibiotherapy; Hospital Pharmacist.

Índice Geral

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice de Figuras	xiii
Índice de Tabelas	xv
Índice de Anexos	xv
Lista de Abreviaturas	xvii
1. Introdução	1
2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
2.1. Características gerais	5
2.2. Identificação laboratorial	6
2.3. Fatores de virulência	9
2.4. Mecanismos de resistência	11
2.5. Tipos de infecções	18
3. Algoritmo de tratamento	20
3.1. Antibioterapia	20
3.1.1. Penicilinas	24
3.1.2. Cefalosporinas	28
3.1.3. Carbapenemos	36
3.1.4. Monobactamos	40
3.1.5. Aminoglicosídeos	41
3.1.6. Tigeciclina	44
3.1.7. Eravaciclina	45
3.1.8. Outros antibióticos	45
4. Novos fármacos em desenvolvimento	50
5. Vacina de prevenção de infecção	53
6. Medidas não farmacológicas	56
6.1. Papel do Farmacêutico no Hospital e no Laboratório de Microbiologia	56
7. Caso Clínico	58
8. Conclusão	62
Bibliografia	64
Anexos	90

Índice de Figuras

Figura 1.1: Perspetiva histórica do aparecimento de antibióticos bem como de resistências ao longo dos anos. Adaptado de ⁽¹²⁾	3
Figura 2.2.1: Identificação laboratorial de <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Adaptado de ^(23, 24, 40, 47, 48) ..	8
Figura 2.2.2: Teste de <i>Voges-Proskauer</i> . Adaptado de ^(40, 49)	8
Figura 2.3.1: Genes de virulência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Adaptado de ^(36, 53, 58)	10
Figura 2.4.1: Bactérias resistentes mais problemáticas a nível mundial. Adaptado de ⁽⁶⁶⁾	12
Figura 2.4.2: Principais mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos. Adaptado de ^(30, 51, 58)	14
Figura 2.5.1: Fatores de risco para a aquisição de infeções por <i>K. pneumoniae</i> . Adaptado de ^(23, 24, 26, 92-94)	18
Figura 3.1.1.1: Estrutura química das penicilinas. Adaptado de ⁽¹¹³⁾	25
Figura 3.1.1.2: Estrutura química da penicilina G e penicilina V, respetivamente. Adaptado de ^(118, 119)	25
Figura 3.1.1.3: Estrutura química da amoxicilina. Adaptado de ⁽¹²⁰⁾	26
Figura 3.1.1.4: Estrutura química da piperacilina. Adaptado de ⁽¹²⁷⁾	27
Figura 3.1.2.1: Estrutura química geral das cefalosporinas. Adaptado de ⁽¹³³⁾	28
Figura 3.1.2.2: Estrutura química da cefuroxima. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾	29
Figura 3.1.2.3: Estrutura química da ceftazidima. Adaptado de ⁽¹³⁷⁾	30
Figura 3.1.2.4: Estrutura química da cefotaxima. Adaptado de ⁽¹⁴⁷⁾	32
Figura 3.1.2.5: Estrutura química da ceftriaxona. Adaptado de ⁽¹⁴⁸⁾	32
Figura 3.1.2.6: Estrutura química da cefepima. Adaptado de ⁽¹⁵⁴⁾	33
Figura 3.1.2.7: Estrutura química da ceftarolina. Adaptado de ⁽¹⁶⁰⁾	34
Figura 3.1.2.8: Estrutura química do cefiderocol. Adaptado de ⁽¹⁶³⁾	35
Figura 3.1.2.9: Estrutura química do ceftolozano. Adaptado de ⁽¹⁶⁵⁾	36
Figura 3.1.3.1: Estrutura química geral dos carbapenemos (a) - imipenem, meropenem e ertapenem. Adaptado de ⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾	37
Figura 3.1.4.1: Estrutura química do aztreonam. Adaptado de ⁽¹⁸⁰⁾	40
Figura 3.1.5.1: Estrutura química da amicacina. Adaptado de ⁽¹⁸⁶⁾	42

Figura 3.1.5.2: Estrutura química da gentamicina. Adaptado de ⁽¹⁹⁰⁾	43
Figura 3.1.5.3: Estrutura química da plazomicina. Adaptado de ⁽¹⁹²⁾	43
Figura 3.1.6.1: Estrutura química da tigeciclina. Adaptado de ⁽¹⁹⁷⁾	44
Figura 3.1.7.1: Estrutura química da eravaciclina. Adaptado de ⁽¹⁹⁹⁾	45
Figura 3.1.8.1: Estrutura química da ciprofloxacina (à esquerda) e levofloxacina (à direita), respetivamente. Adaptado de ^(208, 209)	46
Figura 3.1.8.2: Estrutura química da nitrofurantoína. Adaptado de ⁽²¹⁴⁾	47
Figura 3.1.8.3: Estrutura química da fosfomicina. Adaptado de ⁽²¹⁷⁾	47
Figura 3.1.8.4: Estrutura química do sulfametoxazol (à esquerda) e trimetoprim (à direita). Adaptado de ^(224, 225)	48

Índice de Tabelas

Tabela 3.1: Antibioterapia das infeções por <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Adaptado de ^(52, 93, 97, 101, 104-108)	22
Tabela 7.1: Resultados microbiológicos da 1. ^a colheita do dia 8 de março de 2023.....	60
Tabela 7.2: Resultados microbiológicos da 2. ^a colheita do dia 8 de março de 2023.....	60
Tabela 7.3: Resultados microbiológicos do dia 8 de março de 2023	60

Índice de Anexos

Anexo 1: Plano Nacional de Vacinação 2020. Adaptado de ^(254, 282)	90
Anexo 2: Mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas, especificamente em <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Adaptado de ^(37, 58, 90, 142)	91
Anexo 3: Bactérias isoladas no Hospital - Lisboa durante o período de 1 de janeiro a 28 de abril de 2023	92

Lista de Abreviaturas

6-APA - Ácido 6-aminopenicilânico

ADN - Ácido desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic acid*

ARN - Ácido ribonucleico, do inglês *Ribonucleic acid*

AUA - Atendimento Urgente de Adultos

BCG - Bacilo Calmette-Guérin

CCI - Comissão(ões) de Controlo de Infecção

CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

CFT - Comissão(ões) de Farmácia e Terapêutica

CIM - Centro de Informação de Medicamentos

DGAV - Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DGI - Distúrbios Gastrointestinais

DGS - Direção-Geral da Saúde

E. coli - *Escherichia coli*

EARS-Net - Rede Europeia de Vigilância de Resistência Antimicrobiana

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

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

EMA - Agência Europeia de Medicamentos, do inglês *European Medicines Agency*

ERC - *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemos

ESBL - β -lactamase(s) de espectro alargado

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

FH - Farmacêutico(s) Hospitalar(es)

Ga - Gálio

GI - Gastrointestinal

IACS - Infecção(ões) associada(s) aos Cuidados de Saúde

IM - Via intramuscular

IN - Infecções Nosocomiais ou Infecções Hospitalares

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

ITU - Infecções do Trato Urinário

IV - Via intravenosa

K - Cápsula

K. pneumoniae - *Klebsiella pneumoniae*

KPC - *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

LPS - Lipopolissacáridos

MBL - Metalo β -lactamases

MDR - Resistência a múltiplos fármacos

MIC - Concentração Inibitória Mínima

MR - Teste de vermelho de metilo

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

OMP - Proteínas de membrana externa

OMS - Organização Mundial da Saúde

OXA - Oxacilinase carbapenemases

P. aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*

PAH - Pneumonia Adquirida no Hospital

PAPA - Programas de Assistência à Prescrição Antibiótica

PAV - Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

PBCI - Precauções Básicas de Controlo de Infecção

PBP - Proteínas de ligação à penicilina, do inglês *Penicilin Binding Proteins*

PNV - Programa Nacional de Vacinação

PNV1 - *Paragong Novel Vaccine*

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

Ru - Ruténio

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

S. pneumoniae - *Streptococcus pneumoniae*

SHV - *Sulphydryl Variable*

SMX - Sulfametoxazol

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TEM - *Temoniera*

TMP - Trimetoprim

TSA - Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

UE/EEE - União Europeia/Espaço Económico Europeu

VO - Via Oral

VP - Reação de Voges-Proskauer

VRE - *Enterococcus* resistente à vancomicina

1. Introdução

Não obstante o desenvolvimento de resistência aos antibióticos ser um fenómeno natural de adaptação ao meio ambiente, fatores como o consumo inadequado e excessivo propiciam a emergência de multirresistência, podendo causar situações problemáticas, não exclusivamente na saúde humana, mas também em áreas como a pecuária, saúde animal, setores de agricultura e produção alimentar e do meio ambiente, assumindo assim um caráter multissetorial ⁽¹⁾. Este facto levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a definir o termo “*One Health*”, aplicado ao conceito de “Uma Só Saúde”, para promover a estreita cooperação entre os diversos setores, promover a educação e formação na área da resistência antimicrobiana, controlo, monitorização e vigilância de agentes infecciosos, segundo a qual apenas uma abordagem global conjunta do problema permitirá o seu controlo. A nível da saúde animal é imperativo reforçar o cumprimento dos planos de controlo de erradicação de doenças e do bem-estar animal estabelecidos pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) ^(2, 3).

Num enquadramento histórico, é relevante mencionar que os antibióticos foram um dos avanços científicos mais importantes no início do século XX, íntima e intrinsecamente ligada à história da Ciência, da Farmácia e da Medicina ⁽⁴⁾. A era dos antibióticos revolucionou a forma de tratamento das doenças infecciosas de etiologia bacteriana e contribuiu para a redução da morbilidade e mortalidade. No entanto, e graças à evolução da epidemiologia, microbiologia, imunologia, e a uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares e biológicos das doenças, mas sobretudo, devido ao rápido desenvolvimento de fármacos antimicrobianos foi possível o controlo e, em alguns casos a erradicação de doenças infecciosas ⁽⁵⁻⁷⁾.

Segundo o Serviço Nacional de Saúde (SNS), as “doenças infecciosas” são definidas como as doenças causadas por microrganismos patogénicos, como bactérias, vírus, parasitas ou fungos e que se transmitem, de forma direta ou indireta, de uma pessoa para outra ⁽⁸⁾.

Um dos maiores marcos no tratamento de infeções bacterianas foi alcançado com a descoberta da penicilina, um composto natural produzido por um fungo (*Penicillium notatum*), em 1928 pelo médico e bacteriologista *Alexander Fleming* (1881-1955; microbiologista escocês) após ter descoberto que o crescimento bacteriano numa placa de Petri era inibido por este fungo. Não menos importante, *Paul Ehrlich* (1854-1915; bacteriologista alemão), foi considerado o fundador da antibioterapia devido à sua crença

no conceito de “*therapia sterilisans magna*” (“terapia esterilizadora magna” ou “*magic bullet*” como é conhecido na atualidade). Estas descobertas e a introdução com sucesso da penicilina no início da década de 40, durante a 2.^a Guerra Mundial, após anos de investigação e tentativas de produção em larga escala, influenciaram uma nova frente de pesquisas de antibióticos ⁽⁹⁻¹¹⁾.

A década de 50-60 foi verdadeiramente a “Idade de Ouro” da descoberta de antibióticos (**Figura 1.1**) ⁽¹²⁾. Atualmente, os antibióticos constituem um dos grupos de fármacos mais relevantes na farmacoterapia. Contudo, este desenvolvimento foi acompanhado pelo surgimento, a um ritmo ainda mais acelerado, de novos mecanismos de resistência e uma diminuição constante no número de agentes antimicrobianos aprovados, constituindo deste modo, um elevado foco de apreensão e uma das principais ameaças à saúde pública do século XXI ^(10, 13). Claramente, o desenvolvimento de antibióticos para tratar infeções por bactérias Gram-negativas, especialmente bactérias multirresistentes, estagnou ao longo do último meio século, embora tenham surgido desde o ano 2000 novos fármacos como cefalosporinas, carbapenemos e quinolonas ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Segundo os dados apresentados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) de 2022, os agentes patogénicos conhecidos como “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*), maioritariamente bactérias Gram-negativas, são considerados os supremos desafios clínicos do presente século ^(5, 17-19).

Sendo Portugal um dos países da Europa com elevadas taxas de infeção associadas aos Cuidados de Saúde (IACS), de resistência aos antimicrobianos e de uso dos mesmos ^(11, 14), o controlo de infeções e a prevenção de resistências aos antimicrobianos são duas estratégias de intervenção em que a sua fusão é sinérgica ⁽²⁰⁾.

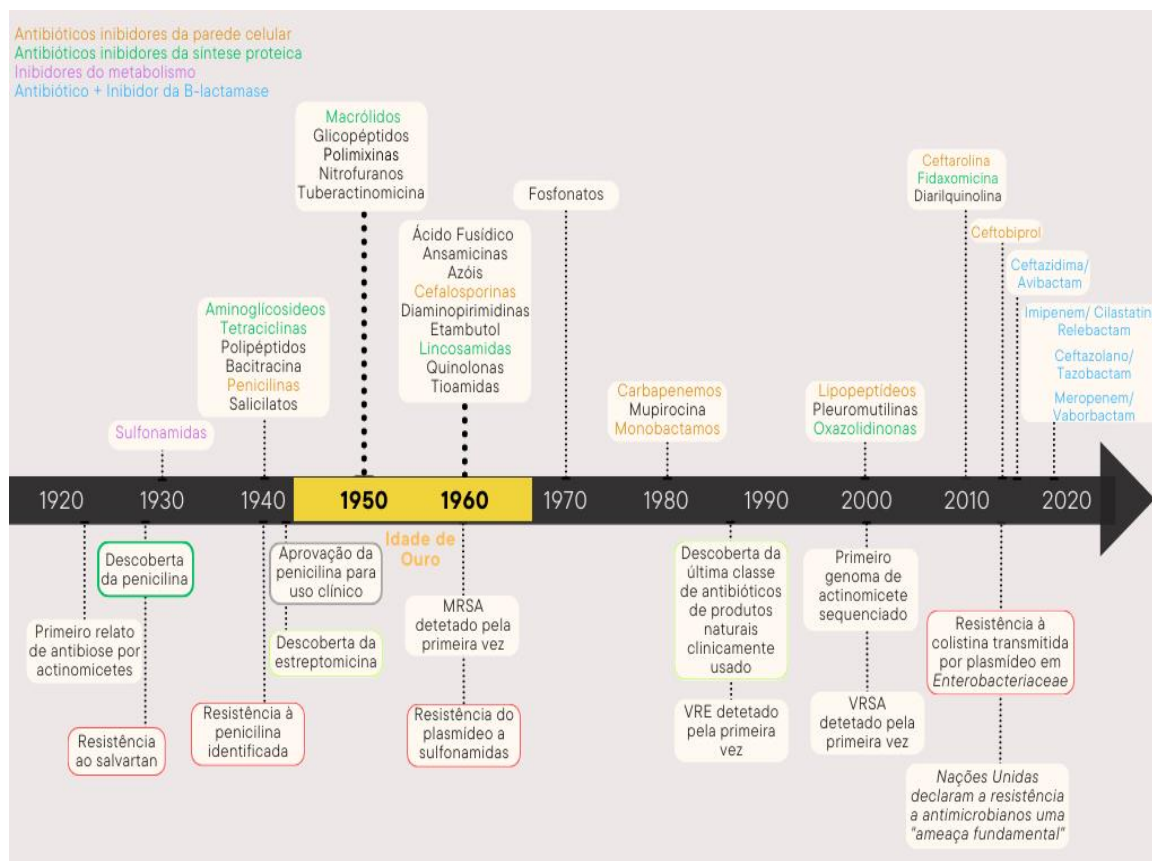


Figura 1.1: Perspetiva histórica do aparecimento de antibióticos bem como de resistências ao longo dos anos. Adaptado de ⁽¹²⁾.

Desde 2013, esta resistência a antimicrobianos tem apresentado tendência globalmente decrescente em termos dos microrganismos que são habitualmente monitorizados, com base numa vasta rede de vigilância epidemiológica realizada em amostras invasivas. A taxa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos tem sido marcadamente crescente, aumentando de 2,0% para 11,6%, entre 2012 e 2020, sendo atualmente, a 7.^a taxa mais elevada entre os 29 países europeus participantes na rede de monitorização ⁽²¹⁾.

A *K. pneumoniae* causa maioritariamente IACS, o que dificulta o tratamento adequado e constitui um custo acrescido de recursos quer hospitalares, quer da comunidade ^(1, 17). As infeções nosocomiais (IN) mais comuns são as do trato urinário, do trato respiratório, da pele e tecidos moles e da corrente sanguínea ^(22, 23). Inseridos nos fatores de risco para as IN estão a população geriátrica, os imunodeprimidos, os neonatais, os pacientes com dispositivos médicos (cateteres), os pacientes submetidos a exames e terapêuticas invasivas, a exposição anterior a antimicrobianos, a hospitalização prolongada, a disfunção renal, etc. ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Melhorar a prevenção e o controlo de infeções nas unidades de saúde, diminuir a(s) IACS, melhorar a qualidade da prescrição dos antimicrobianos e diminuir a sua resistência são objetivos principais do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), que em 2014, redigiu regras de boas práticas destinadas a todos os profissionais na prestação de cuidados de saúde, definidas como Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI), tendo em vista a minimização do risco de infeção e transmissão cruzada. A higienização das mãos revelou ser a medida mais eficaz, mais simples e mais económica de prevenir as IACS ^(1, 2).

O Farmacêutico Hospitalar (FH), enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento com atuação nas diversas áreas dos cuidados de saúde, poderá contribuir para alcançar os objetivos terapêuticos delineados, incluindo a melhoria na qualidade de vida dos utentes. Deste modo, a intervenção farmacêutica deve centrar-se na otimização dos benefícios da farmacoterapia e no contributo da gestão da doença, conduzindo à redução da resistência antimicrobiana, na prevenção e controlo de infeções e uso racional do medicamento, estando integrado em diversas comissões, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Infeção, a Comissão de Antimicrobianos e diversas sessões clínicas ⁽²⁸⁾.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta Dissertação são os seguintes: i) caracterização da *Klebsiella pneumoniae* ao nível de identificação laboratorial, mecanismos de resistência e alguns dos seus fatores de virulência; ii) mencionar a antibioterapia das diversas infeções por *K. pneumoniae*; iii) abordar os fármacos em desenvolvimento e as vacinas de prevenção de infeção; iv) retratar o papel do FH, nas comissões de farmácia e terapêutica e no laboratório de microbiologia; e v) relatar um caso clínico de um utente com infeção por *K. pneumoniae*.

Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos, livros técnicos e *guidelines*. A pesquisa iniciou-se em 1 de outubro de 2022 e terminou em 30 de junho de 2023.

2. *Klebsiella pneumoniae*

O género *Klebsiella* contém mais de uma dúzia de espécies, entre elas, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. ozaenae*/*K. rhinoscleromatis* ⁽²⁹⁾ muitas das quais causam infecções oportunistas em humanos ^(21, 22, 24).

A *K. pneumoniae*, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, é reconhecida há muito tempo como um agente causador de doenças, descrito pela primeira vez por *Carl Friedländer* (1847-1887; microbiologista alemão) em 1882 como causa de pneumonia ^(24, 26, 30).

Esta bactéria possui um grande genoma que se divide em estirpes oportunistas (IACS, incluindo pneumonia, infecções do trato urinário, septicémia); hipervirulentas (infetam pessoas saudáveis em ambientes comunitários podendo causar infecções graves incluindo meningites); e multirresistentes ^(26, 31, 32).

Das espécies patogénicas de *Klebsiella*, a *K. pneumoniae* é a mais prevalente e clinicamente importante. Maioritariamente causa IN e ocorre principalmente em pacientes com sistema imunitário deficitário (por exemplo, com diabetes *mellitus*, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência renal) ⁽³³⁾. Um aspeto importante da *K. pneumoniae* é o estabelecimento de uma relação de comensalismo com os seres humanos, com a colonização assintomática de indivíduos, estando as maiores taxas de colonização relacionadas principalmente ao uso de antibióticos ^(30, 34).

Na última década emergiu como uma grande ameaça clínica e de saúde pública devido ao aumento da prevalência de infecções ligadas a estirpes multirresistentes associadas aos cuidados de saúde, produtoras de β -lactamases e/ou carbapenemases de espectro alargado, permanecendo, de acordo com o PPCIRA no grupo das bactérias mais comuns e mais problemáticas a nível mundial ^(21, 22, 24).

2.1. Características Gerais

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram-negativo com presença ubíqua entre os seres humanos, imóvel, anaeróbio facultativo e não esporulado ^(24, 26, 35, 36).

Uma compreensão mais profunda da estrutura e diversidade populacional da bactéria terá um papel importante para o desenho e interpretação de estudos experimentais, de dados de vigilância clínica e de saúde pública e também para a implementação de novas estratégias. Além da sua importância como um agente patogénico nosocomial, a *K. pneumoniae* pode ser também encontrada em outros

ambientes associados ao hospedeiro ^(24, 25, 37). Adicionalmente, refere-se que pode desenvolver-se no solo, na água, numa variedade de plantas, insetos, pássaros, répteis e muitos mamíferos distintos, nos quais esta bactéria pode ser um organismo comensal ou um agente patogénico ^(18, 24, 26, 30, 38).

A nível da estrutura celular, possui duas membranas (externa e interna), em que a membrana externa forma uma barreira impermeável que impede as agressões físicas (por exemplo, variações de temperatura e osmolaridade), biológicas (por exemplo, a ação de bacteriocinas) e de outros agentes, como os antibióticos, conferindo-lhe uma resistência intrínseca ⁽³⁹⁾. Apesar de ser um dos agentes patogénicos nosocomiais mais comuns mundialmente, apresenta uma estrutura populacional caracterizada tanto pela diversidade genética abundante quanto pela presença de um número relativamente pequeno de linhagens genéticas clonais altamente bem-sucedidas. Desde a sua descoberta (inicialmente conhecido como bacilo de *Friedländer*) no final do século XIX, esta bactéria tornou-se uma ameaça significativa à saúde humana ^(18, 38).

2.2. Identificação Laboratorial

No século XIX, na década de 80, *Hans Christian Gram* (1853-1938; bacteriologista dinamarquês) desenvolveu uma das técnicas de coloração diferencial mais importantes em microbiologia e crucial nos processos de identificação bacteriana, desenvolvida com o intuito de distinguir duas causas bacterianas de pneumonia (isto é, *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae*) ^(11, 40, 41). Este protocolo de coloração sequencial permite distinguir quatro grandes grupos de bactérias com base na morfologia celular e nas propriedades bioquímicas da parede celular: cocos Gram-positivos e Gram-negativos, bacilos Gram-positivos e Gram-negativos ⁽⁴²⁾.

Na coloração Gram é utilizado o complexo cristal violeta-iodo e um contra-corante, a safranina, em que o princípio básico da coloração envolve a capacidade da parede celular bacteriana reter o corante cristal violeta. Microrganismos Gram-positivos apresentam coloração roxo/violeta, ao passo que microrganismos Gram-negativos, coram de rosa/vermelho, resultado de diferenças nos constituintes das paredes celulares bacterianas que influenciam a capacidade da célula de reter corantes diferenciais após o tratamento com um agente descolorante ^(11, 40, 41).

Na análise microscópica pode ser feita uma avaliação rápida com base na coloração Gram, mas é necessário, para chegar a um diagnóstico conclusivo, cultivar o microrganismo e determinar a sua suscetibilidade aos antimicrobianos ^(41, 43).

Relativamente aos meios de cultura, são inúmeros os existentes, sendo os mais usuais o agar de sangue (úteis para observação de hemólise provocadas por colónias bacterianas), agar chocolate (hemólise com conseqüente libertação de fatores de crescimento e NAD), e o mais utilizado o agar *MacConkey*. Este último é um meio de cultura bacteriano seletivo e diferencial com base no metabolismo da lactose, projetado para detetar bactérias Gram-negativas (com exceção de *Bordetella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Legionella*, etc), nomeado em homenagem ao bacteriologista *Alfred MacConkey* (1861-1931; bacteriologista britânico) ^(40, 44-46).

O crescimento de bactérias Gram-positivas é inibido devido à presença de sais biliares. Organismos fermentadores de lactose produzem ácidos orgânicos, principalmente ácido láctico que em contacto com o indicador de pH do meio, produzem colónias rosa ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

A *K. pneumoniae* produz colónias rosáceas grandes e com aspeto mucóide, quando cultivadas no meio agar *MacConkey*, devido ao revestimento polissacárido da cápsula que lhe confere também resistência contra diversos mecanismos de defesa do hospedeiro ^(26, 34). Bioquimicamente (**Figura 2.2.1**) caracteriza-se pela capacidade de produzir reação positiva à lisina descarboxilase mas não à ornitina descarboxilase; reação positiva à catalase mas não à oxidase; reduzir nitratos a nitritos; fermentar a glucose e lactose; reação positiva no teste de *Voges-Proskauer* (VP); indol negativo; é capaz de crescer em KCN e incapaz de crescer a 10°C ^(23, 24, 47, 48).

As outras duas subespécies *pneumoniae* (*ozaenae* e *rhinoscleromatis*) são indol negativas com uma reação VP negativa. Outra espécie, *K. oxytoca*, é indol positiva, tem reação VP positiva e é capaz de crescer a 10°C ^(34, 36).

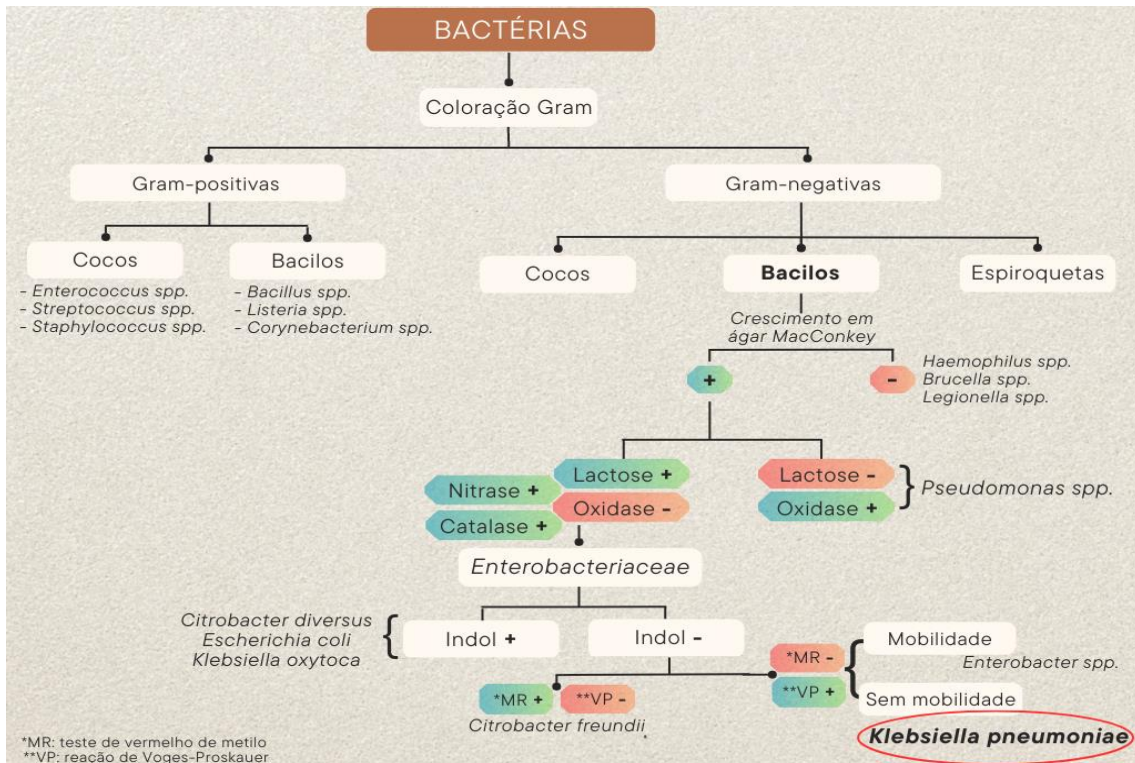


Figura 2.2.1: Identificação laboratorial de *Klebsiella pneumoniae*. Adaptado de (23, 24, 40, 47, 48).

Relativamente à reação de VP (Figura 2.2.2) esta consiste na fermentação da glicose com produção de acetilmetilcarbinol (acetoína), butilenoglicol e pequenas quantidades de ácido carboxílico, através da via butilenoglicólica. Com a adição de hidróxido de potássio e na presença de oxigénio, a acetoína converte-se em diacetil, que com a consequente adição de alfa-naftol, procede-se a catálise com a produção de um característico anel de cor encarnada. Se o teste for negativo, a coloração é amarelo/acastanhado.

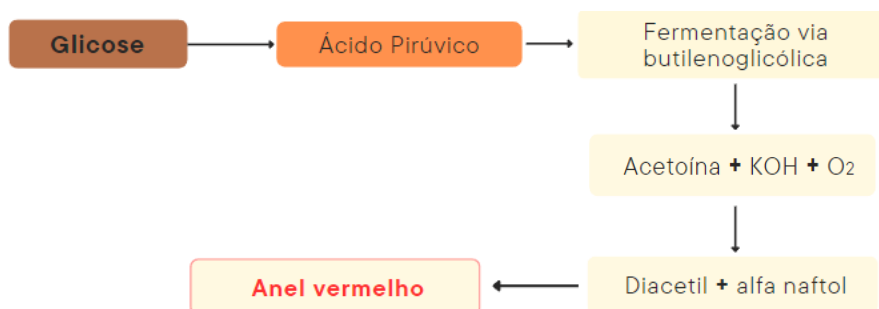


Figura 2.2.2: Teste de Voges-Proskauer. Adaptado de (40, 49).

Ao passo que o teste de vermelho de metilo (MR) avalia a presença e o crescimento de bactérias que fermentam glicose com produção de ácido fórmico, ácido láctico e ácido acético, fazendo com que o pH do meio se mantenha inferior a 4,4 (ponto de viragem do indicador vermelho de metilo) ⁽⁴⁹⁾.

2.3. Fatores de Virulência

Bactérias Gram-negativas apresentam na sua constituição três camadas principais: a primeira camada é a membrana externa (camada protetora e única que permite a distinção entre Gram-negativos e Gram-positivos). Esta membrana externa possui fosfolípidos que se ligam ao folheto interno da membrana e lipopolissacáridos (LPS) ligados ao folheto externo, sendo esta membrana a principal razão para a resistência a uma ampla gama de antibióticos, incluindo β -lactâmicos, quinolonas, entre outros ⁽⁵⁰⁾. Qualquer alteração nesta membrana, como alterações das propriedades hidrofóbicas ou mutações nos canais de porina resultam em possível resistência. A segunda camada é a parede celular de peptidoglicano (unidades de glicano unidas umas às outras por ligações peptídicas cruzadas) que determina a forma estrutural da célula e consiste numa unidade repetida do dissacárido N-acetil glicosamina-N-acetilmurâmico. A terceira e última camada é a membrana interna, formada por uma bicamada fosfolipídica que é responsável por processos multifuncionais como estrutura, transporte e funções biossintéticas ^(11, 51).

Esta bactéria Gram-negativa, ubíqua na natureza possui um genoma de grandes dimensões que se divide em estirpes oportunistas, hipervirulentas e multirresistentes ^(26, 37, 38).

Dentro de uma espécie bacteriana, normalmente há um conjunto de genes que são conservados entre todos os membros da espécie (genoma central), enquanto os demais estão presentes de forma variável (genes acessórios). A *K. pneumoniae*, apresenta genomas tipicamente entre 5000 e 6000 genes, sendo o genoma central composto por aproximadamente 2000 genes, o que se traduz numa maioria composição de genes acessórios. Estes genes acessórios podem codificar fatores de virulência, enzimas e mecanismos de resistência a antibióticos ^(24, 26).

Existem quatro principais fatores de virulência da *K. pneumoniae* que estão intimamente ligados à sua capacidade infecciosa, designadamente: cápsula, LPS, sideróforos e pili (fímbrias) ^(36, 50, 52, 53).

A utilização de alantoína (em estirpes hipervirulentas), outros sistemas de captação de ferro, proteínas de membrana externa (OMP), porinas e bombas de efluxo foram identificados como fatores de virulência recentemente, contudo, os mecanismos de patogenicidade ainda não se encontram completamente elucidados ^(26, 31, 32).

- **Cápsula:** A *K. pneumoniae* possui uma cápsula polissacarídica responsável pela patogenicidade e capacidade de inibição da atividade fagocítica do sistema imunitário, promovendo assim a persistência da bactéria no hospedeiro ^(26, 54). Através de testes sorológicos, foram identificados 77 tipos de cápsulas (K). K1, K2, K5, K20, K54 e K57 estão constantemente associados a padrões de abscesso hepático invasivo adquirido na comunidade, septicemia e pneumonia ⁽⁵⁵⁾.

A existência de estirpes hipervirulentas de *K. pneumoniae* deve-se ao aumento da produção do polissacárido e à presença de genes de virulência ^(32, 56, 57) (**Figura 2.3.1**), como o gene *rmpA* (regulador positivo da síntese de polissacáridos extracapsulares, conferindo, na maioria dos isolados, um fenótipo de hiper mucoviscosidade) ^(22, 36, 37).

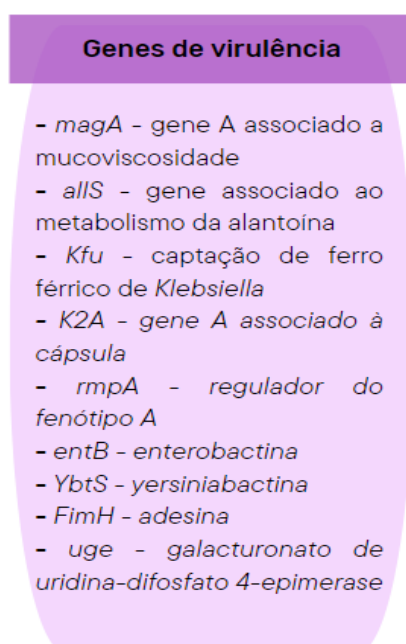


Figura 2.3.1: Genes de virulência em *Klebsiella pneumoniae*. Adaptado de ^(36, 53, 58).

- **LPS:** É uma endotoxina, componente importante da membrana externa das bactérias Gram-negativas ⁽²⁶⁾, sendo o lípido A um dos componentes do LPS que promove a liberação de citocinas com o consequente aparecimento de febre, choque séptico e, possivelmente, morte ^(35, 36, 55).

- Sideróforos: O ferro é um metal essencial para o crescimento e replicação bacteriana e desempenha um papel crucial na progressão da infecção. Portanto, a assimilação de ferro é vital para a homeostase celular ^(14, 22). Devido à escassez de ferro no microambiente, a *K. pneumoniae* e outras espécies bacterianas desenvolveram múltiplos mecanismos para aumentar a absorção de ferro, entre eles a síntese de quelantes de ferro (sideróforos) ⁽³⁶⁾. Enterobactina (codificada no genoma central), salmochelina, yersiniabactina, aerobactina são sideróforos comumente secretados por *K. pneumoniae* que adquirem ferro ^(26, 35, 37).
- Pili (fímbrias): O primeiro passo no processo infeccioso é a aproximação do microrganismo à superfície mucosa da célula hospedeira. As propriedades adesivas são geralmente mediadas pelas fímbrias. As fímbrias são projeções filamentosas na superfície bacteriana que medeiam a ligação às células, nomeadamente do trato respiratório, gastrointestinal e urinário. São importantes na adesão, colonização, invasão e desenvolvimento de infecções ^(53, 54). Salienta-se que existem dois tipos de pili: tipo 1 presente em toda a família das *Enterobacteriaceae* ⁽³⁶⁾ (intimamente relacionadas com a virulência uma vez que aderem à mucosa ou a superfícies epiteliais), e tipo 3 (ligam-se a células hospedeiras no trato urogenital, respiratório e intestinal podendo resultar em colonização bacteriana, proliferação subsequente nas superfícies mucosas do hospedeiro ou infecção, como pielonefrite ou pneumonia) ^(26, 36, 59, 60).

Um dos atributos mais significativos da patogenicidade da *K. pneumoniae* é a sua capacidade de formar biofilmes, especialmente em cateteres, próteses e outros dispositivos médicos ^(61, 62). Os biofilmes protegem as células bacterianas não apenas dos mecanismos de defesa do hospedeiro e condições de stress, mas também da morte por biocidas, desinfetantes e agentes antibacterianos, mesmo após exposição prolongada ^(58, 63, 64).

2.4. Mecanismos de Resistência

A resistência bacteriana foi descrita pela primeira vez em 1940 após a descoberta de β -lactamases, enzimas bacterianas que destruíam a penicilina ⁽¹²⁾.

A seleção de estirpes resistentes, bem como a transmissão das resistências para estirpes previamente suscetíveis, são mecanismos biológicos de adaptação efetivos em

grande parte das bactérias. Tratando-se de um processo de ocorrência expectável e natural, esta resistência tem sido potenciada pela utilização inapropriada e excessiva dos antimicrobianos ^(11, 43). O problema das resistências aos antibióticos não é sequer exclusivo da saúde humana, estendendo-se a todas as áreas onde se utilizam antibióticos, como a pecuária, agricultura e a saúde animal, o que resulta em fortes pressões de seleção para o surgimento, enriquecimento e difusão de diversos mecanismos de resistência ^(2, 65).

Atualmente, na Região Europeia da OMS, com estimativas da União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE) mais de 670000 infeções e cerca de 33000 mortes são relatadas anualmente, sendo um dos maiores problemas a nível hospitalar e da comunidade, o que torna cada vez mais limitada as alternativas de tratamento disponíveis para o combate de infeções bacterianas ^(17, 24, 25).

A nível mundial há alguns agentes patogénicos que são maioritários na problemática da resistência aos antimicrobianos (**Figura 2.4.1**). No top seis encontra-se a *K. pneumoniae*, seguida do *Staphylococcus aureus*, e no topo da listagem está a *Escherichia coli*. Estes agentes bacterianos acarretam mais problemas e também um maior número de mortes associadas à resistência, tanto em Portugal, como a nível mundial ^(58, 66).

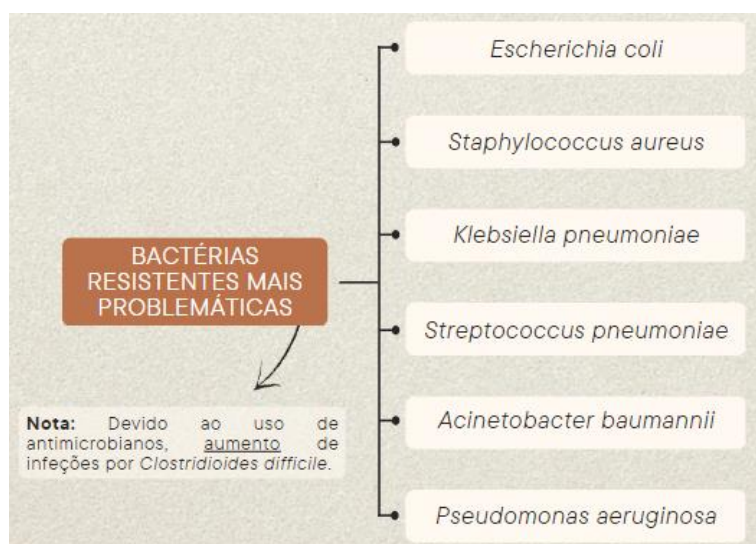


Figura 2.4.1: Bactérias resistentes mais problemáticas a nível mundial. Adaptado de ⁽⁶⁶⁾.

A resistência bacteriana pode ser categorizada em dois tipos, a saber: intrínseca, característica genética transmitida a todas as gerações, ou seja, é inerente à própria espécie bacteriana; e adquirida ^(3, 11).

Um dos exemplos convencionais da resistência intrínseca é o fenótipo resistente a múltiplos fármacos (MDR) característico das bactérias Gram-negativas, que são resistentes a muitas classes de antibióticos clinicamente eficazes contra bactérias Gram-positivas, como é o caso da resistência natural da *K. pneumoniae* à vancomicina e linezolida ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. A resistência adquirida está frequentemente associada à possibilidade de propagação dos genes de resistência (aquisição por conjugação, transformação ou transdução) a uma população bacteriana quer por transferência horizontal ou por ocorrência de mutações espontâneas em diferentes *locus* cromossômicos, que são posteriormente transmitidos verticalmente durante a replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano ^(11, 67, 70). Neste caso, a resistência está diretamente relacionada com a forma como os antimicrobianos são utilizados, nomeadamente os de espectro alargado, pois exercem uma pressão geradora de resistências ao eliminarem espécies mais suscetíveis e assim propiciarem a proliferação das mais resistentes ^(1, 3).

Existe uma ampla diversidade de mecanismos de resistência a antibióticos e uma única estirpe bacteriana pode utilizar diferentes mecanismos de resistência para escapar à atuação de antibióticos (**Anexo 1**). Todavia, o mecanismo que predomina vai depender da natureza do antibiótico, do seu local de ação, da espécie bacteriana, entre outros fatores ^(17, 66).

Deste modo, os mecanismos de resistência podem atuar isoladamente ou em combinação e baseiam-se em quatro tipos diferentes (**Figura 2.4.2**) ⁽⁶⁶⁾:

- **Bombas de efluxo**: São proteínas de transporte dependentes de energia que conferem resistência, pois o fármaco é incapaz de alcançar o local de ação em concentração suficiente para exercer o seu efeito terapêutico, ou seja, diminuem a acumulação intracelular de antibióticos. São responsáveis pela resistência a vários antibióticos desde as fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, β -lactâmicos, tetraciclina e macrólidos ^(51, 66, 71, 72).
- **Impermeabilização**: Capacidade de restringir a entrada de diversas classes de antibióticos através da membrana externa. As *Enterobacteriaceae* são conhecidas por se tornarem resistentes devido à redução do número de porinas (proteínas que permitem a difusão de produtos hidrofílicos para o interior da célula). Assim, a diminuição da expressão de porinas da membrana externa leva a uma diminuição da acumulação intracelular do antibiótico ⁽⁷²⁾.

A impermeabilização existe quando há formação de biofilmes. Estes protegem as bactérias do ataque do sistema imunológico do hospedeiro bem como da ação dos

antimicrobianos, pela consistência espessa e pegajosa da matriz que contém polissacáridos, proteínas e ADN ^(61, 63, 71).

- **Modificação do alvo:** Surge muitas vezes de mutações espontâneas em regiões específicas de genes estruturais que alteram as enzimas alvo, como ADN girase e ácido ribonucleico (ARN) polimerase, ou através de alterações na estrutura do peptidoglicano por interferência com a síntese de proteínas. Isto é o caso de vários antibióticos, desde as fluoroquinolonas até às oxazolidinonas, passando pela colistina, macrólidos, rifamicinas, vancomicina e penicilinas ^(66, 72).
- **Inativação enzimática:** Dos mecanismos mais falados que diz respeito há produção de genes que codificam enzimas, como as β -lactamases (dependendo da sua especificidade podem ser chamadas de penicilinases, carbapenemases e cefalosporinas) que hidrolisam o anel β -lactâmico, inativando o antibiótico ^(66, 72).

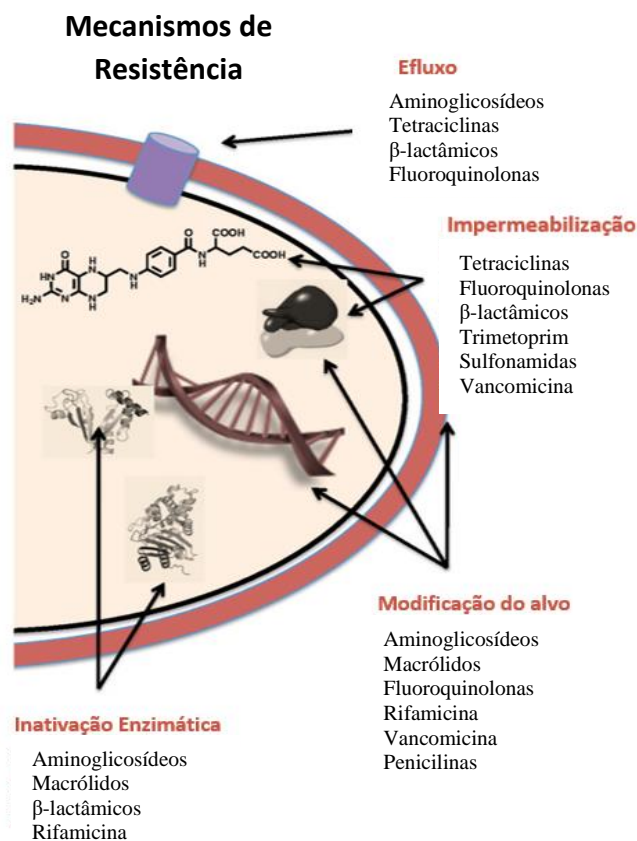


Figura 2.4.2: Principais mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos. Adaptado de ^{(30, 51,}

58).

Existem dois mecanismos de resistência mais comumente descritos na *K. pneumoniae* e que apresentam um aumento exponencial: a expressão de β -lactamases de espectro alargado (ESBL) (confere resistência aos β -lactâmicos); e a expressão de carbapenemases (confere resistência a praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos incluindo os carbapenemos) ⁽³³⁾. Também é evidente este aumento exponencial na fraca sensibilidade às cefalosporinas, quinolonas e aminoglicosídeos ^(1, 24).

➤ **β -lactamases de espectro alargado:**

As β -lactamases são enzimas que têm a capacidade de hidrolisar o anel β -lactâmico, provocando deste modo a inativação do antibiótico ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

A primeira β -lactamase mediada por um plasmídeo em bactérias Gram-negativas foi descoberta na Grécia na década de 1960. Esta foi denominada de TEM-1 devido ao nome do paciente na qual ocorreu o isolamento (*Temoniera*), seguido pelas enzimas TEM-2 ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾.

Posteriormente, após isolamento de outras enzimas, houve uma rápida disseminação a nível global encontrando-se atualmente em espécies da família de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, entre outros.

No ano de 1982, uma segunda β -lactamase foi isolada na *K. pneumoniae* denominada de *Sulphydryl Variable* (SHV-1). Não obstante ao desenvolvimento de novos antibióticos em resposta à elevada prevalência de β -lactamases em determinados microrganismos (como SHV-1 em *K. pneumoniae*) ⁽³⁹⁾, como sendo as oximinocefalosporinas ou cefalosporinas de terceira geração que foram vastamente utilizadas na década de 1960 no combate de infeções provocadas pelas bactérias Gram-negativas, estas têm exercido uma pressão seletiva no desenvolvimento de resistências. Devido à resistência a estes antibióticos de largo espectro, surgiram as novas β -lactamases denominadas de ESBL ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾.

As β -lactamases podem ser agrupadas tendo em conta a sua estrutura molecular, com base na classificação de *Ambler*, que as divide em categorias de A-D. As classes A, C e D incluem as serino β -lactamases, com serina no centro ativo. As β -lactamases da classe A têm a capacidade de hidrolisar uma ampla variedade de β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas (TEM, SHV), ESBL e carbapenemases. As da classe B (englobam as metalo β -lactamases (MBL), com zinco no centro ativo) não são inibidas pelos inibidores das β -lactamases e incluem as imipenases. Na classe C (prevalente nas

Enterobacteriaceae) encontram-se as cefalosporinas AmpC. Por último, a classe D inclui as oxacilinas carbapenemases (OXA) ^(10, 58, 63).

A *K. pneumoniae* é intrinsecamente resistente a penicilinas, como a ampicilina, por meio da produção de várias β -lactamases, como TEM-1, SHV-1, ESBL ou AmpC (ambas com resistência às cefalosporinas de terceira e quarta geração) ^(58, 78).

A *K. pneumoniae* é considerada o principal agente de produção de ESBL. Esta foi identificada pela primeira vez na Europa em 1983 e nos Estados Unidos da América (EUA) em 1989 ⁽²⁶⁾.

As ESBL pertencentes à classe A da classificação de *Ambler*, capazes de hidrolisar as penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração bem como os monobactams ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾, emergiram de β -lactamases TEM e SHV por mutações pontuais ⁽⁷⁷⁾.

Outro grupo bastante heterogéneo são as ESBL da família OXA, com capacidade hidrolítica contra oxacilina e cloxacilina, mas são fracamente inibidas pelo ácido clavulânico, em comparação com as ESBL, TEM e SHV que são inibidas também pelas cefamicinas e carbapenemos ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

As β -lactamases produzidas por bactérias Gram-negativas, como as ESBL e carbapenemases, juntamente com as MBL, são os principais mecanismos de resistência na degradação do anel β -lactâmico ^(14, 79).

➤ **Carbapenemases:**

Após a introdução de carbapenemos e fluoroquinolonas na década de 1990, esta foi acompanhada pelo rápido aparecimento de genes de resistência ⁽¹⁸⁾. Em Portugal, a taxa de resistência aos carbapenemos tem sido marcadamente crescente, com aumento de 2,0% para 11,6%, entre 2012 e 2020, sendo atualmente, a 7.^a taxa mais elevada entre os 29 países europeus participantes na rede de monitorização ^(21, 78, 80-83).

As carbapenemases são β -lactamases que demonstram resistência a quase todos os β -lactâmicos, incluindo carbapenemos (meropenem, imipenem e ertapenem). Estas distinguem-se pelo seu mecanismo de hidrólise, e de acordo com a classificação de *Ambler*, as carbapenemases podem ser classificadas como serino β -lactamases, incluindo a classe A (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)) e classe D (OXA), e como MBL, pertencente à classe B (*Enterobacteriaceae* Resistente a Carbapenemos (ERC)) em que a sua atividade pode ser inibida por ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) ^(13, 52).

O primeiro membro da família KPC, responsável por infecções nosocomiais severas ⁽³⁹⁾, foi identificado nos EUA em 1996 ^(52, 81, 82). Rapidamente, registou-se uma disseminação destes isolados produtores de KPC por todo o mundo, tendo sido identificada pela primeira vez na Europa (França) em 2005 ⁽⁸⁴⁾ e posteriormente em Portugal no ano de 2009 ^(39, 81, 82), com aumento constante, particularmente, em estirpes produtoras de KPC-3 ⁽⁸²⁾.

Após a identificação da KPC-1, surgiram novas variantes com uma a três substituições de aminoácidos ^(85, 86).

Mutações nos genes *bla_{KPC-2}* ou *bla_{KPC-3}* e superexpressão *bla_{KPC}*, estão frequentemente associadas a alterações na permeabilidade da membrana ou aumento da expressão de bombas de efluxo, o que confere resistência a diversos antibióticos, como a ceftazidima/avibactam (cefalosporina de 3.^a geração e um inibidor das β-lactamases) ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

A mutação mais comum é a substituição G532T, que leva à alteração do aminoácido D179Y em KPC-3 (denominado KPC-31) e KPC-2 (denominado KPC-33) ^(19, 52).

Segundo a OMS e de acordo com a resistência aos antibióticos, ERC e resistência às cefalosporinas de 3.^a geração, representam uma ameaça para os sistemas de saúde a nível mundial, uma vez que estas infecções estão associadas a altas taxas de mortalidade e opções limitadas de tratamento ^(47, 48, 82, 90).

Deste modo, constam na lista de agentes patogénicos na categoria de crítico/prioritário para incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de novos antibióticos ^(11, 26, 90).

A resistência às cefalosporinas de terceira geração na *K. pneumoniae* tornou-se bastante difundida na Região Europeia da OMS. Em 2021, percentagens de resistência a antimicrobianos inferiores a 10% foram observadas em 15% dos 41 países/áreas que reportaram dados sobre esse microrganismo, enquanto 44%, particularmente nas partes sul e leste da Região, relataram percentuais de resistência a antimicrobianos de 50% ou mais. Portugal apresentou valores entre 25% a 50% ^(17, 91).

No mesmo ano, as percentagens geralmente eram baixas nas partes norte e oeste da Região Europeia da OMS relativamente à resistência aos carbapenemos. Portugal relatou percentuais de resistência entre os 10% e 25%. Além disso, 30% dos países reportaram percentagens iguais ou superiores a 25%, e 15% dos países/áreas reportaram percentagens de resistência a antimicrobianos iguais ou superiores a 50% ^(17, 91).

2.5. Tipos de Infecções

As infecções hospitalares causadas por bacilos Gram-negativos são o problema mais desafiante para os profissionais de saúde devido às resistências aos antibióticos (11, 18).

As estirpes de *K. pneumoniae* são dos agentes bacterianos mais frequentes de infecções, quer adquiridas na comunidade, quer relacionadas com os cuidados hospitalares, constituindo um grave problema de saúde pública a nível mundial (24). A maioria das infecções causadas por esta bactéria são oportunistas associadas aos cuidados de saúde (37, 82), sendo um dos agentes bacterianos com maior prevalência a nível hospitalar, e portanto, considerado um indicador de IN (2, 30).

Na **Figura 2.5.1**, apresentam-se os principais fatores de risco do doente para aquisição de infecções por *Klebsiella pneumoniae*.

Fatores de risco para aquisição de infecções por <i>Klebsiella pneumoniae</i>
➤ Locais de possível colonização ou infecção: feridas cirúrgicas e queimaduras; dispositivos invasivos (p. ex., cateter, algália); lesões traumáticas/de guerra
➤ Doentes idosos, com mobilidade reduzida, neonatais, imunossupressão, doenças crónicas
➤ Intervenções cirúrgicas invasivas
➤ Elevada afluência aos hospitais; transferências frequentes de doentes entre serviços e hospitais
➤ Internamento recente e/ou prolongado
➤ Doentes em unidades especiais (p. ex., Unidade de Cuidados Intensivos (UCI))
➤ Doenças preexistentes (p. ex., diabetes <i>mellitus</i> e doença renal)
➤ Tratamento prévio com antibióticos, especialmente como profilaxia contínua
➤ Uso inapropriado e excessivo de antibióticos
➤ A ignorância dos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos do fármaco
➤ Falta de higienização das mãos e de condições de isolamento

Figura 2.5.1: Fatores de risco para a aquisição de infecções por *K. pneumoniae*. Adaptado de (23, 24, 26, 92-94).

A *K. pneumoniae*, frequentemente implicada em diversas IACS, é associada a infecções do trato urinário (ITU), infecções respiratórias/pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), infecções da corrente sanguínea relacionadas com cateter, infecções da pele e tecidos moles (30, 80, 82).

As mãos, o trato respiratório e o trato gastrointestinal são os principais locais de colonização, sendo que muitas pessoas possuem um reservatório desta bactéria de forma assintomática, especialmente os profissionais de saúde ^(54, 78), mas a prevalência varia por faixas etárias, localização geográfica e acesso aos cuidados de saúde ⁽²⁴⁾.

- **Infeção do trato urinário:** As ITU são das infeções bacterianas mais comuns, causadas quer por bactérias Gram-negativas quer por bactérias Gram-positivas, entre as mais comuns destacam-se: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus* ⁽⁹²⁾.

As ITU são categorizadas consoante a sua gravidade em infeções não complicadas e complicadas, e constituem um grave problema de saúde pública devido ao aumento de estirpes multirresistentes ^(92, 95).

Em ambos os tipos de infeções, o agente bacteriano mais comum é a *Escherichia coli*, seguindo-se a *K. pneumoniae* e *Enterococcus spp.*.

Uma ITU normalmente inicia-se com contaminação periuretral por um uropatógeno que reside no intestino, seguida pela colonização da uretra e subsequente migração para a bexiga ⁽⁹²⁾. Devido à generalização empírica de antibióticos usados no tratamento destas infeções, a resistência antibacteriana de *Enterobacteriaceae*, especificamente de *E. coli* e *K. pneumoniae*, tem aumentado significativamente em todo o mundo. De acordo com a Rede Europeia de Vigilância de Resistência Antimicrobiana (EARS-Net) (principal sistema de vigilância da UE para agentes patogénicos multirresistentes), a resistência de *E. coli* e *K. pneumoniae* são consideradas altas às principais classes antibacterianas utilizadas na prática clínica ⁽⁹⁵⁾.

- **Pneumonia:** Pode ser categorizada em dois tipos, isto é, a pneumonia adquirida no hospital (ou nosocomial) (PAH), que ocorre pelo menos 48 horas após admissão; e a PAV, que é um tipo de PAH que se desenvolve mais de 48 horas após a intubação endotraqueal. Ambas são causas importantes de morbidade e mortalidade, apesar da implementação de cuidados preventivos e terapêutica antimicrobiana ⁽⁹⁶⁾.

As manifestações da pneumonia caracterizam-se por febre, tosse, aumento da produção de muco, dor torácica pleurítica, dispneia, taquipneia, crepitações ao exame físico e leucocitose. No entanto, a pneumonia por *K. pneumoniae* também está associada a inflamação e necrose acentuadas que podem levar a secreções mucoides e com sangue. A colonização nosocomial do trato respiratório superior é comum em

pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes que necessitam de suporte ventilatório ou internamento na UCI ⁽³⁰⁾.

- **Septicemia:** Encontra-se maioritariamente associada a cateteres, contudo também pode ocorrer na sequência de outras infeções. É uma ameaça devastadora à saúde pública que afeta tanto indivíduos saudáveis quanto aqueles com comorbidades subjacentes, com altas taxas de mortalidade e custos significativos para os Sistemas de Saúde. Em geral, as infeções da corrente sanguínea estão associadas a febre, mas podem ser também assintomáticas, podendo causar disfunção orgânica nos sistemas respiratório, hepático, renal e nervoso central ou até mesmo ao nível dos processos de coagulação ⁽⁸⁵⁾.

Refere-se que a *K. pneumoniae* é responsável por 5 a 13% das infeções da corrente sanguínea, sendo considerado o terceiro agente patogénico mais comum neste tipo de infeções. A bacteriemia causada por este bacilo Gram-negativo suscetível a antimicrobianos está associada a cerca de 26% de mortalidade, valores estes que aumentam com a resistência antimicrobiana ⁽⁸⁵⁾.

- **Infeção da pele e tecidos moles:** Existe uma preocupação global com o aumento de infeções devido às multirresistências ⁽⁹⁷⁾. Representam aproximadamente 13% de todas as infeções causadas pela *K. pneumoniae*, e são observadas sobretudo em pacientes com comorbilidades associadas, como sejam diabetes *mellitus*, imunossupressão, lesões traumáticas, hospitalização prolongada, entre outras ⁽²⁶⁾.

De acordo com diversos autores, estima-se que a frequência de ERC nas infeções da pele e tecidos moles é cerca de 1% ⁽⁹⁷⁾.

3. Algoritmo de tratamento

Anteriormente, foram referenciadas as infeções mais comuns causadas pela *K. pneumoniae*. De seguida, apresentam-se os diversos algoritmos de tratamento de acordo com o tipo/local de infeção.

3.1. Antibioterapia

Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, a prescrição de um antimicrobiano é considerada um dos mais complexos atos da terapêutica medicamentosa

pelas variáveis envolvidas, onde se insere a tríade agente, hospedeiro e fármaco, sendo necessário tomar atenção a todos os parâmetros relacionados com o problema em causa (98-100).

A escolha do antimicrobiano mais apropriado requer o conhecimento da identificação do microrganismo; da sua suscetibilidade para o fármaco em particular; do local da infeção, grau e tipo da resposta imunológica à infeção; dos fatores do paciente (p. ex., alcoolismo, idade avançada, doenças autoimunes, gestação, função hepática e renal decisivas para a farmacocinética do antimicrobiano); da segurança do fármaco; e do custo do tratamento ⁽³³⁾. De modo ideal, o fármaco antimicrobiano usado para tratar a infeção deve ser selecionado depois da identificação do microrganismo e do estabelecimento da sua suscetibilidade aos fármacos. No entanto, em casos de urgência, num paciente em estado crítico, esta demora na identificação e suscetibilidade podem ser fatais. Dada esta circunstância, é administrada terapia empírica com base no local da infeção e pela anamnese (isto é, histórico de infeções prévias, tratamento antimicrobiano recente, e o facto da infeção ter sido adquirida em ambiente hospitalar ou da comunidade) (51, 98, 101).

Os antibióticos representam um grupo de fármacos altamente diversificado que interferem no crescimento bacteriano, exercendo a sua atividade bacteriostática (inibem o crescimento bacteriano) ou bactericida (causam a morte das bactérias) ^(51, 102, 103).

Estes apresentam atividade notavelmente potente e específica devido à sua seletividade para os alvos. Conhecem-se diversos mecanismos pela qual os antibióticos atuam, entre os quais a inibição da síntese da parede celular (p. ex., β -lactâmicos); inibição da síntese proteica através da ligação às subunidades ribossomais (p. ex., aminoglicosídeos, tetraciclina e macrólidos); inibição da síntese de ácidos nucleicos (p. ex., quinolonas); e inibição da síntese de folato, essencial na formação de porinas (p. ex., sulfonamidas) ⁽¹³⁾.

De acordo com as diretrizes de tratamento clínico, o uso de antibióticos de espectro estreito deve ser preferido na prática médica ao uso de antibióticos de amplo espectro, devido à propensão de desenvolvimento de resistência antimicrobiana ⁽⁸³⁾.

Todavia, tem havido um consenso crescente na terapia combinada para o tratamento de infeções bacterianas Gram-negativas na expectativa de ampliar a cobertura empírica, melhorar os resultados clínicos através do sinergismo (p. ex., associação de β -lactâmicos com aminoglicosídeos) ⁽⁵¹⁾ e reduzir o desenvolvimento de resistências ⁽¹⁴⁾.

Na **Tabela 3.1** expõe-se a antibioterapia das infeções mais comuns causadas pela *Klebsiella pneumoniae*.

Tabela 3.1: Antibioterapia das infeções por *Klebsiella pneumoniae*. Adaptado de (52, 93, 97, 101, 104-108).

CAPT: co-resistência a carbapenemos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclina; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral.

Localização		1.ª linha	Alternativas	Comentários
Infeção do trato urinário não complicada	ESBL	Nitrofurantoína (100 mg 12/12h VO) Cotrimoxazol (160 mg TMP/800 mg SMX 12/12h VO) Piperacilina/Tazobactam (4 g/0,5 g 8/8h IV) Amicacina (15 mg/kg/dose IV)	Amoxicilina/Ácido clavulânico (45 mg/6,4 mg/kg/dia 12/12h IV) Cefepima (1 g 12/12h IV)	Pode ser associado com nitrofurantoína, ciprofloxacina, cotrimoxazol, fosfomicina ou pivmecillinam. Duração: 5 a 7 dias.
	AmpC	Amicacina (15 mg/kg/dose IV)	Cefepima (1 g 12/12h IV)	
	ERC	Levofloxacina (500 mg IV ou VO) Ciprofloxacina (400 mg 8/8h ou 12/12h IV ou 500-750 mg VO 12/12h) Cotrimoxazol (160 mg TMP/800 mg SMX 12/12h VO) Nitrofurantoína (100 mg 12/12h VO)	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Meropenem/Vaborbactam (2 g/2 g 8/8h IV) Imipenem/Cilastatina/Relebactam (500 mg 6/6h IV) Cefiderocol (2 g 8/8h IV) Colistina (9 MUI/dia em 2-3 doses IV)	
Infeção do trato urinário complicada	ESBL	Meropenem (500 mg ou 1000 mg 8/8h perfusão IV 15-30min)	Imipenem (1,5 a 2 g 8/8h IV) Ertapenem (1 g 1x/dia IV) Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Plazomicina (15 mg/kg IV)	Pode ser associado com nitrofurantoína ou fosfomicina. Duração: 7 a 14 dias. Nota: ter em atenção a função renal.
	KPC	Meropenem (500 mg ou 1000 mg 8/8h perfusão IV 15-30min)	Meropenem (500 mg ou 1000 mg 8/8h perfusão IV 15-30min) + Ciprofloxacina (400 mg 8/8h ou 12/12h IV ou 500-750 mg VO 12/12h) ou Amicacina (15 mg/kg/dose IV); Meropenem (500 mg ou 1000 mg 8/8h perfusão IV 15-30 min) + Colistina (9 MUI/dia em 2-3 doses IV) ou Fosfomicina (3 g 1x/dia VO)	
	ERC	Levofloxacina (500 mg IV ou VO) Ciprofloxacina (400 mg 8/8h ou 12/12h IV ou 500-750 mg VO 12/12h) Cotrimoxazol (160 mg TMP/800 mg SMX 12/12h VO)	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Meropenem/Vaborbactam (2 g/2 g 8/8h IV) Imipenem/Cilastatina/Relebactam (500 mg 6/6h IV)	

Tabela 3.1: Antibioterapia das infecções por *Klebsiella pneumoniae*. (cont.)

<p>Infeção da pele e tecidos moles (considerar KPC)</p>	<p>Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Meropenem/Vaborbactam (2 g/2 g a cada 8h, em perfusão 3h – sujeito a monitorização adicional)</p>	<p>Imipenem/Cilastatina/Relebactam (1,25 g 6/6h IV) Cefiderocol (2 g 8/8h IV) Ceftarolina/Avibactam (600 mg) Eravaciclina (1 mg/kg/dose 12/12h IV) Plazomicina (15 mg/kg IV)</p>	<p>Monoterapia ou associação com polimixinas, tigeciclina, gentamicina ou fosfomicina. A drenagem cirúrgica pode ser suficiente. Duração: 5 a 14 dias.</p>
<p><i>K. pneumoniae</i> resistente a CAPT</p>	<p>Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) (nas MBL associação com aztreonam – 2 g 8/8h IV) Meropenem/Vaborbactam (2 g/2 g 8/8h IV) Imipenem/Relebactam (1,25 g 6/6h IV)</p>	<p>Plazomicina (15mg/kg IV) Fosfomicina (3g 1x/dia VO) Cefiderocol (2g 8/8h IV) Eravaciclina (1mg/kg/dose 12/12h IV)</p>	<p>Potencial para emergência de resistências a Ceftazidima/Avibactam devido a mutações das KPC.</p>
<p>Pneumonia</p>	<p>Cefuroxima (750 mg 8/8h IV ou IM) Cefotaxima (1 g 12/12h IV ou IM) Ceftriaxona (1-2 g/dia IV)</p>	<p>Ciprofloxacina (400 mg 8/8h ou 12/12h IV ou 500-750 mg VO 12/12h) Levofloxacina (500 mg IV ou VO) Imipenem (1,5 a 2 g 8/8h IV) Meropenem (1 g 8/8h IV)</p>	<p>A administração de cefotaxima e ceftriaxona deve ser continuada por um período mínimo de 48 a 72h após as primeiras evidências de resposta terapêutica. Duração: 7 dias.</p>
<p>Pneumonia (PAV ou PAH)</p>	<p>Piperacilina/Tazobactam (4,5 g IV a cada 6h) Cefepima (2 g 8/8h IV, infusão 3h)</p>	<p>Levofloxacina (500 mg IV ou VO) Imipenem (1,5 a 2 g 8/8h IV) Meropenem (1 g 8/8h IV)</p>	<p>Ter atenção ao ajuste da função renal. Duração: 5 a 14 dias.</p>
<p>Septicémia</p>	<p>Tigeciclina (dose inicial 100 mg, seguida de 50 mg 12/12h) + Gentamicina (1 mg/kg/dose 8/8h IV) Tigeciclina (dose inicial 100 mg, seguida de 50 mg 12/12h) + Colistina (9 MUI/dia IV dividida em 2-3 doses)</p>	<p>Meropenem (1 g 8/8h IV) + Tigeciclina (dose inicial 100 mg, seguida de 50 mg 12/12h) Meropenem (1 g 8/8h IV) + Colistina (9 MUI/dia em 2-3 doses IV)</p>	<p>Duração: 5-14 dias.</p>

Tabela 3.1: Antibioterapia das infecções por *Klebsiella pneumoniae*. (cont.)

<i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemos (sem produção carbapenemases)	Resistente ao ertapenem	Meropenem (2 g 8/8h IV)	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Quinolonas	Potencial para emergência de resistências a Ceftazidima/Avibactam devido a mutações das KPC.
	Resistente a ertapenem e meropenem	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV) Imipenem/Relebactam (1,25 g 6/6h IV)	Aztreonam/Avibactam (1-2 g 8/8h IV)	
<i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemos (com produção carbapenemases)	OXA	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV)	Aztreonam/Avibactam	Potencial para emergência de resistências a Ceftazidima/Avibactam devido a mutações das KPC.
	KPC	Ceftazidima/Avibactam (2,5 g 8/8h IV)	Aztreonam/Avibactam	
	MBL	Aztreonam/Avibactam (1-2 g 8/8h IV)	Tigeciclina (200 mg IV) Eravaciclina (1 mg/kg/dose 12/12h IV) Aminoglicosídeos	

3.1.1. Penicilinas

Os β -lactâmicos são antibióticos com atividade bactericida que resulta da sua ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBP), transpeptidases de membrana que são responsáveis pela ligação do peptidoglicano ^(58, 109).

Deste modo, o mecanismo de ação dos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos) compreende a inibição da síntese da parede celular, o que leva a que a estrutura do peptidoglicano fique fragilizada e a célula bacteriana acabe por entrar em lise quando exposta a diferentes pressões osmóticas ^(108, 110).

Uma particularidade dos β -lactâmicos é serem tempo (T)-dependente, pois apresentam atividade bactericida dependente do tempo em que a sua concentração está acima do limiar mínimo de eficácia (concentração mínima inibitória (MIC)) ^(108, 111).

A **penicilina** foi o primeiro antibiótico a ser desenvolvido e utilizado na terapêutica, após modificações ^(11, 37). A estrutura química genérica das penicilinas (**Figura 3.1.1.1**) consiste num anel tiazolidina (cinco membros) ligado ao característico anel β -lactâmico com a correspondente cadeia lateral. Estas exercem a sua atividade bactericida pela inibição da síntese da parede celular através da sua ligação covalente às enzimas transpeptidases, PBP ⁽¹¹²⁾.

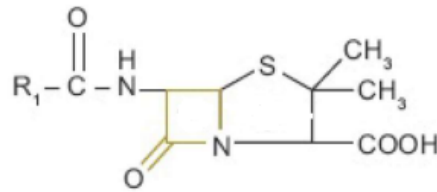


Figura 3.1.1.1: Estrutura química das penicilinas. Adaptado de ⁽¹¹³⁾.

Consoante a adição de determinados precursores ao meio de cultura, são produzidos diferentes antibióticos, como seja a penicilina G ou também designada de benzilpenicilina, pela adição de ácido fenilacético, ou penicilina V (fenoximetilpenicilina) pela adição de ácido fenoxiacético ^(112, 114, 115).

As **penicilinas G e V** (**Figura 3.1.1.2**) são ativas contra vários bacilos e cocos Gram-positivos e Gram-negativos, mas estas penicilinas têm diversas desvantagens, principalmente pelo facto de serem suscetíveis à ação das β -lactamases e pela sua rápida eliminação pelo organismo ^(116, 117).

Com o intuito de ultrapassar estas barreiras, e com a descoberta do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), procedeu-se ao desenvolvimento de penicilinas semissintéticas (metecilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas, carboxipenicilinas, entre outras). Um aspeto importante no desenvolvimento destas penicilinas foi o seu espetro de atividade antibacteriano, na qual é dependente da estrutura química, da capacidade de permeabilização da membrana celular de bactérias Gram-negativas, da suscetibilidade face às β -lactamases e da afinidade pelas PBP ^(51, 63, 112).

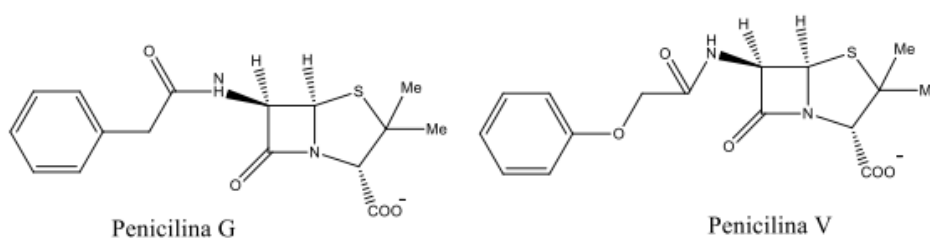


Figura 3.1.1.2: Estrutura química da penicilina G e penicilina V, respetivamente. Adaptado de ^(118, 119).

A **amoxicilina** (Amoxil[®]), via intramuscular (IM) ou via intravenosa (IV), está indicada em situações de cistite e/ou pielonefrite aguda, pneumonia adquirida na comunidade, entre outras infeções (**Figura 3.1.1.3**). A dose de amoxicilina é dependente

do agente patogénico, da sua suscetibilidade, da gravidade e o local da infeção, bem como da idade, peso e função renal do doente em causa ⁽¹²⁰⁻¹²²⁾. A amoxicilina e a ampicilina são exemplos de penicilinas de largo espectro de ação. Contudo, estas são suscetíveis à hidrólise por β -lactamases. De modo a contornar este facto, são frequentemente administradas em associação com inibidores das β -lactamases ⁽¹²⁰⁻¹²³⁾.

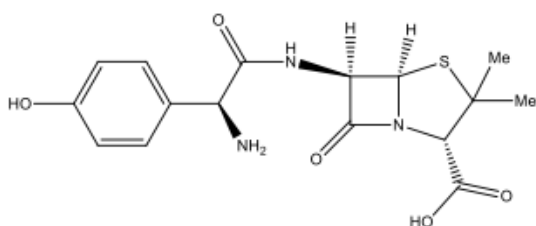


Figura 3.1.1.3: Estrutura química da amoxicilina. Adaptado de ⁽¹²⁰⁾.

A **amoxicilina/ácido clavulânico** (Clavepen[®]; Betamox[®]) é indicada no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, cistite e pielonefrite, infeções da pele e dos tecidos moles, infeções intra-abdominais e como profilaxia contra infeções associadas a intervenções cirúrgicas *major*. O tratamento não deve exceder um período superior a 14 dias ⁽¹²³⁻¹²⁶⁾.

A administração pode ser por injeção IV lenta, durante 3 a 4 minutos ou através de perfusão durante 30 a 40 minutos. Não se recomenda a administração IM. A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas cutâneas. Se, após início do tratamento houver ocorrência de eritema generalizado e febril associado a pústulas, deve-se descontinuar de imediato o tratamento e este constitui contraindicação para qualquer administração subsequente de amoxicilina ^(125, 126).

Antibióticos da família das penicilinas podem reduzir a excreção do metotrexato provocando um aumento potencial da sua toxicidade. De modo semelhante, a associação de probenecida pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos de amoxicilina pela diminuição da secreção tubular renal da mesma.

Como efeitos indesejáveis mais comuns estão descritos os distúrbios gastrointestinais (DGI), candidíase mucocutânea, hipersensibilidade ⁽¹²⁴⁾.

A **piperacilina** pertence à mais recente classe de penicilinas de largo espectro de ação (**Figura 3.1.1.4**). Esta requer a administração por via parentérica, uma vez que é sensível à hidrólise e é habitualmente administrada com um inibidor das β -lactamases, o tazobactam ⁽¹²⁷⁾.

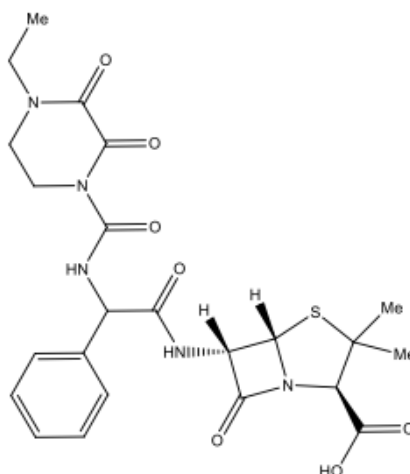


Figura 3.1.1.4: Estrutura química da piperacilina. Adaptado de ⁽¹²⁷⁾.

A piperacilina (ureidopenicilina) e a ticarcilina (carboxipenicilina) são denominadas penicilinas antipseudomonas devido à sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Ambas apresentam eficácia contra vários bacilos Gram-negativos, exceto contra *Klebsiella pneumoniae* em que a sua eficácia pode ser limitada ou nula pela produção de penicilinases ⁽¹²⁷⁾. A associação com tazobactam e ácido clavulânico, respetivamente, estende o espectro antimicrobiano destes fármacos, incluindo organismos produtores de penicilinases ⁽⁵¹⁾. Todavia, todas as estirpes de *K. pneumoniae* são intrinsecamente resistentes à ampicilina e ticarcilina ^(68, 69).

Este antibiótico está indicado no tratamento de infeções das vias respiratórias inferiores, ITU complicadas e não complicadas, infeções intra-abdominais, infeções da pele e tecidos moles, septicémia bacteriana, infeções bacterianas em doentes neutropénicos, geralmente associado a um aminoglicosídeo, e infeções polimicrobianas causadas por aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos e anaeróbios ^(101, 128-130).

Devido ao largo espectro de atividade, este antibiótico é particularmente útil no tratamento de infeções mistas e como terapêutica empírica antes de se conhecerem os resultados dos exames bacteriológicos e do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) ⁽¹²⁹⁾.

Não é recomendado piperacilina/tazobactam no tratamento de infecções graves causadas por organismos produtores de ESBL ^(93, 101, 129).

Recomenda-se a utilização de 4,5 g de piperacilina/tazobactam administrados a cada 8 horas, por injeção IV lenta ou por perfusão lenta. Em casos de insuficiência renal e crianças abaixo dos 12 anos de idade, são necessários ajustes da dose. De salientar que a administração de piperacilina/tazobactam deve ser mantida pelo menos 48 horas após a resolução dos sinais e sintomas clínicos, com a duração de tratamento compreendida entre 5 e 14 dias ⁽¹²⁹⁾.

Em casos graves de hipersensibilidade pode ser necessária a administração de adrenalina ou outras medidas de emergência. Como efeitos indesejáveis mais frequentes salientam-se os seguintes: hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipocaliemia, hipoproteinemia total e erupção cutânea ⁽¹²⁹⁾.

Consoante os valores de MIC, são considerados suscetíveis às *Enterobacteriaceae* para valores abaixo de 16 mg/l e resistentes para valores superiores a 128 mg/l ⁽¹²⁹⁾.

3.1.2. Cefalosporinas

As cefalosporinas estão relacionadas estrutural e funcionalmente com as penicilinas, apresentam os mesmos mecanismos de ação e são afetadas pelos mesmos mecanismos de resistência. Assim, tal como nas penicilinas, existem locais onde podem ser adicionados radicais que permitem modificar diversas propriedades ⁽⁵¹⁾. Contudo, tendem a ser mais resistentes a certas β -lactamases ^(63, 131). À semelhança da estrutura química das penicilinas, as cefalosporinas (**Figura 3.1.2.1**) apresentam um sistema bicíclico composto pelo anel β -lactâmico ligado a um anel dihidrotiazina (seis membros). Este é um grupo de antibióticos β -lactâmicos extenso, dividido em cinco gerações, consoante o seu espectro antibacteriano ⁽¹³²⁾.

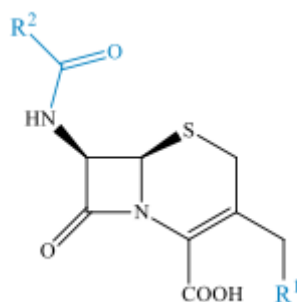


Figura 3.1.2.1: Estrutura química geral das cefalosporinas. Adaptado de ⁽¹³³⁾.

Só na década de 70, surgiram as cefalosporinas de segunda geração com atividade contra bacilos Gram-negativos produtores de β -lactamases. Porém, estas cefalosporinas são menos ativas contra estafilococos e enterococos. Surgiram então dois grupos distintos de cefalosporinas de 2.^a geração: as cefamicinas (cefotaxima) e as oximinocefalosporinas (cefuroxima) (**Figura 3.1.2.2**). Contrariamente à cefotaxima, esta mantém a atividade contra estreptococos e, embora em menor extensão, também contra estafilococos.

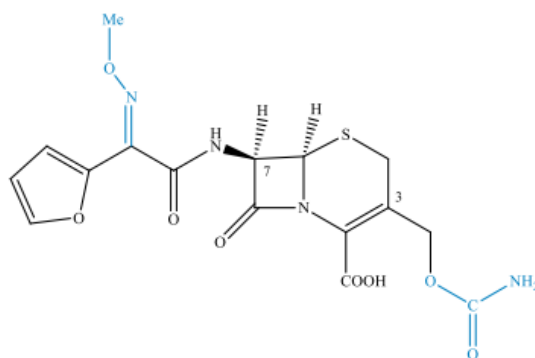


Figura 3.1.2.2: Estrutura química da cefuroxima. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾.

A **cefuroxima** (Zofiren[®]; Antibioxime[®]) está indicada no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em ITU complicadas, incluindo pielonefrite, infecções dos tecidos moles, infecções intra-abdominais e na profilaxia de infecções em cirurgia gastrointestinal (GI), cardiovascular e ginecológica. Recomenda-se a administração de 750 mg a cada 8 horas por via IV ou IM, no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade. Outras dosagens podem ser tidas em conta consoante a função renal (necessária redução da dose para compensar a sua excreção mais lenta) e consoante o peso do doente em causa ⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾.

A sua administração prolongada pode resultar no crescimento excessivo de *Candida* ou *Clostridioides difficile*, o que pode requerer a interrupção do tratamento.

A cefuroxima pode afetar a flora intestinal, levando a uma baixa reabsorção do estrogénio, reduzindo assim a eficácia dos contraceptivos orais. Também não é recomendada a sua administração concomitante com probenecida pelo prolongamento da excreção do antibiótico e produção de um pico sérico ^(135, 136).

Como efeitos indesejáveis são manifestados mais frequentemente neutropenia, eosinofilia, aumentos transitórios das enzimas hepáticas ou da bilirrubina ⁽¹³⁴⁾.

A resistência às cefalosporinas de 2.^a geração está associada a hidrólise pelas ESBL e enzimas AmpC, afinidade reduzida das PBP para a cefuroxima, bombas de efluxo ou impermeabilidade da membrana exterior ^(135, 136).

No final da década de 70, começou a surgir uma terceira geração de cefalosporinas da qual fazem parte a **ceftazidima**, **cefotaxima** e **ceftriaxona** ⁽³⁹⁾. A substituição pelo anel aminotiazol melhora a penetração destas cefalosporinas através da membrana externa das bactérias Gram-negativas, tornando a sua atividade acrescida. Estas assumiram um papel importante no tratamento das doenças infecciosas ⁽⁵¹⁾.

Estas cefalosporinas são, de uma forma geral, menos ativas do que as cefalosporinas de gerações anteriores contra cocos Gram-positivos, mas apresentam maior atividade face a bactérias da família *Enterobacteriaceae*, incluindo estirpes produtoras de β -lactamases.

A **ceftazidima** (Ceftazim[®]) possui uma elevada afinidade pelas PBP de *P. aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos, sendo mais estável do que as cefalosporinas de gerações anteriores contra as β -lactamases plasmídicas e cefalosporinases. Está indicada no tratamento da pneumonia nosocomial, ITU complicadas, infeções complicadas da pele e tecidos moles e outras infeções. Este antibiótico (**Figura 3.1.2.3**), geralmente, tem ação restrita a bactérias aeróbias Gram-negativas ^(137, 138).

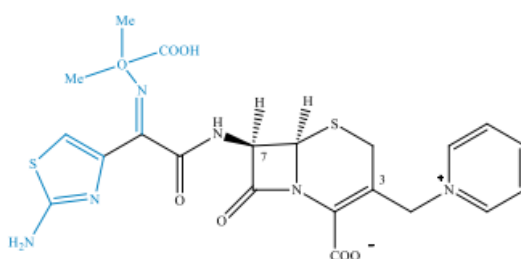


Figura 3.1.2.3: Estrutura química da ceftazidima. Adaptado de ⁽¹³⁷⁾.

Recomenda-se a utilização de 1-2 g a cada 8 horas, por via IV. Dada a excreção da forma inalterada pelos rins, em doentes com função renal comprometida, deve ser administrada uma dose inicial de 1 g de ceftazidima com a subsequente manutenção das doses baseadas na depuração da creatinina ⁽¹³⁸⁾. Devido ao espetro limitado de atividade antibacteriana e à sua suscetibilidade à hidrólise por várias ESBL, não é adequada a sua utilização como agente único de tratamento, sendo frequentemente associada aos inibidores das β -lactamases, como exemplo o avibactam ^(96, 137).

Ceftazidima/avibactam obteve a aprovação em 2015, e no mesmo ano foi observada resistência num isolado KPC ⁽¹³⁹⁾.

Esta associação, ceftazidima/avibactam (Zavicefta[®]), está indicada no tratamento das seguintes infecções: infecção complicada intra-abdominal, ITU complicadas, incluindo pielonefrite e PAH, incluindo PAV ^(58, 92, 140-142). Recomenda-se a utilização IV de 2 g/0,5 g a cada 8 horas, com duração de tratamento compreendido entre 5 a 14 dias. Consoante o peso e a clearance da creatinina devem ser ajustadas as doses de ceftazidima/avibactam ⁽¹⁴⁰⁾. Desprovido de qualquer atividade antimicrobiana intrínseca, o espectro inibitório do avibactam (composto semissintético aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA; *Food and Drug Administration*) em 2014) ⁽¹¹⁾ inclui muitas das enzimas que inativam a ceftazidima, incluindo as β -lactamases da classe A e C, bem como algumas enzimas da classe D (ESBL, KPC e OXA-48), mas não as enzimas da classe B (MBL) ^(105, 142), que são inibidas apenas pelo aztreonam, um monobactamo sensível às β -lactamases da classe A e C, bem como algumas β -lactamases de classe D ^(14, 58, 137). Considera-se que Zavicefta[®] tem um elevado teor de sódio (equivalente a 7,3% da máxima ingestão diária recomendada pela OMS). Tal deve ser tido em consideração na sua administração em doentes que estão a fazer uma dieta com controlo de sódio. Os efeitos indesejáveis atribuídos ao seu uso terapêutico são DGI, eosinofilia, trombocitose, trombocitopenia, alterações nas enzimas hepáticas e urticária ⁽¹⁴⁰⁾.

A **cefotaxima** (Resibelacta[®]; Fotaxil[®]; Antadar[®]) apresenta uma atividade acrescida contra *Enterobacteriaceae*. Está indicada no tratamento de infecções graves, particularmente devidas a bactérias Gram-negativas multiresistentes: infecções das vias respiratórias inferiores, incluindo pneumonia bacteriana (p. ex., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *S. aureus*), infecções genito-urinárias, infecções da pele, tecidos moles, incluindo queimaduras e feridas infetadas, septicémia, entre outras ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾.

Nas infecções graves sem antibiograma disponível, é indicada a associação terapêutica de cefotaxima e aminoglicosídeo. Pode ser administrada por via IV ou IM consoante a gravidade da infecção, a sensibilidade do organismo causador da infecção e o estado do utente ⁽¹⁴³⁾. Contudo, a administração de cefotaxima (**Figura 3.1.2.4**) deve ser mantida por mais 3 ou 4 dias após melhoria dos sintomas ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾. É prudente vigiar a função renal durante o tratamento em caso de associação da cefotaxima com antibióticos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos, polimixinas B e colistina) ou com

diuréticos da ansa (p. ex., furosemda)^(143, 147). A dor temporária no local de administração e DGI são dos efeitos indesejáveis mais comuns na terapêutica com cefotaxima^(143, 147).

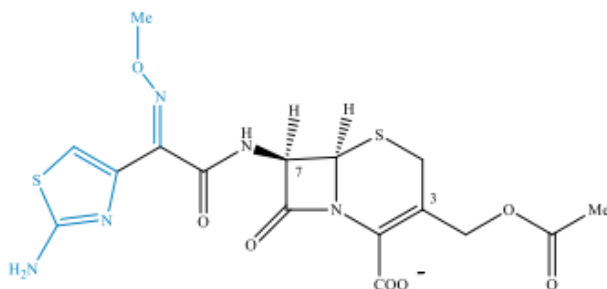


Figura 3.1.2.4: Estrutura química da cefotaxima. Adaptado de⁽¹⁴⁷⁾.

A **ceftriaxona** (Betasporina[®]; Kemudin[®]; Medaxone[®]) apresenta o maior tempo de semi-vida das cefalosporinas (6 a 8 horas), o que simplifica a posologia (apenas uma administração diária). O seu espectro de ação é semelhante ao da cefotaxima, apresentando boa atividade face a bactérias Gram-negativas e atividade moderada contra bactérias Gram-positivas. Apresenta de entre o leque de indicações terapêuticas, o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade e PAH, ITU complicadas, incluindo pielonefrite, e infeções complicadas da pele e dos tecidos moles^(24, 148-151).

A administração de ceftriaxona (**Figura 3.1.2.5**) é exclusivamente por via IV e depende da gravidade, da suscetibilidade, do local e tipo de infeção, e da idade e função hepatorenal do doente. Em geral, recomenda-se, para adultos, a administração de 1-2 g uma vez por dia⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾.

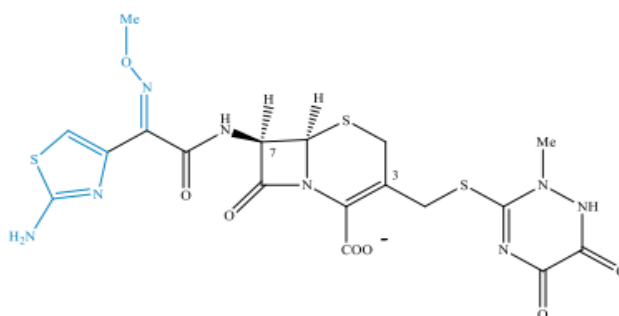


Figura 3.1.2.5: Estrutura química da ceftriaxona. Adaptado de⁽¹⁴⁸⁾.

Em doentes com compromisso renal, não existe a necessidade de reduzir a dose de ceftriaxona, desde que a função hepática não esteja comprometida. Apenas em casos extremos em que a clearance da creatinina seja < 10 ml/min, a dose de ceftriaxona não

deve exceder 2 g por dia. A duração da terapêutica deve ser continuada por um período de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou evidência de erradicação bacteriana. Está contraindicada a associação de ceftriaxona com cálcio, pela formação de precipitados. Além disso, este fármaco não deve ser administrado a recém-nascidos, pelo risco acrescido de encefalopatia por bilirrubina ⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾.

Reações de hipersensibilidade, síndrome de Stevens Johnson, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos podem ser fatais e requerem a interrupção imediata do tratamento.

Salienta-se que é necessária monitorização frequente da relação normalizada internacional, na utilização concomitante com anticoagulantes orais pelo risco aumentado de hemorragia, associado ao aumento do efeito antagonista da vitamina K ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾.

A ceftriaxona atravessa a barreira placentária, portanto, deve ser apenas administrada durante a gravidez no 1.º trimestre se o benefício for superior ao risco ⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾.

A **cefepima** (Ilipim IP[®]), uma cefalosporina de quarta geração (**Figura 3.1.2.6**), é comparável às cefalosporinas de terceira geração, embora apresente uma maior estabilidade face às β -lactamases devido à sua estrutura química ⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾.

Este antibiótico é ativo contra *P. aeruginosa*, *S. aureus* sensíveis à metilina, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, mas apresenta atividade reduzida contra *E. faecalis*, *Listeria monocytogenes* e *Bacteroides fragilis* ^(51, 153).

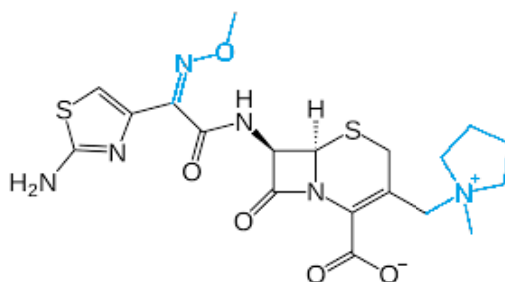


Figura 3.1.2.6: Estrutura química da cefepima. Adaptado de ⁽¹⁵⁴⁾.

Pela presença, em simultâneo, de cargas negativas e positivas na estrutura química da cefepima, a sua penetração através dos canais de porina da membrana externa das bactérias Gram-negativas é facilitada. A sua afinidade para as PBP está confirmada tanto para bactérias Gram-negativas como Gram-positivas ^(96, 152, 153).

A cefepima está indicada no tratamento da pneumonia (nosocomial e adquirida na comunidade), ITU complicadas, incluindo pielonefrite, como não complicadas, e infecções da pele e estruturas cutâneas ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾. A duração usual do tratamento não deve ser inferior a 7 dias ou superior a 14 dias ⁽¹⁵²⁾.

A cefepima deve ser administrada com precaução a doentes com antecedentes de asma ou diátese alérgica. Tal como acontece com outros antibióticos, a utilização de cefepima pode resultar no crescimento excessivo de agentes patogénicos não sensíveis ^(153, 154, 156). Este antibiótico atravessa a barreira placentária, e devido à falta de evidência clínica, esta só deverá ser utilizada no primeiro trimestre da gravidez após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco ^(152, 154, 156).

Esta cefalosporina é metabolizada em N-metilpirrolidina, sendo convertida posteriormente em N-óxido. Cerca de 85% da dose inicialmente administrada é eliminada na sua forma não alterada na urina ^(152, 153, 155).

A **ceftarolina** (Zinforo[®]), uma cefalosporina de quinta geração, possui atividade contra estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina, pela forte ligação às PBP 1-4, e também contra estirpes de *S. pneumoniae* multirresistentes e *K. pneumoniae* ⁽¹⁴¹⁾. A ceftarolina fosamilo atua como um pró-fármaco da ceftarolina, sendo convertida no seu metabolito ativo (ceftarolina) no plasma, através da ação das fosfatases. A presença do anel 1,2,4-tiadiazol (**Figura 3.1.2.7**) facilita a penetração através da membrana de bactérias Gram-negativas, apresentando assim atividade face às bactérias da família *Enterobacteriaceae* e outras bactérias Gram-negativas ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾.

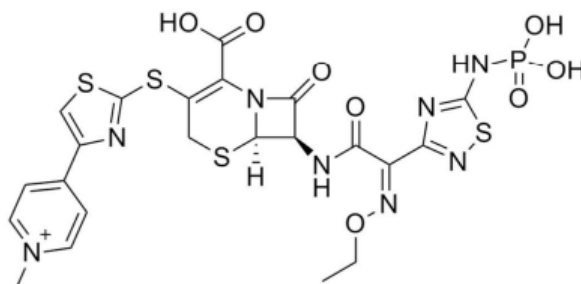


Figura 3.1.2.7: Estrutura química da ceftarolina. Adaptado de ⁽¹⁶⁰⁾.

A ceftarolina está indicada no tratamento de infeções complicadas da pele e tecidos moles e no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade ⁽¹⁴¹⁾. A duração do tratamento recomendado é de 5 a 14 dias para infeção da pele e tecidos moles e de 5 a 7

dias para pneumonia, com uma posologia, para ambos os tratamentos, de 600 mg IV a cada 12 horas. A ceftarolina não é um agente indutor nem inibidor do citocromo P₄₅₀, e também não é nem substrato nem inibidor dos transportadores da recaptação renal ⁽¹⁵⁹⁾. Como medida de precaução, é preferível evitar a sua utilização durante a gravidez ⁽¹⁵⁸⁾.

A ligação da ceftarolina às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 20%) ⁽¹⁵⁹⁾.

De modo a expandir a atividade da ceftarolina contra estirpes de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL fez-se a associação ao avibactam, um inibidor de serina-β-lactamases sem estrutura β-lactâmica ⁽⁹⁷⁾. Esta associação foi aprovada em 2018 pela FDA ^(11, 161, 162).

Cefiderocol (Fetroja[®]) é uma cefalosporina siderófora com estrutura semelhante à ceftazidima e cefepima (**Figura 3.1.2.8**), com capacidade de ligação ao ferro livre extracelular ^(108, 132, 142). Subsequentemente, liga-se às PBP, inibindo a síntese da parede celular bacteriana com a consequente lise e morte celular ⁽⁵⁸⁾. Este fármaco foi aprovado em 2019 pela FDA, e ainda não se encontra comercializado em Portugal.

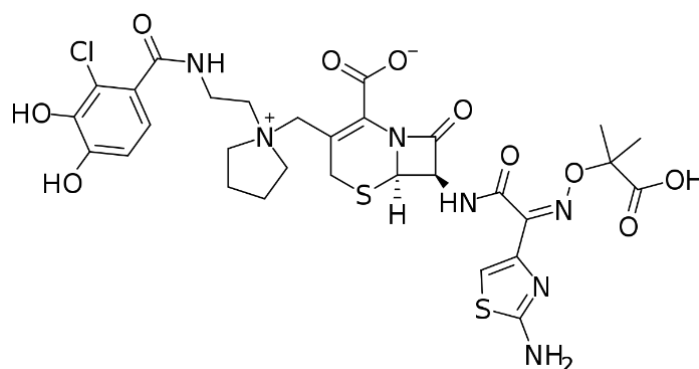


Figura 3.1.2.8: Estrutura química do cefiderocol. Adaptado de ⁽¹⁶³⁾.

Está indicado para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos apenas na população adulta, com opções de tratamento limitadas ^(11, 101, 132, 141, 164).

Recomenda-se a administração de 2 g por perfusão IV (durante 3 horas) a cada 8 horas, considerando função renal normal. Em populações especiais, com compromisso renal, são ajustadas as doses a cada 12 horas ou reduzida a posologia para 1 g a cada 8 horas ⁽¹⁶⁴⁾.

A atividade antibacteriana do cefiderocol é limitada ou praticamente nula contra a maioria dos organismos Gram-positivos ⁽¹⁶⁴⁾. No entanto, é resistente à hidrólise por todas as classes de β -lactamases, incluindo MBL, ESBL, KPC, AmpC e OXA-48 ^(58, 90, 96).

O cefiderocol é um indutor da CYP3A4, e caso seja administrado juntamente com substratos, os doentes devem ser monitorizados quanto a um decréscimo da eficácia do medicamento concomitante. Como medida de precaução, não é aconselhado a sua utilização na gravidez e amamentação ^(90, 163, 164).

De modo geral, os efeitos indesejáveis mais frequentes são candidíase, tosse, erupção cutânea, reações no local de perfusão e aumento das enzimas hepáticas ^(163, 164).

O **ceftolozano/tazobactam** (Zerbaxa[®]), consiste na associação de uma cefalosporina (**Figura 3.1.2.9**), com estrutura semelhante à ceftazidima, com um inibidor das β -lactamases, devido ao facto do ceftolozano ser hidrolisado por ESBL ^(108, 165).

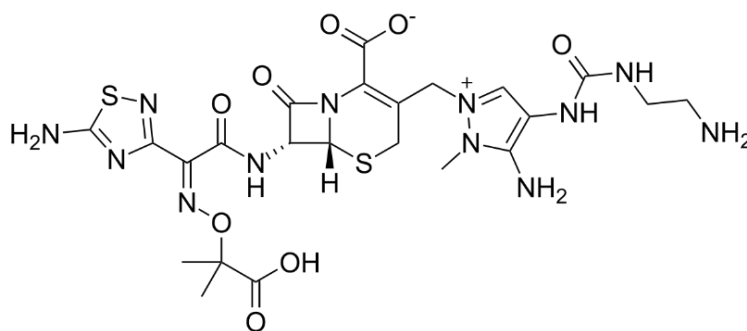


Figura 3.1.2.9: Estrutura química do ceftolozano. Adaptado de ⁽¹⁶⁵⁾.

O espetro de atividade do ceftolozano/tazobactam inclui *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Burkholderia cepacia* e *M. catarrhalis* ^(108, 142, 166). Esta associação está aprovada para o tratamento de infeções complicadas intra-abdominais e do trato urinário, bem como na PAH, incluindo PAV ^(58, 141, 165).

3.1.3. Carbapenemos

Os carbapenemos, dos quais se destacam o meropenem, imipenem e ertapenem, são antibióticos β -lactâmicos que possuem na sua estrutura química o anel β -lactâmico

associado a um anel de cinco membros insaturado e um átomo de carbono ao invés de um átomo de enxofre presente nos restantes antibióticos β -lactâmicos (**Figura 3.1.3.1**)^(63, 167).

Os carbapenemos, descobertos na década de 70-80⁽¹²⁾, possuem o mais amplo espectro de ação, dos antibióticos β -lactâmicos, contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e são caracterizados pela sua elevada estabilidade face à hidrólise pela maioria das β -lactamases e à sua forte ligação às PBP^(96, 168).

Na generalidade, estes são usados como última linha terapêutica em IACS e em infecções causadas por bactérias MDR⁽¹⁶⁹⁾, e como tratamento padrão em casos mais graves e invasivos causados por organismos produtores de ESBL^(74-76, 101, 111).

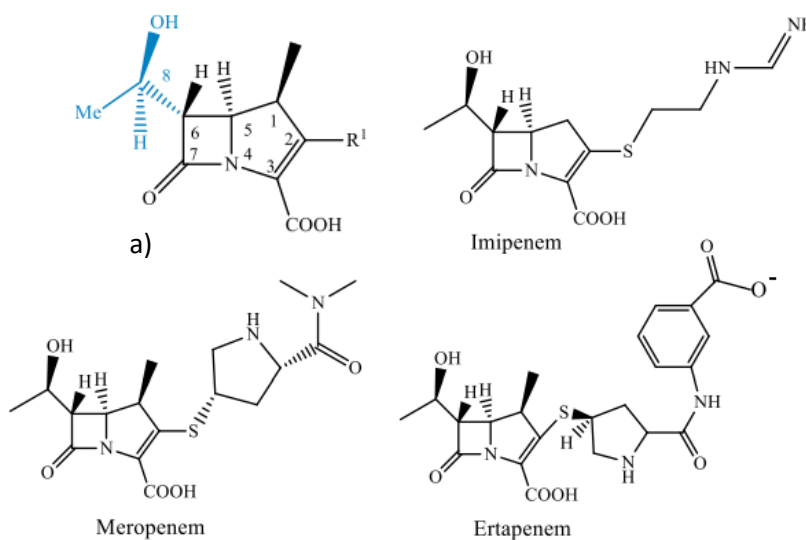


Figura 3.1.3.1: Estrutura química geral dos carbapenemos (a) - imipenem, meropenem e ertapenem.

Adaptado de⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾.

A tienamicina foi o primeiro carbapenemo a ser isolado a partir da bactéria *Streptomyces cattleya* em 1976. Esta apresentava um espectro de atividade bastante alargado e uma elevada resistência face às β -lactamases devido à presença da cadeia lateral hidroxietilo na sua estrutura química (representado a azul na figura). Contudo, devido à sua instabilidade química, este composto nunca chegou a ser utilizado na prática clínica. Através de modificações na sua estrutura, originou-se o imipenem, também conhecido como N-formimifoil-tienamicina^(173, 174).

O **imipenem** (**Figura 3.1.3.1**) é frequentemente associado à cilastatina, um inibidor competitivo, reversível e específico da dehidropeptidase I, a enzima renal que metaboliza e inativa o imipenem. Daí a necessidade desta associação, uma vez que o

imipenem é eliminado e rapidamente hidrolisado por via renal, originando um metabolito inativo ^(63, 170, 174).

O **imipenem/cilastatina** (Tienam IV[®]), administrado por via IV, está indicado no tratamento das infecções intra-abdominais complicadas, pneumonia nosocomial ou pneumonia complicada adquirida na comunidade com necessidade de hospitalização, infecções complicadas do trato urinário e infecções complicadas da pele e dos tecidos moles ⁽¹⁷⁴⁾.

A dose deve ser adaptada individualmente de acordo com o tipo de infecção, o grau de suscetibilidade do agente patogénico e a função renal. Recomenda-se 500 mg/500 mg a cada 6 horas ou 1000 mg/1000 mg a cada 8 horas, não excedendo 4 g/4 g por dia, em utentes com função renal normal. Em infecções provocadas por espécies bacterianas menos suscetíveis (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*) e infecções graves (doentes neutropénicos com febre) recomenda-se uma dose de 25/25 mg/kg a cada 6 horas ⁽¹⁷⁴⁾.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes atribuídos ao seu uso terapêutico são DGI, febre, hipotensão, crises/convulsões, eosinofilia, tromboflebite, alterações nas enzimas hepáticas e aumento da fosfatase alcalina sérica ⁽¹⁷⁴⁾.

A administração concomitante de imipenem/cilastatina e ácido valpróico tem sido associada à diminuição dos níveis de ácido valpróico e conseqüentemente a um controlo inadequado das crises/convulsões. Há um potencial aumento de crises/convulsões com a administração concomitante de imipenem/cilastatina e ganciclovir ^(170, 174).

Refere-se, ainda, que o imipenem/cilastatina é também muitas vezes associado a um inibidor das β -lactamases, o relebactam. Este apresenta atividade contra carbapenemases classe A (tais como ESBL e KPC) e cefalosporinases classe C (AmpC), mas não inibe as de classe B ou D (OXA-48) ^(58, 170, 175).

O **imipenem/cilastatina/relebactam** (Recarbrio[®]) apresenta mecanismo de ação, espetro de atividade e efeitos indesejáveis semelhantes à associação de imipenem/cilastatina. Todavia, apresenta indicações para o tratamento de PAH, incluindo PAV, em adultos, tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre em associação com PAH ou PAV e tratamento de infecções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos com opções de tratamento limitadas ^(97, 142, 170, 175).

A dose recomendada é de 500 mg/500 mg/250 mg a cada 6 horas por perfusão IV durante 30 minutos, e deve-se ajustar a dose em doentes com compromisso renal ⁽¹⁷⁵⁾.

O **meropenem** (**Figura 3.1.3.1**), também análogo da tienamicina, apresenta na posição dois do anel anexo ao anel β -lactâmico um N-dimetil-carbomoil-tetrahidropirrolidilo que lhe confere maior estabilidade face à dehidropeptidase renal. Este apresenta também atividade em bactérias aeróbias, anaeróbias, Gram-positivas e Gram-negativas (maior atividade em comparação com o imipenem pela maior facilidade de penetração na membrana externa destas bactérias) ^(51, 63, 176).

O meropenem (Suknam[®]) é indicado no tratamento de pneumonia grave, incluindo PAH e PAV, infeções bronco-pulmonares na fibrose quística, ITU complicadas, infeções complicadas intra-abdominais e da pele e tecidos moles e meningite bacteriana aguda ⁽¹⁷⁷⁾.

A dose recomendada é de 500-1000 mg a cada 8 horas, podendo em casos de infeções devidas a espécies bacterianas menos sensíveis (tais como *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*) ou infeções muito graves ser necessárias doses até 2000 mg 3 vezes por dia. Consoante a função renal, é necessário ajustar a dose a cada 12 horas. Este fármaco é administrado via IV; e doses até 20 mg/kg podem ser administradas por bólus IV ^(171, 177).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são cefaleias, trombocitemia, DGI, aumento das transaminases, da fosfatase alcalina e aumento de lactato desidrogenase ⁽¹⁷⁷⁾.

O meropenem é frequentemente associado a um inibidor das β -lactamases, o vaborbactam. Este é um inibidor não- β -lactâmico das serina- β -lactamases de classe A e C, incluindo a carbapenemase KPC ^(105, 142). Esta associação (Vaborem[®]), com autorização de introdução no mercado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA; *European Medicines Agency*) em 2018 (não comercializado em Portugal), é indicada no tratamento de ITU complicadas, incluindo pielonefrite, infeções intra-abdominais complicadas e PAH, incluindo PAV ^(58, 128, 178).

In vitro é ativo contra 99,5% dos agentes produtores KPC ^(97, 142). Recomenda-se a administração de 2 g/2 g a cada 8 horas, considerando a função renal normal. Esta associação é sujeita a monitorização adicional. Em situações de compromisso renal, é necessário ajuste da dose, geralmente para metade a cada 8 ou 12 horas ^(96, 171, 178).

Como efeitos indesejáveis apresenta trombocitopenia, hipocaliemia e hipoglicemia, cefaleias, DGI, e aumento de enzimas hepáticas, da fosfatase alcalina e lactato desidrogenase ^(171, 178).

Por outro lado, o **ertapenem** (Invanz[®]) possui na sua estrutura química o benzoato (**Figura 3.1.3.1**) que favorece a ligação às proteínas plasmáticas e que leva ao prolongamento do tempo de semi-vida, reduzindo deste modo o número de administrações diárias ^(51, 63, 172, 179).

O ertapenem, administrado por via IV, é indicado em infecções intra-abdominais, pneumonia adquirida na comunidade, infecções ginecológicas agudas e infecções do pé diabético, da pele e tecidos moles e ainda na profilaxia associada à cirurgia colorretal ^(105, 179).

A duração habitual da terapêutica é de 3 a 14 dias, podendo variar dependendo do tipo e gravidade da infecção. Em comparação com o imipenem e meropenem, o ertapenem não apresenta ação contra a *Pseudomonas aeruginosa*, mas apresenta a particularidade de ser administrado uma vez ao dia ^(74-76, 172, 179).

3.1.4. Monobactams

O **aztreonam** (Azactam[®]; Cayston[®]), um monobactamo sensível a β -lactamases das classes A e C, bem como algumas β -lactamases da classe D, apresenta atividade contra MBL ⁽¹⁰⁵⁾. É um antibiótico β -lactâmico, monocíclico, sintético, com uma atividade bactericida contra um largo espectro de bactérias Gram-negativas, incluindo as *Enterobacteriaceae* ^(51, 180, 181).

O aztreonam (**Figura 3.1.4.1**), ao contrário da maioria dos β -lactâmicos, não é um indutor da atividade de β -lactamases e a sua estrutura molecular é altamente resistente à hidrólise pela maioria das β -lactamases, com exceção das ESBL ⁽¹⁸⁰⁾.

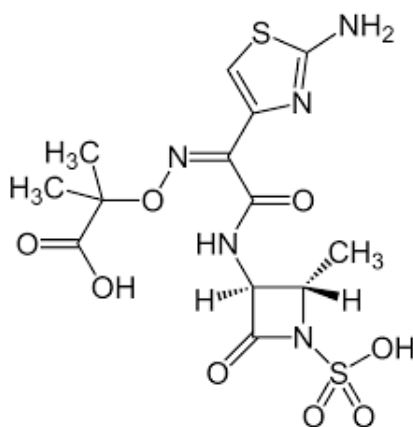


Figura 3.1.4.1: Estrutura química do aztreonam. Adaptado de ⁽¹⁸⁰⁾.

Este monobactamo é indicado no tratamento de infecções provocadas por microrganismos Gram-negativos suscetíveis, nomeadamente ITU complicadas e não complicadas, infecções do trato respiratório (incluindo pneumonia), bacteremia, septicémia, infecções dos ossos e articulações, da pele e estruturas cutâneas, infecções intra-abdominais, entre outras. Recomenda-se a dose máxima de 8 g por dia, consoante a gravidade da infeção. Em doentes com compromisso da função renal, as doses devem ser ajustadas para metade. De modo semelhante, é recomendada uma redução de 20% a 25% da dose no tratamento a longo prazo de doentes com insuficiência hepática ^(180, 181).

A junção de aztreonam/avibactam representa uma associação vantajosa na medida em que é a única formulação disponível ativa contra MBL, além do cefiderocol ^(11, 182).

In vitro, verificou-se que esta associação é ativa em >99% dos isolados, incluindo MBL ⁽¹⁸³⁾. Embora esta associação ainda não esteja efetivamente aprovada, muitos estudos revelam benefícios na administração concomitante de aztreonam e ceftazidima/avibactam em infeções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de MBL ^(101, 142), uma vez que o aztreonam, não é hidrolisado pelas MBL e o avibactam inibe efetivamente outras β -lactamases (ESBL e KPC) que podem hidrolisar o aztreonam ^(58, 184, 185).

3.1.5. Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos foram usados extensivamente nas décadas 40-80 do século XX até à sua ampla substituição por cefalosporinas, carbapenemos e fluoroquinolonas ^(37, 93).

Esta classe de fármacos é eficaz contra a maioria dos bacilos aeróbios Gram-negativos, incluindo os que podem ser resistentes a múltiplos fármacos, como a *K. pneumoniae*, contudo a sua utilidade clínica poderá ser limitada devido à sua toxicidade (p. ex., nefrotoxicidade e ototoxicidade) ^(51, 108).

Sublinha-se que é frequente a associação de aminoglicosídeos (inibidores da síntese proteica) a β -lactâmicos (inibidores da síntese da parede celular) de modo a se obter um efeito sinérgico ^(51, 96).

Os aminoglicosídeos são muito sensíveis às variações da farmacocinética associadas à doença crítica, pelo que poderá ser vantajoso dosear os seus níveis séricos e adequar a dose ⁽¹⁰⁸⁾.

A **amicacina** (**Figura 3.1.5.1**) está indicada no tratamento de infecções devido a estirpes sensíveis de bactérias Gram-negativas ⁽⁵¹⁾, demonstrando eficácia em ITU, bacteremia, septicemia, infecções da pele e tecidos moles e infecções graves das vias respiratórias ^(186, 187). Este antibiótico é ativo contra bactérias Gram-negativas, tais como *E. coli*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, entre outros ^(93, 101). Recomenda-se a administração IV de 15 mg/kg/dia, com duração da terapêutica de 7 a 10 dias ⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾.

A amicacina não deve ser administrada a doentes que apresentem hipersensibilidade e reações tóxicas graves aos aminoglicosídeos, nem em associação concomitante e/ou sequencial de diuréticos, bloqueadores neuromusculares e outros agentes potencialmente neurotóxicos e nefrotóxicos ^(186, 187).

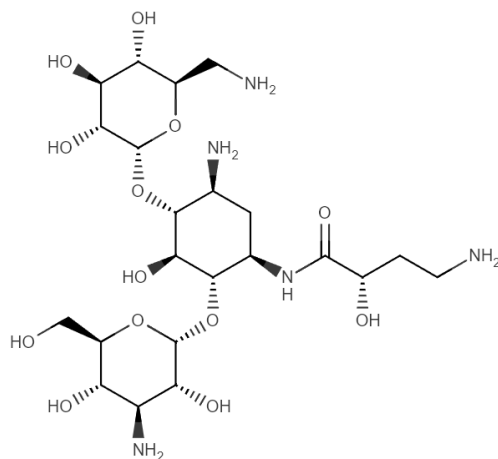


Figura 3.1.5.1: Estrutura química da amicacina. Adaptado de ⁽¹⁸⁶⁾.

A **gentamicina** é usada na terapêutica por via IV ou IM, no tratamento de infecções graves decorrentes de bacilos Gram-negativos, definidos como sensíveis, principalmente nas suas manifestações renais e urológicas ^(51, 189). A sua associação com outros antibióticos pode ser justificada, com base em dados bacteriológicos, particularmente em infecções renais, urológicas e genitais, septicemias, infecções respiratórias, cutâneas e articulares.

É um aminoglicosídeo-aminociclitol (**Figura 3.1.5.2**) produzido por *Micromonospora purpúrea*, que apresenta a sua ação como bactericida ^(51, 189), tanto na fase proliferativa como na fase estacionária das bactérias e inibe a síntese proteica. Trata-se de um antibiótico de largo espectro, ativo contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, estafilococos, espécies resistentes, e em associação com β -lactâmicos possui atividade sinérgica contra estreptococos ⁽⁵¹⁾.

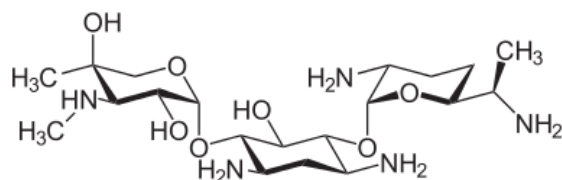


Figura 3.1.5.2: Estrutura química da gentamicina. Adaptado de ⁽¹⁹⁰⁾.

A dose diária recomendada é 3-6 mg/kg de peso corporal por dia ^(101, 191). Durante a terapêutica, recomenda-se proceder à monitorização das funções renal, vestibular e coclear e das concentrações séricas, bem como dos parâmetros hepáticos e laboratoriais ⁽¹⁸⁹⁾. A utilização concomitante de gentamicina com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., algumas cefalosporinas, vancomicina, diuréticos da ansa e cisplatina) aumenta o risco de nefrotoxicidade. A duração de tratamento deve ser limitada a 7-10 dias ^(96, 189).

Não é metabolizada no organismo, sendo excretada na sua forma microbiologicamente ativa maioritariamente através da urina por filtração glomerular. Adicionalmente, salienta-se que é ototóxica e nefrotóxica, e que inibe a motilidade intestinal ⁽¹⁸⁹⁾.

A **plazomicina** (Zemdri[®]), um derivado aminoglicosídeo de sisomicina (**Figura 3.1.5.3**), foi aprovado em 2018 pela FDA ^(192, 193), contudo ainda não se encontra comercializado em Portugal ⁽¹⁰⁸⁾. Tem como alvo terapêutico as *Enterobacteriaceae*, incluindo estirpes resistentes ^(194, 195).

O seu mecanismo de ação passa pela inibição da síntese proteica ligando-se à subunidade ribossomal 30S ⁽¹⁹²⁻¹⁹⁵⁾.

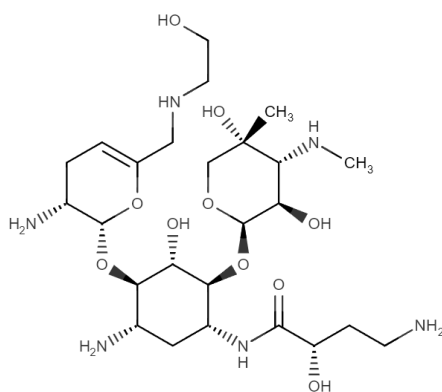


Figura 3.1.5.3: Estrutura química da plazomicina. Adaptado de ⁽¹⁹²⁾.

É mais ativa, em comparação com os aminoglicosídeos alternativos, contra *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos, independentemente do mecanismo de resistência aos mesmos⁽⁵⁰⁾. No entanto, a produção de 16S-rRNA-metiltransferases (que conferem resistência à plazomicina) é encontrada em até 60% de *K. pneumoniae* produtoras de MBL^(14, 105, 192).

A plazomicina está indicada no tratamento de ITU complicadas com opções terapêuticas limitadas. A duração do tratamento varia entre 4 e 7 dias, sendo administrada por via IV uma vez ao dia. Não é recomendado o seu uso na gravidez nem na amamentação⁽¹⁹²⁾.

3.1.6. Tigeciclina

A tigeciclina (Tygacil[®]), uma glicilciclina, é um derivado da minociclina (**Figura 3.1.6.1**) e está indicada no tratamento de infecções complicadas da pele e tecidos moles, bem como infecções complicadas intra-abdominais^(51, 196), apresentando ainda atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), *Enterobacteriaceae*, bacilos Gram-negativos resistentes à tetraciclina e anaeróbios^(37, 197).

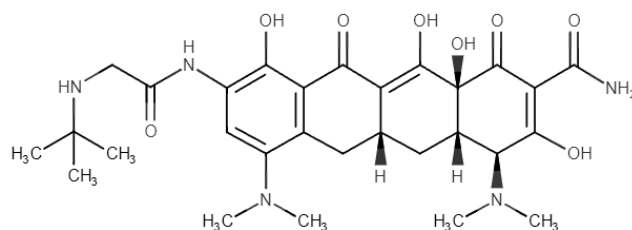


Figura 3.1.6.1: Estrutura química da tigeciclina. Adaptado de⁽¹⁹⁷⁾.

Contrariamente aos fármacos anteriormente descritos, esta possui ação bacteriostática⁽⁵¹⁾.

É caracterizada por inibir a tradução proteica em bactérias através da ligação à subunidade ribossomal 30S e prevenir a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas^(51, 108, 197).

geração, respetivamente (**Figura 3.1.8.1**)^(206, 207). Em Portugal, estão disponíveis sob a forma de comprimidos revestidos por película e solução para perfusão.

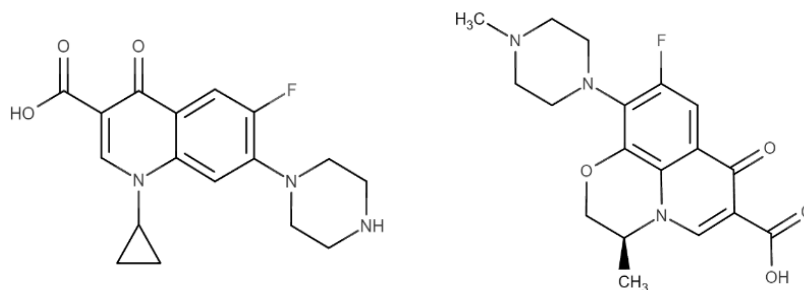


Figura 3.1.8.1: Estrutura química da ciprofloxacina (à esquerda) e levofloxacina (à direita), respetivamente. Adaptado de^(208, 209).

Tal como os antibióticos β -lactâmicos, estes fármacos também apresentam ação bactericida, a qual resulta da inibição de ambas as topoisomerasas tipo II (ADN girase) e topoisomerase IV, as quais são necessárias para a replicação, transcrição, reparação e recombinação do ADN bacteriano^(108, 200, 202, 204).

A sua classificação em diferentes gerações está relacionada com o espectro de atividade, sendo que a ciprofloxacina apresenta boa atividade contra bactérias Gram-negativas, bactérias atípicas (p. ex., *Chlamydia spp.* e *Legionella spp.*) e limitada ação contra bactérias Gram-positivas. Em contrapartida, a levofloxacina apresenta boa atividade contra bactérias Gram-negativas, bactérias atípicas e boa ação contra bactérias Gram-positivas⁽¹⁰⁸⁾.

Ambas são eficazes no tratamento de ITU não complicadas e complicadas e contra infeções respiratórias que não respondem aos antibióticos β -lactâmicos^(24, 51, 101, 200, 204).

As quinolonas apresentam como efeitos indesejáveis decorrentes do seu uso, DGI, fototoxicidade, potencial fotoalergénico e sensibilizante, tendinites, aumento das transaminases e interferem com o desenvolvimento das cartilagens ósseas e por isso não é recomendável a sua utilização em crianças, grávidas e durante a lactação^(210, 211).

São inibidores do citocromo P450⁽¹⁰⁸⁾, e o seu mecanismo de resistência é decorrente de alterações no local de ligação, como alterações na enzima alvo, ADN girase e na topoisomerase IV^(37, 108).

Apenas são utilizadas como alternativas, quando as primeiras linhas terapêuticas se tornam ineficazes. A vantagem da utilização da levofloxacina no tratamento de PAV

consiste na sua administração por via oral (VO) na mesma dose para administração IV, se o doente melhorar, estiver hemodinamicamente estável, não houver intolerância digestiva e se se dispuser de uma alternativa oral com biodisponibilidade adequadas e com o espectro desejado ^(96, 108).

A **nitrofurantoína** (Furadantina[®]; **Figura 3.1.8.2**) é um antisséptico/antimicrobiano urinário indicado no tratamento de infecções do trato urinário inferior, causadas por estirpes sensíveis ^(68, 69, 101, 212).

Recomenda-se o uso de nitrofurantoína por VO 100 mg a cada 12 horas ⁽²¹³⁾. Atua por inibição de várias enzimas danificando o ADN bacteriano. Ademais, refere-se que deve ser usada com precaução em doentes com anemia, diabetes *mellitus*, doença pulmonar, disfunção hepática e perturbações neurológicas ^(212, 214).

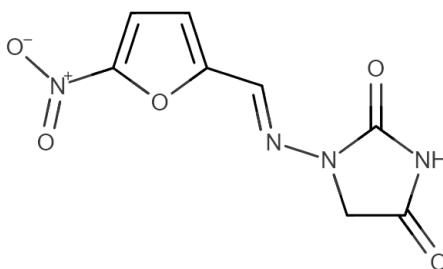


Figura 3.1.8.2: Estrutura química da nitrofurantoína. Adaptado de ⁽²¹⁴⁾.

Anemia hemolítica, DGI, distúrbios neurológicos e fibrose pulmonar intersticial são os principais efeitos indesejáveis ^(213, 214).

A **fosfomicina** (Fosvizy[®]; Fosmol[®]) (**Figura 3.1.8.3**) é uma opção terapêutica para tratar ITU não complicadas com atividade contra muitos isolados produtores de ESBL quando os carbapenemos não podem ser utilizados ^(51, 101, 215-217).

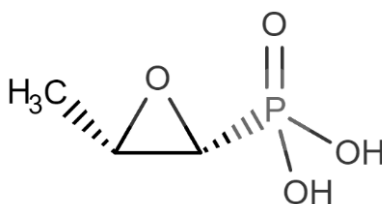


Figura 3.1.8.3: Estrutura química da fosfomicina. Adaptado de ⁽²¹⁷⁾.

Este fármaco exerce um efeito bactericida sobre agentes patogénicos ao inibir a primeira fase da síntese da parede celular bacteriana intracelular, bloqueando a síntese do peptidoglicano ^(216, 217). Mantém concentrações altas na urina durante vários dias, permitindo o tratamento de ITU com uma única dose ^(51, 217).

Em Portugal, está disponível apenas sob a forma de granulado para solução oral 3 g. Não se recomenda a sua administração concomitante com alimentos e com a metoclopramida, devido à redução dos níveis plasmáticos máximos e concentrações urinárias ^(215, 216).

O principal mecanismo de resistência associado é uma mutação cromossómica que causa alteração dos sistemas de transporte da fosfomicina. Além disso, também podem estar envolvidos mecanismos que são suportados por plasmídeos, que causam a sua inativação enzimática, ou por transposões que causam a clivagem da ligação carbono-fósforo ⁽²¹⁵⁻²¹⁷⁾.

O **sulfametoxazol** (SMX) + **trimetoprim** (TMP) (Cotrimoxazol[®]; Bactrim[®]; Bactrimel[®]) constituem uma combinação de inibidores da síntese e de redutores de folato, indispensáveis para a síntese dos ácidos nucleicos e proteínas, bloqueando as duas fases consecutivas da biossíntese das porinas ⁽²¹⁸⁻²²⁰⁾. O SMX (**Figura 3.1.8.4**) é um inibidor competitivo da enzima dihidropteroato sintetase, resultando num efeito bacteriostático, e o TMP (**Figura 3.1.8.4**) liga-se e inibe de forma reversível a dihidrofolato redutase bacteriana ⁽²²⁰⁻²²³⁾.

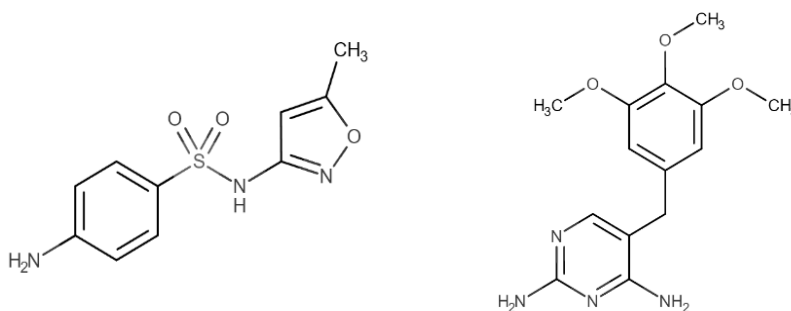


Figura 3.1.8.4: Estrutura química do sulfametoxazol (à esquerda) e trimetoprim (à direita). Adaptado de ^(224, 225).

O Cotrimoxazol[®], utilizado na terapêutica desde 1968, está indicado no tratamento de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores, infeções renais e urogenitais, infeções da pele e partes moles, infeções agudas não complicadas do trato urinário, entre outras ^(51, 101, 218, 220). Trata-se, assim, de um antibiótico de largo espetro com atividade em

bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ^(51, 108). Refere-se que ambos os fármacos são bem absorvidos por VO e são eliminados por via renal por filtração glomerular ⁽²²⁰⁾.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são o exantema, perturbações GI, toxicidade hematológica (anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia), hipercalcemia e hipoglicemia ^(218, 220, 226, 227).

Não se recomenda a sua utilização em reações graves da pele, trombocitopenia, anemia megaloblástica, porfiria aguda, insuficiência renal e hepática, bebês prematuros e recém-nascidos e no 1.º trimestre de gravidez ^(108, 218, 220).

As **polimixinas** foram uma das primeiras classes de antibióticos descobertos, isoladas como metabolitos secundários de *Paenibacillus polymyxa var. colistinus* em fermentação ⁽¹⁰⁸⁾. Estas têm sido utilizadas na terapêutica como última linha de defesa para infeções MDR Gram-negativas ^(50, 72, 96, 228).

A **colistina** (polimixina E), um antibacteriano que quebra a integridade da membrana celular pelo deslocamento de iões extracelulares ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) com ligação ao LPS ^(37, 51, 229), é considerada um componente chave para a terapêutica antimicrobiana combinada, usada no tratamento de infeções por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemos ^(14, 22, 79, 97, 101).

É indicada no tratamento de infeções graves devido a agentes patogénicos Gram-negativos anaeróbios com opções de tratamento limitadas ^(51, 72, 101, 229).

Efeitos indesejáveis incluem nefrotoxicidade e neurotoxicidade ⁽⁷²⁾, pelo que é contraindicada a sua associação com medicamentos potencialmente neurotóxicos e nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos) ⁽¹⁰⁸⁾.

4. Novos fármacos em desenvolvimento

Devido a opções limitadas de tratamento, existe um interesse renovado em novos agentes terapêuticos contra a *K. pneumoniae* ⁽²⁴⁾. Contudo, este desenvolvimento de novos fármacos/moléculas não tem acompanhado a crescente evolução de resistências por parte das bactérias ⁽¹⁰⁸⁾.

Alguns agentes terapêuticos estão a ser estudados para o tratamento das diversas infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC e ESBL, tanto isoladamente e testando diversas dosagens, como em combinação com diversos fármacos já aprovados para a indicação em causa. De modo semelhante, agentes antibacterianos à base de metais também estão a ser estudados devido à atividade antibacteriana em bactérias Gram-negativas, nomeadamente em *K. pneumoniae*, bem como estratégias de transplante da microbiota fecal ^(11, 230).

Ao longo dos anos, vários foram os compostos testados, mas sem relevância clínica devido ao seu uso descontinuado. A título de exemplo, mencionam-se o tomopenem (CS-023), descontinuado dos ensaios clínicos de fase II pela Roche em 2007; o cefotetano (cefamicina) desenvolvido na década de 1980 com amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-negativas aprovado no tratamento de ITU, infeções respiratórias, infeções da pele e tecidos moles, infeções intra-abdominais ⁽²³¹⁾; e o razupenem (PZ-601) descontinuado pela Novartis em 2010, devido a uma alta taxa de efeitos indesejáveis observados ⁽¹⁴⁾.

A maioria dos estudos realizados são ensaios comparativos, como por exemplo:

- Para PAH, incluindo PAV, a associação de imipenem/cilastatina/relebactam demonstrou ter eficácia não inferior em comparação com a piperacilina/tazobactam ^(90, 232). De modo semelhante, foi efetuado o estudo comparativo de ceftolozano/tazobactam e meropenem em *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, onde se comprovou a eficácia semelhante em ambos os tratamentos ^(233, 234);
- A associação ceftazidima/avibactam em comparação com meropenem para o tratamento de PAH, incluindo PAV, causada por agentes patogénicos Gram-negativos, demonstrou ser uma alternativa potencial aos carbapenemos ^(90, 142, 235);
- Na administração por VO versus via IV de ciprofloxacina e ceftriaxona, para o tratamento de abscesso hepático por *K. pneumoniae*, verificou-se que após 4 semanas

de tratamento obteve-se uma resposta clínica de 90% para a VO comparativamente a 79% para a via IV ⁽²³⁶⁾;

- O uso de cefiderocol (já aprovado) versus meropenem como uma opção para o tratamento de infecções resistentes a carbapenemos em pacientes com opções limitadas de tratamento ^(90, 142, 237, 238);
- A associação de cefepima com amoxicilina/ácido clavulânico mostrou ser uma opção eficaz para KPC ⁽²³⁹⁾;
- E a utilização de colistina versus colistina + meropenem, no tratamento de PAH ou PAV causada pela *K. pneumoniae* ou por outras infecções bacterianas Gram-negativas multirresistentes, demonstrou que a associação apresenta melhores resultados terapêuticos ⁽²⁴⁰⁾.

O **Biapenem**, desenvolvido no início dos anos 90 pelos laboratórios Lederle, foi descontinuado. Na atualidade, é comercializado no Japão, Tailândia e China e recentemente foi aprovada a sua utilização na Índia no tratamento de várias doenças infecciosas, incluindo KPC ⁽²⁴¹⁻²⁴⁴⁾.

Biapenem/vaborbactam está atualmente em fase III de ensaios clínicos para o tratamento de várias infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC ⁽¹¹⁾.

O **Tebipenem**, um pró-fármaco administrado por VO, demonstrou atividade contra *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Acinetobacter spp.* Presentemente, encontra-se em fase III de desenvolvimento pela *Spero Therapeutics* para o tratamento de ITU complicadas ^(245, 246).

Ertapenem/zidebactam (administração diária única), **cefepima/zidebactam** e **cefepima/taniborbactam**, com regimes terapêuticos a cada 8 horas, e **benapenem** estão também em desenvolvimento contra *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, AmpC e carbapenemases ^(247, 248).

Também tem surgido interesse nos efeitos antimicrobianos das nanopartículas de prata (AgNPs) em associação com carbapenemos (imipenem) devido ao aumento do efeito microbicida ^(249, 250).

Ruténio (Ru): elemento químico metálico pertencente à classe dos metais de transição e ao grupo dos metais de platina. Apresenta atividades biológicas significativas pela sua capacidade de se ligar a diferentes alvos na célula (p. ex., ácidos nucleicos e proteínas).

Os complexos de Ru(II) têm capacidade de atuar como agentes antimicrobianos. Smitten *et al.* testaram o efeito do Ru(II) e mostraram que este apresenta atividade contra bactérias Gram-negativas e algumas estirpes MDR. Outros autores testaram a atividade antibacteriana *in vitro* de dois complexos de Ru em bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *K. pneumoniae*) e comprovou-se que estes complexos apresentavam uma ampla gama de atividade contra estas bactérias mais potente do que a ciprofloxacina. Portanto, os complexos de ruténio podem ser considerados candidatos ao desenvolvimento de novos antibióticos ⁽¹¹⁾.

Gálio (Ga): é um elemento químico em que tem sido explorada a sua ação como antimicrobiano. Este composto atua inibindo as enzimas dependentes do ferro, impedindo assim a sua absorção e/ou metabolização, devido à sua semelhança com o mesmo. A protoporfirina IX de gálio mostrou atividade antibacteriana contra *K. pneumoniae* ⁽¹¹⁾.

Recentemente, a administração de fagos foi associada a um resultado clínico satisfatório num caso de infecção por *K. pneumoniae*. Os bacteriófagos caracterizam-se pela sua capacidade de infectar bactérias, desempenhando um papel essencial no equilíbrio à evolução bacteriana ⁽²⁵¹⁾. Na era onde os antibióticos representam o tratamento de primeira linha contra as infecções bacterianas, a investigação da aplicação terapêutica dos bacteriófagos tende a centrar-se no combate de infecções provocadas por bactérias MDR, bem como em situações em que os antibióticos estão contraindicados ^(108, 252, 253).

Indubitavelmente que há uma necessidade urgente de novos antibióticos que possuam perfis de segurança adequados para o uso humano (relação benefício/risco positiva), com baixo potencial de desenvolvimento de resistências e eficácia clínica para o tratamento das diversas infecções por *K. pneumoniae*.

5. Vacina de prevenção de infecção

O Programa Nacional de Vacinação (PNV) tem por objetivo a prevenção e proteção dos indivíduos e da população em geral contra as doenças com maior potencial para constituírem ameaças à saúde pública e individual. Este programa foi implementado em 1965, com o intuito do cumprimento do mesmo por parte de todos os indivíduos (**Anexo 2**) ^(254, 255).

A vacinação no primeiro ano de vida, incluindo as recomendadas aos 12 meses de idade, devem ser escrupulosamente cumpridas, sem atrasos. Este é o período de maior vulnerabilidade, requerendo imunização precoce, para evitar as respetivas doenças que podem ser graves ^(66, 254).

Contudo, a vacinação não representa apenas uma potencial prevenção primária em pediatria, mas também em outras faixas etárias e grupos-alvo, incluindo adultos e idosos, adolescentes, grávidas, doentes crónicos e imunocomprometidos ^(256, 257).

Infeções como a poliomielite e varíola, que eram temidas historicamente e que devastaram a população humana ao longo dos séculos, são agora raras devido ao uso de vacinas profiláticas que são cruciais nos cuidados de saúde modernos e que têm sido usadas com sucesso no combate a infeções bacterianas e virais ^(256, 258, 259).

Uma vacina pode atuar a três níveis, ou seja, na redução da incidência de infeções, nos custos associados à infeção e na necessidade de antibióticos ^(260, 261).

Um dos princípios da vacinação consiste na memória imunológica, com o conseqüente aumento da resposta após nova exposição ao antigénio ⁽²⁶²⁾. As vacinas diferem fundamentalmente de outras classes de medicamentos, pois geralmente são administradas como medida preventiva a indivíduos saudáveis (embora existam exceções a essa prática) ^(256, 258, 259).

Indubitavelmente a possibilidade de abordagem alternativa aos antibióticos, com a utilização de vacinas é uma realidade, tanto para a prevenção de doenças e para a propagação de bactérias, como para a redução do surgimento e disseminação da resistência antimicrobiana ^(259, 261, 263).

As imunizações não invasivas, incluindo a administração oral, intranasal e transcutânea são alternativas de administração de vacinas com o desígnio de eliminação da dor, redução dos custos das vacinas e aumento da segurança ⁽²⁶⁴⁾.

Ao longo dos anos foram-se desenvolvendo vacinas com intuito profilático, sendo a maioria dos estudos de imunoterapia com *Klebsiella* e todas as vacinas conjugadas

direcionadas para a proteção contra a pneumonia ⁽²⁶⁵⁾. Em 1994, um ensaio de fase I de uma vacina contra a *Klebsiella* composta por 24 antígenos polissacáridos capsulares foi desenvolvida para prevenir a septicemia ⁽²⁶⁶⁾. De modo semelhante foi desenvolvido um protótipo de vacina constituído com uma estirpe bacteriana viva atenuada com auxotrofia para o D-glutamato, um componente estrutural-chave das paredes celulares bacterianas. Foi demonstrada segurança e indução da resposta imune protetora contra infeções sistémicas causadas por *K. pneumoniae* ⁽²⁶⁷⁾.

Apesar das evidências consideráveis que apoiam a eficácia protetora dos anticorpos contra os polissacáridos de superfície da *K. pneumoniae*, atualmente não há conhecimento de qualquer vacina aprovada para prevenir infeções por este agente patogénico, embora diferentes estratégias vacinais tenham sido exploradas ^(257, 260, 263, 268).

Estudos sobre o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), a única vacina contra a tuberculose atualmente aprovada, demonstrou exercer efeitos benéficos na redução do crescimento de bactérias Gram-negativas, como a *E. coli* e a *K. pneumoniae*, após a vacinação com BCG ⁽²⁶⁹⁾.

Ao nível de opções de vacinas para as ITU já existem algumas disponíveis, no entanto ainda carecem de comprovação científica. De entre as quatro vacinas disponíveis para as ITU (SolcoUrovac[®]; StroVac[®]; Uromune[®]; e Uro-Vaxom[®]), a Uro-Vaxom[®] é a única disponível em Portugal. Esta é formada a partir do lisado de estruturas da membrana celular de 18 estirpes diferentes de *E. coli*, o que significa que só confere imunidade contra infeções provocadas por este agente patogénico. É comercializada na forma de cápsulas e é administrada por VO ^(270, 271).

SolcoUrovac[®] e StroVac[®] são vacinas compostas por 10 estirpes inativadas de diferentes bactérias, incluindo *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *K. pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* ⁽²⁵⁷⁾. A SolcoUrovac[®] é administrada como supositório vaginal, uma vez por semana durante três semanas consecutivas, com doses de reforço na 6.^a, 10.^a e 14.^a semanas ⁽²⁷²⁾. A StroVac[®] é administrada por via IM, uma vez por semana durante três semanas consecutivas, com dose de reforço passado um ano. A Uromune[®] é uma vacina administrada em forma de spray sublingual, composta por estirpes inativadas de *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* ^(257, 261). A dose recomendada é de dois *puffs* sublinguais por dia durante três meses ^(267, 270, 271).

Uma nova formulação foi desenvolvida para prevenir infeções potencialmente fatais, como a pneumonia, causadas por bactérias resistentes a antibióticos. Esta vacina

tem como objetivo a proteção contra infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, classificadas pela OMS como os agentes patogénicos mais perigosos para a saúde humana. Até à atualidade, não havia nenhuma vacina em desenvolvimento clínico contra estes agentes. KapaVax® está em desenvolvimento, e devido a investimentos e financiamentos, esta vacina irá completar o desenvolvimento pré-clínico e realizar os primeiros estudos em humanos ⁽²⁷³⁻²⁷⁶⁾.

Uma outra vacina, desenvolvida pela Immunethep (*spin-off* da Universidade do Porto), a Paragong Novel Vaccine (PNV1) é uma estratégia eficaz e preventiva de infecções provocadas por todos os serotipos de um conjunto de bactérias, incluindo multirresistentes, com o objetivo de abranger toda a população desde recém-nascidos até idosos. Esta foi desenvolvida com base na descoberta de um novo mecanismo de imunossupressão partilhado por algumas bactérias, de entre as quais o *S. aureus*, o *S. pneumoniae*, a *K. pneumoniae*, a *E. coli* e o *Streptococcus* do grupo B ^(277, 278).

6. Medidas não farmacológicas

Os princípios de prevenção e controlo de infeções continuam a ser uma base para a prevenção de infeções de forma ampla e uma pedra angular no combate à propagação de resistências ⁽⁶⁶⁾. Estes são fundamentais, na medida que permitem precaver um grande número de IACS, tendo como objetivo principal a segurança de todos os envolventes e a minimização do risco de infeção. Uma das medidas mais eficazes, alcançáveis, simples, que reúne maior consenso científico e que não requer grandes custos para a sua implementação é a promoção da higienização das mãos de todos os profissionais de saúde ^(2, 94).

Esta medida é aplicável em cinco situações particulares, designadamente: prévia e posteriormente ao contacto com o doente; antes de um procedimento asséptico; após o possível contacto com sangue ou fluidos biológicos de um doente; e após contacto com o seu meio envolvente ⁽¹⁾. Esta medida de prevenção aumentou progressivamente a partir de 2016, sendo particularmente significativo o aumento ocorrido entre 2019 e 2020, no contexto pandémico ⁽²¹⁾.

Para a otimização do uso de antibióticos é necessário implementar medidas que promovam a redução da incidência de infeções, tanto na saúde humana como animal ⁽²⁷⁹⁾, aumentar a divulgação e melhorar a sensibilização e compreensão do cidadão através de comunicação efetiva, educação e formação, que permitam alcançar mudanças comportamentais de compromisso para a preservação dos antibióticos ⁽³⁾.

6.1. Papel do Farmacêutico no Hospital e no Laboratório de Microbiologia

O farmacêutico é um profissional de saúde privilegiado, quer pela sua formação especializada ao nível do medicamento, quer pelo seu desempenho em ramos de atividade alargados e complementares que no contexto hospitalar passam pelo acompanhamento da evolução global do estado de saúde do doente, incluindo necessariamente a interpretação dos resultados laboratoriais ⁽²⁸⁰⁾.

A vantagem da inclusão do farmacêutico nas equipas multidisciplinares está relacionada com a sua visão global, as suas competências técnicas e científicas na área da infeção, do medicamento e da farmacocinética, que assumem particular relevância na sua intervenção enquanto profissional de saúde. Deste modo, o FH está integrado em Programas de Assistência à Prescrição Antibiótica (PAPA), que são sistemas abrangentes,

constituídos por conjuntos de diferentes intervenções coerentes entre si, com o objetivo de preservar os antibióticos garantido em simultâneo o melhor tratamento das infeções com o mínimo possível de efeitos indesejáveis, desenhados para enfrentar o problema da MDR, um dos maiores problemas de saúde pública que a humanidade enfrenta. Este tipo de estratégia permite, em contexto hospitalar, aferir níveis de exposição, padrões de prescrição e avaliar as intervenções implementadas do ponto de vista do consumo ⁽¹⁰⁸⁾.

A nível hospitalar, o farmacêutico participa nos processos logísticos, na gestão e na distribuição e dispensa do medicamento e produtos farmacêuticos; na farmacotecnia/controlo de processos; farmácia clínica; monitorização dos níveis séricos de fármacos (farmacocinética clínica); farmacoterapia aplicada; reconciliação terapêutica; qualidade e segurança do doente (gestão do risco e sistema de gestão da qualidade aplicado à farmácia hospitalar); gestão de informação clínica e investigação; e na organização do Centro de Informação de Medicamentos (CIM) dos serviços farmacêuticos ^(28, 108, 281).

O FH está integrado também em diversas comissões técnicas existentes a nível hospitalar, como a CFT, a Comissão de Controlo de Infeção (CCI), Comissão de Antimicrobianos e diversas sessões clínicas ⁽⁹⁹⁾.

Os farmacêuticos também podem exercer as suas funções no Laboratório de Microbiologia hospitalar. O controlo da microbiologia abrange áreas como a identificação correta e atempada dos agentes causadores de infeção bem como a sua sensibilidade e resistência às diferentes classes de antimicrobianos; procedimentos específicos para caracterização de estirpes; investigação de surtos; culturas para vigilância de doentes e profissionais de saúde bem como do ambiente (comum nas salas de preparação de citotóxicos e de outras preparações estéreis e não estéreis).

7. Caso Clínico

Durante o estágio em Farmácia Hospitalar, num hospital localizado em Lisboa, realizei trabalho de campo onde efetuei uma análise de todas as infeções por *K. pneumoniae* que surgiram durante o período de 1 de março de 2023 até 28 de abril de 2023. Assim, acompanhei a terapêutica farmacológica de um doente com infeção urinária complicada por *K. pneumoniae* ESBL (**Anexo 3**).

Tratava-se de um doente do sexo masculino, 65 anos, caucasiano, leucodérmico, sem hábitos tabágicos, com os seguintes antecedentes: acidente de trabalho em 1996, de que resultou lesão medular completa e paraplegia sequelar com total dependência nas atividades diárias, além de múltiplas complicações da doença; oclusão intestinal com várias intervenções cirúrgicas prévias com complicações infecciosas; colostomia à direita no contexto de múltiplas cirurgias abdominais por bridas e infeções; uretrotomia por estenose da uretra; colectomia esquerda e hernioplastia incisional (03/06/2022); dor crónica osteoarticular; anemia multifatorial (défice de ácido fólico); hipertensão arterial; bexiga neurogénica com algiação crónica – infeções do trato urinário de repetição a agentes multirresistentes. Estava medicado com atorvastatina 10 mg, bisacodilo 5 mg, gabapentina 400 mg, pantoprazol 40 mg, sertralina 50 mg, sucralfato, olmesartan 20 mg, furosemida 40 mg, domperidona e tapentadol 50 mg.

Quadro descritivo de múltiplas alergias, nomeadamente a ácido acetilsalicílico, metamizol magnésico, nitrofurantoína, sulfametoxazol + trimetoprim, penicilinas (benzilpenicilina), piperacilina + tazobactam e cefalosporinas.

Encaminhado ao Atendimento Urgente de Adultos (AUA) no dia 8 de março por quadro com 72 horas de evolução de mal-estar inespecífico, náuseas, sem febre, com calafrios, apatia, períodos de confusão mental e diminuição do débito urinário. Na admissão encontrava-se vígil, com taquicardia sinusal, hipotenso com pressão arterial 65/39 mmHg, extremidades bem perfundidas e sem edema. Realizou avaliação laboratorial de onde se destacou leucocitose neutrofílica, proteína C reativa 17,9 mg/dl, disfunção renal com ureia 123 mg/dl (18-55 mg/dl) e creatinina 4,30 mg/dl (0,70-1,30 mg/dl). Foi algaliado com drenagem de urina piúrica. Na avaliação observou-se também uma discreta dilatação pielocalicial e ureteral à direita, rim esquerdo atrofico; rim direito com dimensões conservadas; com processo inflamatório renal, sem litíase ou hidronefrose.

Foi internado na UCI (08/03-11/03) com início de ressuscitação volêmica, início de fluidoterapia endovenosa e fez-se colheita de hemocultura e urocultura para avaliação microbiológica. Iniciou empiricamente meropenem 1 g IV 8/8h admitindo-se choque séptico com provável ponto de partida urinário, por hipotensão e anúria, concomitantemente com hidroxizina por história de toxidermia.

Este utente já estava institucionalizado anteriormente no hospital, dado os seus antecedentes, com antibioterapia de gentamicina intravesical a terminar no dia 7 de março, devido à ITU de repetição a agentes multirresistentes.

No dia 9 de março, suspendeu-se a hidroxizina e foi introduzida a clemastina (1 mg/ml, solução injetável) 2 mg 12/12h e fez tramadol 100 mg/2 ml em SOS. Doente mostrou-se mais prostrado e sonolento, mas despertável à estimulação vigorosa.

No dia 10 de março iniciou bisoprolol 1,25 mg (frequência cardíaca 112 bpm). À data, parâmetros inflamatórios em descida.

No dia 11 de março, foi confirmado na hemocultura o isolamento de *K. pneumoniae* numa primeira colheita com possível contaminação por *Staphylococcus hominis* (**Tabela 7.1**). Realizada a segunda colheita, os resultados do exame cultural permitiram isolar novamente a *K. pneumoniae* (**Tabela 7.2**). Em relação à urocultura, o resultado microbiológico confirmou a infeção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamases (ESBL+) (**Tabela 7.3**). Foram, assim, implementadas medidas de isolamento.

De acordo com as análises microbiológicas realizadas, constatou-se que o doente apresentava diagnóstico de choque séptico com disfunção renal em contexto de infeção urinária complicada devido a *K. pneumoniae* produtora de β -lactamases de espectro alargado. Após monitorização dos níveis séricos, houve necessidade de ajuste à função renal na posologia de meropenem 1 g IV 12/12h devido a aumento dos valores de ureia para 136 mg/dl.

Tabela 7.1: Resultados microbiológicos da 1.^a colheita do dia 8 de março de 2023.

I - Serviço de Patologia Clínica do Hospital
Microbiologia (colheita: 08/03/2023; emissão: 11/03/2023) Exame microbiológico: <u>1.^a colheita</u> Local: Hemocultura Amostra: Sangue total
Exame cultural: foram isoladas estirpes de: <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i><ul style="list-style-type: none">- Sensível: amoxicilina + ácido clavulânico, cefotaxima, gentamicina- Resistente: amoxicilina▪ <i>Staphylococcus hominis</i><ul style="list-style-type: none">- Sensível: vancomicina- Resistente: gentamicina, oxacilina

Tabela 7.2: Resultados microbiológicos da 2.^a colheita do dia 8 de março de 2023.

II - Serviço de Patologia Clínica do Hospital
Microbiologia (colheita: 08/03/2023; emissão: 11/03/2023) Exame microbiológico: <u>2.^a colheita</u> Local: Hemocultura Amostra: Sangue total
Exame cultural: foram isoladas estirpes de: <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i><ul style="list-style-type: none">- Sensível: amoxicilina + ácido clavulânico, cefotaxima, gentamicina- Resistente: amoxicilina

Tabela 7.3: Resultados microbiológicos do dia 8 de março de 2023.

III - Serviço de Patologia Clínica do Hospital
Microbiologia (colheita: 08/03/2023; emissão: 11/03/2023) Exame microbiológico Local: Urocultura Amostra: Urina
Exame cultural: foram isoladas estirpes de: <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Klebsiella pneumoniae produtora de β-lactamase</i><ul style="list-style-type: none">- Sensível: amicacina, meropenem- Resistente: amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, cefotaxima, cefuroxima, ciprofloxacina, gentamicina, piperacilina + tazobactam, trimetoprim + sulfametoxazol

No dia 15 de março, ocorreu uma melhoria nos valores de creatinina (1,15 mg/dl) e ureia (65 mg/dl), mas com problema ativo de ITU complicada devida à *K. pneumoniae ESBL* com bacteriemia. À data observam-se melhorias notáveis a nível da função renal com retorno da posologia de meropenem para 1 g IV 8/8h.

No dia 18 de março terminou a antibioterapia com meropenem completando dez dias consecutivos de terapêutica. Avaliaram-se novamente os parâmetros da função renal que apresentaram melhorias (ureia 31 mg/dl e creatinina 1,00 mg/dl).

Em conclusão, após diagnóstico de choque séptico com disfunção renal em contexto de infeção urinária complicada devida à *K. pneumoniae ESBL*, e uma vez que o doente teve uma boa recuperação após a antibioterapia implementada, este teve alta no dia 21 de março. Convém salientar que a infeção urinária é uma das IN mais frequentes, que se não tratada a tempo, poderá evoluir para complicações mais graves, dificultando a terapia farmacológica implementada e levando a um acréscimo de custos tanto para o doente como para o Sistema de Saúde. Adicionalmente, sublinha-se que o relato deste caso foi aprovado oficialmente pelas entidades competentes.

8. Conclusão

Ao conjugar-se a inovação científica com os benefícios ao nível da saúde pública e, conseqüentemente, os ganhos no plano da economia civilizacional, pode-se afirmar que a descoberta da penicilina em 1928 foi uma das conquistas mais relevantes da história da Ciência, da Farmácia e da Medicina do século XX. Este marco científico, por sua vez, permitiu abrir novos horizontes no domínio da antibioterapia e, conseqüentemente, proporcionou a descoberta de novos antibióticos.

As bactérias apresentam uma grande diversidade de mecanismos de resistência resultantes do processo evolutivo. Em particular, a *Klebsiella pneumoniae* constitui uma grande ameaça clínica e de saúde pública devido ao aumento de infeções ligadas a estirpes multirresistentes, produtoras de β -lactamases e/ou carbapenemases de espectro alargado. Esta bactéria pode, assim, causar diversos tipos de infeções, como pneumonia, infeções do trato urinário, septicémia e infeção da pele e tecidos moles, entre outras. No que diz respeito à antibioterapia das suas infeções, destacam-se os β -lactâmicos, sendo os carbapenemos a última linha de atuação. Outras opções terapêuticas incluem os aminoglicosídeos, a tigeciclina, a eravaciclina, as fluoroquinolonas, o cotrimoxazol e como última opção, a colistina.

Embora o uso de antibióticos exerça pressão ecológica sobre as bactérias e contribua para o surgimento e seleção de resistências, práticas precárias de prevenção e controlo, como a higienização das mãos, favorecem a disseminação de infeções. O uso prudente de antimicrobianos e altos padrões de prevenção e controlo de infeções em todos os serviços de saúde são, portanto, os pilares de uma resposta eficaz à resistência aos antibióticos.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, poderá contribuir para alcançar os objetivos terapêuticos delineados, incluindo a melhoria na qualidade de vida dos utentes. Com efeito, a sua intervenção deve centrar-se na otimização dos benefícios da farmacoterapia e na gestão da doença, na prevenção e controlo de infeções e na promoção do uso racional de antibióticos.

Bibliografia

1. Rodrigues MR, Lebre AI, Adelaide A, Félix AM, Tavares D, Noriega E, *et al.* Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018.
2. Rodrigues MR, Lebre AI, Alves A, Félix AM, Cruz AP, Palos C, *et al.* Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
3. Plano nacional de combate à resistência aos antimicrobianos 2019-2023. Âmbito do conceito “UMA SÓ SAÚDE”. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2019.
4. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1-.e3.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
6. Fleitas O, Franco OL. Induced Bacterial Cross-Resistance toward Host Antimicrobial Peptides: A Worrying Phenomenon. *Front Microbiol.* 2016;7:381.
7. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.
8. Doenças infecciosas. Serviço Nacional de Saúde; 2023. [15/02/2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/>.
9. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med.* 2006;119(6):S3-S10.
10. Sousa JC, Machado E, Novais C, Peixe L, Amorim J, Monteiro N. Antibióticos. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2016.
11. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules.* 2020;25(6):1340.
12. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, presente and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80.
13. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.

14. Xu ZQ, Flavin MT, Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(2):163-82.
15. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. 2005;36(6):697-705.
16. Arias CA, Murray BE. A new antibiotic and the evolution of resistance. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1168-70.
17. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2022.
18. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2018;45:131-9.
19. Dong N, Yang X, Chan EW, Zhang R, Chen S. *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *EBioMedicine*. 2022;79:103998.
20. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos. Orientações Programáticas. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2013.
21. Paiva JA, Lebre A, Silva MG, Valente M, Pacheco P. Infecções e resistências aos antimicrobianos: Relatório anual do programa prioritário PPCIRA. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2021.
22. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, *et al*. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:483.
23. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):589-603.
24. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(6):344-59.
25. Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, *et al*. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(27):E3574-81.
26. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4.

27. Neto MT, Almeida A. Vigilância epidemiológica das infecções em unidades de cuidados intensivos neonatais. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2022.
28. Competências Farmacêuticas em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. [22/02/2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/fh_2046040655595bc9e9e089d.pdf.
29. Bagley ST. Habitat association of *Klebsiella* species. Infect Control. 1985;6(2):52-8.
30. Yu WL, Calderwood SB, Hall KK. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection Waltham, Massachusetts. UpToDate; 2023. [09/05/2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-klebsiella-pneumoniae-infection#>.
31. Dai P, Hu D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Lab Anal. 2022;36(12):e24743.
32. Han YL, Wen XH, Zhao W, Cao XS, Wen JX, Wang JR, *et al.* Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol. 2022;13:1003783.
33. Russo A, Fusco P, Morrone HL, Trecarichi EM, Torti C. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023;21(1):41-55.
34. Tille PM. Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 14th Edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
35. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8th Edition. Canada: Elsevier; 2016.
36. Yu WL, Calderwood SB, Hall KK. Microbiology and pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae* infection. UpToDate; 2023. [09/05/2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathogenesis-of-klebsiella-pneumoniae-infection#topicContent>.
37. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17):6278.
38. Gonzalez-Ferrer S, Peñaloza HF, Budnick JA, Bain WG, H.R. N, Lee JS, *et al.* Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis. Infect Immun. 2021;89(4):e00693-20.

39. Machado P, Silva A, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST11-producing KPC-3 carbapenemase at a Lisbon hospital. Clin Microbiol Infect. 2010;16:S2:28.
40. Freeman J, Roberts S, Spelman D, Baron EL. Approach to Gram stain and culture results in the microbiology laboratory. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2023. [09/05/2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-gram-stain-and-culture-results-in-the-microbiology-laboratory#topicContent>.
41. Tripathi N, Sapra A. Gram Staining. In: StatPearls: Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2022.
42. Moyes RB, Reynolds J, Breakwell DP. Differential staining of bacteria: gram stain. Curr Protoc Microbiol. 2009; Appendix 3:Appendix 3C.
43. Dall C. In low-resource nations, lack of diagnostics hampers fight against antimicrobial resistance. Minneapolis: University of Minnesota; 2023. [23/05/2023]. Disponível em: <https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/low-resource-nations-lack-diagnostics-hampers-fight-against-antimicrobial>.
44. Jung B, Hoilat GJ. *MacConkey* Medium. In: StatPearls: Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2022.
45. Bagley ST, Seidler RJ. Primary *Klebsiella* identification with *MacConkey*-inositol-carbenicillin agar. Appl Environ Microbiol. 1978;36(3):536-8.
46. Mossel DAA, Mengerink WHJ, Scholts HH. Use of a modified *macconkey* agar medium for the selective growth and enumeration of *Enterobacteriaceae*. J Bacteriol. 1962;84(2):381.
47. UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of *Enterobacteriaceae*. London: Public Health England; 2014. [12/03/2023]. Disponível em: http://www.apsi.it/public/ufiles/smi/id16_3_2_rev_en_140311.pdf.
48. Seco BMS, Campos JC, Rocha DAC, Lima AV, Oliveira FF, Lemo MEB, *et al*. Improved blood culture workflow for faster identification of KPC-producing *Enterobacterales*. Braz J Microbiol. 2019;50(1):127-32.

49. McDevitt SF. Methyl Red and *Voges-Proskauer* Test Protocols. American Society for Microbiology; 2009. [18/03/2023]. Disponível em: <https://asm.org/getattachment/0c828061-9d6f-4ae7-aea3-66e1a8624aa0/Methyl-Red-and-Voges-Proskauer-Test-Protocols.pdf>.
50. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(2):234.
51. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada*. 6.^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
52. Vidal-Cortés P, Martin-Loeches I, Rodríguez A, Bou G, Cantón R, Diaz E, *et al*. Current Positioning against Severe Infections Due to *Klebsiella pneumoniae* in Hospitalized Adults. *Antibiotics*. 2022;11(9):1160.
53. Remya PA, Shanthi M, Sekar U. Characterisation of virulence genes associated with pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Med Microbiol*. 2019;37(2):210-8.
54. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep*. 2014;6:64.
55. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: Virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* as emerging infection on the food chain. *Vet World*. 2022;15(9):2172–9.
56. Long J, Zhang J, Xi Y, Zhao J, Jin Y, Yang H, *et al*. Genomic Insights into CRISPR-Harboring Plasmids in the *Klebsiella* Genus: Distribution, Backbone Structures, Antibiotic Resistance, and Virulence Determinant Profiles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(3):e0118922.
57. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707.
58. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(4):415.
59. Proft T, Baker EN. Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria - structure, assembly and their role in disease. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(4):613-35.

60. Huynh DTN, Kim AY, Kim YR. Identification of Pathogenic Factors in *Klebsiella pneumoniae* Using Impedimetric Sensor Equipped with Biomimetic Surfaces. *Sensors (Basel)*. 2017;17(6):1406.
61. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32.
62. Kumar S, Anwer R, Azzi A. Molecular typing methods & resistance mechanisms of MDR *Klebsiella pneumoniae*. *AIMS Microbiol*. 2023;9(1):112-30.
63. Sousa JC. Manual de antibióticos antibacterianos. 2.^a ed. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2006.
64. Ruhul R, Kataria R. Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. *Microbiol Res*. 2021;251:126829.
65. Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):293-7.
66. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, *et al*. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
67. Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):289-306.
68. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3).
69. Roe WD, Rogers L, Pinpimai K, Dittmer K, Marshall J, Chilvers BL. Septicaemia and meningitis caused by infection of New Zealand sea lion pups with a hypermucoviscous strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Vet Microbiol*. 2015;176(3-4):301-8.
70. Pascoal T. Padrão de Resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos Antibióticos. Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2014.
71. Karami-Zarandi M, Rahdar HA, Esmaeili H, Ranjbar R. *Klebsiella pneumoniae*: an update on antibiotic resistance mechanisms. *Future Microbiol*. 2023;18:65-81.
72. Zabawa TZ, Pucci MJ, Parr Jr TR, Lister T. Treatment of Gram-negative bacterial infections by potentiation of antibiotics. *Curr Opin Microbiol*. 2016;33:7-12.

73. Munoz-Price LS, Hooper DC, Hall KK. Extended-spectrum beta-lactamases. UpToDate; 2022. [10/04/2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases#>.
74. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, *et al*. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis. 2009;49(5):682-90.
75. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;63(3):310-8.
76. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Strandén A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* without contact isolation. Clin Infect Dis. 2012;55(11):1505-11.
77. Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, Ojha M, Wenzel N, Sanford LM, *et al*. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Antibiotics (Basel). 2021;10(5):593.
78. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
79. Otsuka Y. Potent Antibiotics Active against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. Chem Pharm Bull. 2020;68(3):182-90.
80. Enterobactérias resistentes aos carbapenemos ameaçam a Europa. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2018. [12/04/2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/enterobacterias-resistentes-aos-carbapenemos-ameacam-a-europa/>.
81. Rodrigues C, Bavlovič J, Machado E, Amorim J, Peixe L, Novais A. KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal Linked to Previously Circulating Non-CG258 Lineages and Uncommon Genetic Platforms (Tn4401d-IncFIA and Tn4401d-IncN). Front Microbiol. 2016;7:1000.
82. Silva JM, Menezes J, Mendes G, Costa SS, Caneiras C, Poirel L, *et al*. KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 392 from a Dog's Clinical Isolate in Portugal. Microbiol Spectr. 2022;10(4):e0089322.
83. Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union. OECD; 2019.

84. Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics* (Basel). 2019;8(2):37.
85. Holmes CLA, M.T., Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00234-20.
86. Zhu W, Liu Y, Chen F, Chen S, Zhu Y, Li H, *et al.* Cooccurrence of Antibiotic Resistance and Hypervirulence in High-Risk Carbapenem-Resistant K14.K64 and Wzi209 *Klebsiella pneumoniae* Strains Driven by Plasmids and Their Derivatives. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0254121.
87. Zhang P, Hu H, Shi Q, Sun L, Wu X, Hua X, *et al.* The Effect of β -Lactam Antibiotics on the Evolution of Ceftazidime/Avibactam and Cefiderocol Resistance in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(3):e0127922.
88. Raro OHF, Nordmann P, Pino MD, Findlay J, Poirel L. Emergence of Carbapenemase-Producing Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(3):e0142422.
89. Mendes AC, Novais A, Campos J, Rodrigues C, Santos C, Antunes P, *et al.* mcr-1 in Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Hospitalized Patients, Portugal, 2016–2017. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(4):762–6.
90. Kaye KS, Naas T, Pogue JM, Rossolini GM. Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, as a Treatment Option for Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacterales*. *Infect Dis Ther.* 2023;12(3):777–806.
91. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC; 2021. [16/03/2023]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
92. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
93. Bitsori M, Galanakis E. Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(12):e332-e5.
94. Paiva JA, Lebre A, Silva MG, Noriega E, Veloso I, Valente M, *et al.* A estratégia multimodal das precauções básicas de controlo de infeção - Antes e durante a pandemia por COVID-19 (2009-2019 e 2020-2022). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023.

95. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother.* 2017;29(sup1):2-9.
96. Klompas M, File TM, Bogorodskaya M. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2022. [20/04/2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults#topicContent>.
97. Jabbour JF, Sharara SL, Kanj SS. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(2):146-54.
98. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. 9ª ed. Lisboa: Serviço Nacional de Saúde, Infarmed; 2006.
99. Recomendações sobre Antibioterapia. Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Lisboa: Serviço Nacional de Saúde, Infarmed; 2018.
100. Orientação da Direção-Geral da Saúde N.º 029/2011. Princípios gerais de antibioterapia. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2011.
101. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. IDSA; 2023.
102. van Duijkeren E, Schin AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr.* 2018;6(1).
103. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Farmacologia - Texto e Atlas. 7.ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
104. Norma da Direção-Geral da Saúde N.º 006/2014. Duração de Terapêutica Antibiótica. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2014.
105. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection.* 2020;48(6):835-51.
106. Alhashem F, Tiren-Verbeet NL, Alp E, Doganay M. Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*? *World J Clin Cases.* 2017;5(8):324-32.
107. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, *et al.* Normas de Orientação Terapêutica. 1.ª ed. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2011.

108. Rama AC, Freitas AR, Dinis AP, Simões A, Novais A, Sarmiento A, *et al.* Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos. 1.^a ed. Coimbra: APFH; 2022.
109. Lin X, Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(24):8007-20.
110. Van Dam V, Orlachs N, Breukink E. Specific labeling of peptidoglycan precursors as a tool for bacterial cell wall studies. *Chembiochem.* 2009;10(4):617-24.
111. Pana ZD, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res.* 2018;7:1000-347.
112. Yip DW, Gerriets P. Penicillin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [20/04/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>.
113. Linardi A, Santos-Junior JG, Richtzenhain MHV, Silva TAAR. *Farmacologia Essencial.* 1.^a ed. Guanabara Koogan; 2016.
114. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12.^a ed.; 2011.
115. Penicillins (1st Generation). 2012. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [20/04/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548801/>.
116. Patrick GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry.* 5^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
117. Llor C, Pérez A, Carandell E, García-Sangenís A, Rezola J, Llorente M, *et al.* Efficacy of high doses of penicillin versus amoxicillin in the treatment of uncomplicated community acquired pneumonia in adults. A non-inferiority controlled clinical trial. *Aten Primaria.* 2019;51(1):32-9.
118. Benzylpenicillin. DrugBank Online. [16/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01053>.
119. Phenoxymethylpenicillin. DrugBank Online. [16/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00417>.
120. Amoxicillin. DrugBank Online. [16/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01060>.

121. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [14/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>.
122. Resumo das Características do Medicamento Amoxil[®] 500/5 ml pó e solvente para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [16/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
123. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud J, *et al.* Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):871-9.
124. Evans J, Hanoodi M, Wittler M. Amoxicillin Clavulanate. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [10/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538164/>.
125. Resumo das Características do Medicamento CLAVEPEN[®] 1000 mg + 100 mg pó para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [16/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
126. Resumo das Características do Medicamento Betamox[®] 1000 mg + 100 mg pó para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [16/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
127. Piperacillin. DrugBank Online. [17/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00319>.
128. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, *et al.* Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(8):788-99.
129. Resumo das Características do Medicamento Piperacilina + Tazobactam 4000 mg + 500 mg pó para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [11/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
130. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms? *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e331-e7.
131. Fernandez J, Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N. Classifying cephalosporins: from generation to cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):346-54.

132. Jordan E, Voide C, Petignat PA, Gobin N. [Cephalosporins in clinical practice]. *Rev Med Suisse*. 2020;16(710):1906-11.
133. Guerreiro LF. Cefalosporinas e Carbapenemos no tratamento de infeções provocadas por bactérias Gram-negativas. Faro: Universidade do Algarve; 2018.
134. Cefuroxime. DrugBank Online. [12/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01112>.
135. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zofiren[®] 750 mg ou 1500 mg pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [12/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
136. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Antibioxime[®] 750 mg ou 1500 mg/15ml pó e solvente para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [11/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
137. Ceftazidime. DrugBank Online. [12/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00438>.
138. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Ceftazim[®] 1000 mg/3 ml pó e solvente para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [11/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
139. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
140. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zavicefta[®] 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [11/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
141. Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D, Cortés JA. Nuevas cefalosporinas. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(5):465-75.
142. Chaïbi K, Jaureguy F, Rego H, Ruiz P, Mory C, Helali N, *et al*. What to Do with the New Antibiotics? *Antibiotics* (Basel). 2023;12(4):654.
143. Padda IS, Nagalli S. Cefotaxime. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [10/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560653/>.
144. Resumo das Caraterísticas do Medicamento RESIBELACTA[®] 500 mg/2 ml pó e solvente para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [13/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

145. Resumo das Características do Medicamento Fotaxil[®] 1 g ou 2 g pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [13/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
146. Resumo das Características do Medicamento Antadar[®] 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [13/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
147. Cefotaxime. DrugBank Online. [13/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00493>.
148. Ceftriaxone. DrugBank Online. [14/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01212>.
149. Resumo das Características do Medicamento Medaxone[®] 2 g pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [14/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
150. Resumo das Características do Medicamento Kemudin[®] 1 g pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [14/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
151. Resumo das Características do Medicamento Betasporina[®] 1000 mg/10 ml pó e solvente para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [14/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
152. Pais GM, Chang J, Barreto EF, Stitt G, Downes KJ, Alshaer MH, *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(7):929-53.
153. O'Connor A, Lopez MJ, Eranki AP. Cefepime. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [14/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542232/>.
154. Cefepime. DrugBank Online. [14/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01413>.
155. Saini T, Gaines MN, Sohal A, Li L. Cefepime-Induced Neurotoxicity. *Cureus.* 2021;13(9):e17831.
156. Resumo das Características do Medicamento Ilipim IP[®] 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [15/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

157. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):300-11.
158. Ceftaroline fosamil. DrugBank Online. [15/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06590>.
159. Resumo das Características do Medicamento Zinforo[®] 600 mg pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [15/05/2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinforo-epar-product-information_pt.pdf.
160. Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Clin Med Rev Ther.* 2011;3:a2466.
161. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Activity of Ceftaroline-Avibactam Tested against Clinical Isolates Collected from U.S. Medical Centers in 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1982–8.
162. Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. Activity of Ceftaroline-Avibactam Tested against Gram-Negative Organism Populations, including Strains Expressing One or More β -Lactamases and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carrying Various Staphylococcal Cassette Chromosome mec Types. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4779–85.
163. Cefiderocol. DrugBank Online. [15/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14879>.
164. Resumo das Características do Medicamento Fetcroja[®] 1 g pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [15/05/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_pt.pdf.
165. Ceftolozane. DrugBank Online. [15/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09050>.
166. Resumo das Características do Medicamento Zerbaxa[®] 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [15/05/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_pt.pdf.
167. Dhaese S, Vooren SV, Boelens J, Waele JD. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(11):1155-64.

168. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8^a ed: Elsevier; 2016.
169. Kaye KS, Belley A. Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Enterobacterales* Are Critical Priority Pathogens, Too! Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(4):e00213-22.
170. Imipenem. DrugBank Online. [20/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01598>.
171. Meropenem. DrugBank Online. [20/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00760>.
172. Ertapenem. DrugBank Online. [20/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00303>.
173. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. Int J Antimicrob Agents. 1999;11(2):93-100.
174. Resumo das Características do Medicamento TIENAM IV[®] 500 mg + 500 mg pó para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [20/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
175. Resumo das Características do Medicamento Recarbrio[®] 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão. EMA. [21/05/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_pt.pdf.
176. Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61(2):203-13.
177. Resumo das Características do Medicamento Suknam[®] 500 mg ou 1g pó para solução injetável ou para perfusão. Lisboa: Infarmed. [21/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
178. Resumo das Características do Medicamento Vaborem[®] 1 g/1 g pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [21/05/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_pt.pdf.

179. Resumo das Características do Medicamento INVANZ[®] 1 g pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [21/05/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invanz-epar-product-information_pt.pdf.
180. Aztreonam. DrugBank Online. [21/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00355>.
181. Resumo das Características do Medicamento Azactam[®] 1000 mg pó para solução injetável. Lisboa: Infarmed. [22/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
182. Sader HS, Castanheira M, Kimbrough JH, Kantro V, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against a large collection of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) collected in hospitals from Europe, Asia and Latin America (2019–21). JAC Antimicrob Resist. 2023;5(2):dlad032.
183. Nordmann P, Yao Y, Falgenhauer L, Sadek M, Imirzalioglu C, Chakraborty T. Recent Emergence of Aztreonam-Avibactam Resistance in NDM and OXA-48 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Germany. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(11):e0109021.
184. Mauri C, Maraolo AE, Bella SD, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):1012.
185. European Medicines Agency decision P/0185/2022. Amesterdão: EMA; 2022.
186. Amikacin. DrugBank Online. [22/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00479>.
187. Sizar O, Rahman S, Sundareshan V. Amikacin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [22/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430908/>.
188. Resumo das Características do Medicamento Amicacina Kabi 5 mg/ml solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [22/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
189. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [22/05/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>.

190. Gentamicin. DrugBank Online. [23/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00798>.
191. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Gentamicina 10 mg/1 ml solução injetável. Lisboa: Infarmed. [23/05/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
192. Plazomicin. DrugBank Online. [23/05/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12615>.
193. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Zemdri (plazomicin). Amesterdão: EMA; 2020.
194. Denervaud-Tendon V, Poirel L, Connolly LE, Krause KM, Nordmann P. Plazomicin activity against polymyxin-resistant *Enterobacteriaceae*, including MCR-1-producing isolates. J Antimicrob Chemother. 2017;72(10):2787-91.
195. Zhang Y, Kashikar A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). J Antimicrob Chemother. 2017;72(10):2792-5.
196. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Tygacil[®] 50 mg pó para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [06/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
197. Tigecycline. DrugBank Online. [07/07/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00560>.
198. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Xerava[®] 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão. EMA. [08/06/2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_pt.pdf.
199. Eravacycline. DrugBank Online. [08/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12329>.
200. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Ciplox[®] 500 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa: Infarmed. [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
201. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Ciproxina[®] 500 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa: Infarmed [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

202. Resumo das Características do Medicamento Giroflox[®] 200 mg/100 ml solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
203. Resumo das Características do Medicamento Quinox[®] 2 mg/ml solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
204. Resumo das Características do Medicamento Tavanic[®] 500 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa: Infarmed. [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
205. Resumo das Características do Medicamento Seltrix[®] 500 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa: Infarmed. [08/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
206. Terreni M, Tacconi M, Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(9):2671.
207. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S113-9.
208. Ciprofloxacin. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537>.
209. Levofloxacin. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01137>.
210. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berrino L, *et al*. Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol*. 2020;11:428.
211. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr*. 2021;44(5):161-4.
212. Squadrito FJ, Portal D. Nitrofurantoin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [09/06/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/>.
213. Resumo das Características do Medicamento Furadantina[®] MC 100 mg cápsulas. Lisboa: Infarmed. [09/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

214. Nitrofurantoin. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00698>.
215. Resumo das Características do Medicamento Fosvivy® 3 g granulado para solução oral. Lisboa: Infarmed. [09/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
216. Resumo das Características do Medicamento Fosmol® 3000 mg granulado para solução oral. Lisboa: Infarmed. [09/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
217. Fosfomicin. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00828>.
218. Resumo das Características do Medicamento Cotrimoxazol® 800 mg + 160 mg comprimidos. Lisboa: Infarmed. [09/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
219. Resumo das Características do Medicamento Bactrimel® 96 mg/ml concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Infarmed. [09/06/2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
220. Kemnic TR, Coleman M. Trimethoprim Sulfamethoxazole. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [09/06/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/>.
221. Capasso C, Supuran CT. Sulfa and trimethoprim-like drugs - antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014;29(3):379-87.
222. Crellin E, Mansfield KE, Leyrat C, Nitsch D, Douglas IJ, Root A, *et al*. Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: cohort study. *BMJ*. 2018;360:k341.
223. Hawser S, Lociuoro S, Islam K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(7):941-8.
224. Sulfamethoxazole. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01015>.
225. Trimethoprim. DrugBank Online. [09/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00440>.
226. Plantaz MMEA, Veldman BAJ, Esselink AC, Fleuren HWWA, Kramers C. Co-trimoxazole induced hyperkalemia and potassium monitoring in hospitalized patients. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(6):1405-11.

227. Brown GR. Cotrimoxazole - optimal dosing in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014;4:13.
228. Shatri G, P. T. Polymyxin. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. [09/06/2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557540/>.
229. Colistin. DrugBank Online. [10/06/2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00803>.
230. Pérez-Nadales E, Cano A, Recio M, Artacho MJ, Guzmán-Puche J, Doblás A, *et al*. Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2, superiority trial to demonstrate the effectiveness of faecal microbiota transplantation for selective intestinal decolonisation of patients colonised by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KAPEDIS). *BMJ Open*. 2022;12(4):e058124.
231. Stewart AG, Cottrell K, Henderson A, Vemuri K, M.J. B, Paterson DL, *et al*. *In Vitro* Activity of Cefotetan against ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from the MERINO Trial. *Microbiol Spectr*. 2021;9(1):e0022621.
232. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Gonzalez DR, David-Wang A, Boucher HW, *et al*. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4539-e48.
233. Martin-Loeches I, Timsit JF, Kollef MH, Wunderink RG, Shime N, Nováček M, *et al*. Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, Phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1166-77.
234. Paterson DL, Bassetti M, Motyl M, Johnson MG, Castanheira M, Jensen EH, *et al*. Ceftolozane/tazobactam for hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia due to ESBL-producing *Enterobacterales*: a subgroup analysis of the ASPECT-NP clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(9):2522-31.

235. Torres A, Zhong N, Pahl J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, *et al.* Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285-95.
236. Molton JS, Chan M, Kalimuddin S, Oon J, Young BE, Low JG, *et al.* Oral vs Intravenous Antibiotics for Patients With *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A Randomized, Controlled Noninferiority Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):952-9.
237. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, *et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):226-40.
238. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, *et al.* Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):213-25.
239. Ji S, Lv F, Du X, Wei Z, Fu Y, Mu X, *et al.* Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection. *Int J Infect Dis.* 2015;38:108-14.
240. Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HS. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;15:127-35.
241. Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1825-31.
242. Vora A, Tiwaskar M. Biapenem. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(1):11-2.
243. Tao X, Xu C, Zhong X, Mou Y, Li J, Yang X, *et al.* Real-world Biapenem vs. Meropenem in the treatment of severe community-acquired pneumonia in children: A propensity score matching analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:1047595.
244. Gotoh K, Miyoshi M, Mayura PB, Iio K, Matsushita O, Otsuka F, *et al.* *In vitro* effectiveness of biapenem against IMP-producing *Enterobacteriaceae*. *J Med Microbiol.* 2021;70(10).

245. Oral Carbapenem in Development for Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. Spero Therapeutics; 2022. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.sperotherapeutics.com/patients/tebipenem-hbr>.
246. Eckburg PB, Muir L, Critchley IA, Walpole S, Kwak H, Phelan AM, *et al.* Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med.* 2022;386:1327-38.
247. Mushtaq S, Garello P, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of ertapenem/zidebactam (WCK 6777) against problem *Enterobacterales*. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2772-8.
248. Ji XW, Xue F, Kang ZS, Zhong W, Kuan IHS, Yang XP, *et al.* Model-Informed Drug Development, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Cutoff Value Determination, and Antibacterial Efficacy of Benapenem against *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e01751-19.
249. Cao S, Wu X, Zhao J, Jia X. Clinical Study of the Treatment of *Klebsiella pneumoniae* with Comprehensive Nursing Intervention Combined with New Nano Silver. *J Nanosci Nanotechnol.* 2020;20(10):6063-9.
250. Fontoura I, Veriato TS, Raniero LJ, Castilho ML. Analysis of Capped Silver Nanoparticles Combined with Imipenem against Different Susceptibility Profiles of *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):535.
251. Mckenna M. In the War on Bacteria, It's Time to Call in the Phages. *WIRED*; 2023. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.wired.com/story/phages-fight-antibiotic-resistant-bacteria/>.
252. Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, *et al.* Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun.* 2022;13(1):302.
253. Challenger C. The State of Phage Therapy. *Pharmaceutical Technology.* 2022;46(3):21-3.
254. Norma da Direção-Geral da Saúde N.º 018/2020. Programa Nacional de Vacinação 2020. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2020.
255. Savoy ML. Visão geral da imunização. *MSD*; 2022. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/imuniza%C3%A7%C3%A3o/vis%C3%A3o-geral-da-imuniza%C3%A7%C3%A3o#top>.

256. Delany I, Rappuoli R, Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):708-20.
257. Assoni L, Girardello R, Converso TR, Darrieux M. Current Stage in the Development of *Klebsiella pneumoniae* Vaccines. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2157-75.
258. Kayser V, Ramzan I. Vaccines and vaccination: history and emerging issues. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5255-68.
259. Bekeredjian-Ding I. Challenges for Clinical Development of Vaccines for Prevention of Hospital-Acquired Bacterial Infections. *Front Immunol*. 2020;11:1755.
260. Choi M, Tennant SM, Simon R, Cross AS. Progress towards the development of *Klebsiella* vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(7):681-91.
261. López-Siles M, Corral-Lugo A, McConnell MJ. Vaccines for multidrug resistant Gram negative bacteria: lessons from the past for guiding future success. *FEMS Microbiol Rev*. 2021;45(3):fuaa054.
262. Nephrol BJ. Use of vaccines for prophylaxis of urinary tract infections. *J Bras Nefrol*. 2012;34(2):178-83.
263. Ranjbarian P, Amjad ZS, Lorestani RC, Shojaeian A, Rostamian M. *Klebsiella pneumoniae* vaccine studies in animal models. *Biologicals*. 2023;82:101678.
264. Zheng Z, Diaz-Arévalo D, Guan H, Zeng M. Noninvasive vaccination against infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1717-33.
265. Ahmad TA, Haroun M, Hussein AA, Ashry ESH, El-Sayed LH. Development of a new trend conjugate vaccine for the prevention of *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis Rep*. 2012;4(2):e33.
266. Edelman R, Taylor DN, Wasserman SS, McClain JB, Cross AS, Sadoff JC, *et al*. Phase 1 trial of a 24-valent *Klebsiella* capsular polysaccharide vaccine and an eight-valent *Pseudomonas* O-polysaccharide conjugate vaccine administered simultaneously. *Vaccine*. 1994;12(14):1288-94.
267. Moscoso M, Vallejo JA, Cabral MP, García P, Fuentes-Valverde V, Gato E, *et al*. A New Live Auxotrophic Vaccine Induces Cross-Protection against *Klebsiella pneumoniae* Infections in Mice. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):953.

268. Hegerle N, Choi M, Sinclair J, Amin MN, Ollivault-Shiflett M, Curtis B, *et al.* Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. PLoS One. 2018;13(9):e0203143.
269. Wilkie M, Tanner R, Wright D, Ramon RL, Beglov J, Riste M, *et al.* Functional in-vitro evaluation of the non-specific effects of BCG vaccination in a randomised controlled clinical study. Sci Rep. 2022;12(1):7808.
270. Magistro G, Stief CG. Vaccine Development for Urinary Tract Infections: Where Do We Stand? Eur Urol Focus. 2019;5(1):39-41.
271. Huttner A, Hatz C, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, Dreyer AM, *et al.* Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. The Lancet. 2017;17(5):528-37.
272. Kochiashvili D, Khuskivadze A, Kochiashvili G, Koberidze G, Kvakhajelidze V. Role of the bacterial vaccine Solco-Urovac® in treatment and prevention of recurrent urinary tract infections of bacterial origin. Georgian Med News. 2014;231:11-6.
273. Bionova Capital investe na Vaxdyn para desenvolver vacina contra bactérias resistentes a antibióticos. News Farma; 2021. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/noticias/10237-bionova-capital-investe-na-vaxdyn-para-desenvolver-uma-nova-vacina-contrabact%C3%A9rias-resistentes-a-antibi%C3%B3ticos.html>.
274. Vaxdyn's new vaccine against Gram-negative pathogens could help curb the rising threat of drug resistant bacteria. CARB-X; 2020. [12/06/2023]. Disponível em: <https://carb-x.org/carb-x-news/carb-x-is-funding-spanish-biotech-vaxdyn-to-develop-a-new-vaccine-to-prevent-superbug-infections-that-cause-life-threatening-pneumonia-and-other-deadly-infections/>.
275. Immunity to combat the most worrisome superbacteria. Sevilha: Vaxdyn; 2022. [12/06/2023]. Disponível em: <https://vaxdyn.com/our-technology/>.
276. Vaxdyn introduces its multi-pathogen vaccine candidate KapaVax at the World Vaccine Congress Europe. Lyon: BEAM Alliance; 2021. [12/06/2023]. Disponível em: <https://beam-alliance.eu/vaxdyn-introduces-its-multi-pathogen-vaccine-candidate-kapavax-at-the-world-vaccine-congress-europe/>.

277. For a safer tomorrow. Porto: Portugal Ventures. [12/06/2023]. Disponível em: <https://www.portugalventures.pt/portfolio/immunethep/>.
278. U.Porto conquista primeira concessão de patente na Índia e em Hong Kong. Porto: U. Porto Inovação; 2021. [12/06/2023]. Disponível em: <https://noticias.up.pt/u-porto-conquista-primeira-concessao-de-patente-na-india-e-em-hong-kong/>.
279. Regulamento de Execução (UE) 2022/1255 da Comissão de 19 de julho de 2022.
280. Regulamento n.º 1015/2021. Diário da República, 2.ª série, N.º 244, 143-159.
281. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, *et al.* Manual da Farmácia Hospitalar. Lisboa: Infarmed; 2005.
282. Child & Adolescent Immunization Schedule. CDC; 2023. [12/06/2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fchild-adolescent.html.

Anexos

Anexo 1: Plano Nacional de Vacinação 2020. Adaptado de ^(254, 282).

Vacina contra:	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	Toda a vida 10/10 anos
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3					
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4			
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5	Td	Td
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Pn ₁₃ 1	Pn ₁₃ 2		Pn ₁₃ 3				
<i>Neisseria meningitidis B</i>		MenB 1	MenB 2		MenB 3				
<i>Neisseria meningitidis C</i>					MenC				
Sarampo, parotidite epidérmica, rubéola					VASPR 1		VASPR 2		
Vírus papiloma humano								HPV 1,2	

Anexo 2: Mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas, especificamente em *Klebsiella pneumoniae*. Adaptado de (37, 58, 90, 142).

Antibiótico	Mecanismo de resistência
Penicilinas	AmpC, ESBL, outras β -lactamases
Cefalosporinas 1.^a, 2.^a e 3.^a geração	AmpC, ESBL
Cefalosporinas 4.^a geração	ESBL
Carbapenemos	Classe A, B e D carbapenemases
Aztreonam	ESBL
Inibidores de β-lactamases	AmpC
Tetraciclinas	Bombas de efluxo
Tigeciclina	Bomba de efluxo <i>acrAB</i> ; alterações nos alvos das unidades ribossômicas 30S e 16S; alterações na permeabilidade celular
Fluoroquinolonas	Mutações na ADN girase e topoisomerase IV; bombas de efluxo; proteínas de proteção enzimática; enzimas de degradação de fluoroquinolonas; alterações na permeabilidade
Rifampicina	Inativação enzimática
Aminoglicosídeos	Enzimas de degradação de aminoglicosídeos; produção de 16SrARN; modificação da permeabilidade (alterações na bomba de efluxo)
Colistina	Redução da carga negativa da membrana através da adição de fosfoetanolamina ao lípido A
Polimixina	Rompe a integridade da membrana pelo deslocamento de íons extracelulares ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) com ligação ao LPS

Anexo 3: Bactérias isoladas no Hospital - Lisboa durante o período de 1 de janeiro a 28 de abril de 2023.

Microrganismo	Isolamentos					Doentes
	Hemocultura	Urina	Fezes	Exsudado purulento	Outros produtos biológicos	
<i>Acinetobacter baumannii</i>					1	1
<i>Actinotignum shaalii</i>				1		1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2					2
<i>Campylobacter jejuni</i>			2			2
<i>Candida albicans</i>	2	8		1		11
<i>Candida glabrata</i>	2					2
<i>Candida krusei</i>	1				1	2
<i>Citrobacter farmeri</i>		1				1
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1		1		4
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1		1		3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			4		5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1				2
<i>Enterobacter hormaechei</i>				1		1
<i>Enterococcus avium</i>				1		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3		15	2	21
<i>Escherichia coli</i>	25	55		7	1	81
<i>Haemophilus influenzae</i>	2			1	3	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	19			1	25
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL +*</i>	1	8				9
<i>Klebsiella pneumoniae KPC+**</i>	1	2				2
<i>Klebsiella oxytoca</i>		2			1	3
<i>Klebsiella variicola</i>					1	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>					1	1
<i>Morganella morganii</i>		2		2		4
<i>Neisseria meningitidis</i>	1					1
<i>Neisseria subflava</i>				1		1
<i>Proteus mirabilis</i>	5	14				18
<i>Proteus penneri</i>		1				1
<i>Proteus vulgaris</i>		1				1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3		4	2	14
<i>Salmonella spp</i>	1		3			4
<i>Serratia liquefaciens</i>					1	1
<i>Serratia marcescens</i>	1			2	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	5		9	2	21
MRSA ***	2			1		3
<i>Staphylococcus capitis</i>	2					1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		5		3	2	8
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1				2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>				2	1	3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		1		1		2
<i>Staphylococcus warnerii</i>					1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>					1	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2					1
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1					1
<i>Streptococcus intermedius</i>		1				1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3				1	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3			2		5
<i>Streptococcus salivarius</i>				1	1	2
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2			2		4

* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamases de espectro estendido

** KPC, *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases

*** MRSA, *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente

