

Cristina Maria Senra Barroso Simões

Infeções Hospitalares Bacterianas no Século XXI



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Cristina Maria Senra Barroso Simões

Infeções Hospitalares Bacterianas no Século XXI



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Cristina Maria Senra Barroso Simões

Infeções Hospitalares Bacterianas no Século XXI

Atesto a originalidade do trabalho

(Assinatura)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas”

Sumário

No decorrer do século XX, a descoberta da penicilina veio contribuir para o controle das infecções bacterianas, entre elas as hospitalares. Contudo, em pleno século XXI, apesar do avanço tecnológico e científico, as infecções hospitalares estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. As infecções hospitalares apresentam-se como um problema transversal às várias instituições, e muito difícil de resolver. Nos últimos anos as infecções hospitalares têm registado um aumento da sua incidência, levando a que esta situação clínica seja considerada um problema de saúde pública mundial.

São vários os tipos de infecções hospitalares existentes, merecendo destaque pela elevada frequência, as pneumonias associadas aos ventiladores, as infecções do trato urinário associadas à presença de cateter, as infecções do local cirúrgico e as infecções da corrente sanguínea. A maior parte destas infecções têm na sua génese bactérias, nomeadamente, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, porém podem também estar presentes fungos, parasitas, vírus, entre outros microrganismos.

A ocorrência de infecções hospitalares é favorecida pela utilização de dispositivos médicos, pela presença de comorbilidades, por práticas de higienização inadequadas ou insuficientes por parte dos profissionais de saúde e devido ao consumo elevado de antimicrobianos. O consumo excessivo de antibióticos nos últimos anos tem conduzido à multiplicação e disseminação de estirpes bacterianas resistentes, situação que se apresenta como um grave e importante problema mundial a nível hospitalar. O meio hospitalar apresenta-se como um excelente habitat para as bactérias adquirirem resistência aos antibióticos. Esta situação é ainda mais relevante dado que o paciente internado está imunodeprimido e sujeito a diversas terapias medicamentosas e/ou invasivas que o tornam suscetível a desenvolver uma infeção. Neste sentido qualquer falha ou negligência dos profissionais de saúde em relação às medidas de controlo de uma infeção hospitalar (como a lavagem das mãos), aumenta a probabilidade da ocorrência da mesma.

Com a crescente preocupação do risco que representam as estirpes resistentes e as infecções hospitalares, têm vindo a ser desenvolvidos programas de vigilância

epidemiológica. Estes têm como objetivo promover a boa prática e identificar áreas onde é possível intervir de forma a reduzir esta problemática.

Desta forma, considerando a importância atual desta temática, nomeadamente o grande impacto médico, social e económico que acarreta, foi desenvolvida a presente revisão bibliográfica, tendo como objetivos principais: identificar as principais infeções bacterianas hospitalares, evidenciando também a resistência/multirresistência bacteriana aos antibióticos, bem como novas estratégias de combate a esta situação clínica.

Abstract

During the twentieth century, the discovery of penicillin has contributed to the control of bacterial infections, including the ones in hospital. However, in the XXI century, despite significant technological advance, hospital infection continues to be associated with high rates of morbidity and mortality worldwide. Hospital infections appear as a hidden problem cutting across several institutions, and which no institution or country managed to solve yet. In recent years hospital infections have registered an increase in its incidence, leading to this clinical situation becomes considered a public health problem.

There are several types of hospital infections, highlighting by its high frequency, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infection associated with catheter presence, surgical site infection and bloodstream infection. Most of these infections have bacteria on their genesis, namely *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, however there may also be present fungi, parasites, viruses, and other microorganisms.

The incidence of hospital infections is favored by the use of medical devices, presence of comorbidities, inadequate or insufficient sanitation practices by health professionals and due to high consumption of antimicrobials. Excessive consumption of antibiotics in recent years has led to multiplication and spread of resistant bacterial strains, a situation that presents itself as a serious and important global problem in hospital. Hospital setting is presented as an excellent habitat for bacteria acquire resistance to antibiotics. This is even more relevant since hospitalized patient is immunocompromised and subject to various drug or invasive therapies which make the patient susceptible to developing an infection. In this sense any fault or negligence of health professionals in relation to hospital infection control measures, increases the likelihood of a hospital infection.

With growing concern about the risks of resistant strains and hospital infections, epidemiological surveillance programs have been developed. These aim to promote good practice and identify areas where action can be taken to reduce this problem.

Considering the current importance of this issue, namely the great medical, social and economic impact, this literature review was developed, with the main objectives: identify the main bacterial nosocomial infections, also showing resistance/ multidrug resistance to antibiotics as well as new strategies for combating this clinical situation.

Índice

Sumário	V
Abstract	VII
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tabelas	XIII
Abreviaturas	XIV
I – Introdução.....	1
II-Infeções hospitalares	5
1. Incidência e prevalência de infeções hospitalares	8
2. Cadeia epidemiológica de uma infeção hospitalar.....	12
3. Fatores favorecedores da ocorrência de infeções hospitalares	16
4. Principais espécies bacterianas envolvidas nas infeções hospitalares	20
4.1. Bactérias de Gram positivo	24
4.1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> - suas características	24
4.1.1.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Staphylococcus aureus</i>	26
4.1.2. <i>Enterococcus faecalis</i> – suas características	32
4.1.2.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Enterococcus faecalis</i>	34
4.2. Bactérias de Gram negativo	36
4.2.1. <i>Escherichia coli</i> – suas características	36
4.2.1.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Escherichia coli</i>	38
4.2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> – suas características.....	44
4.2.2.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
4.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – suas características Erro! Marcador não definido.	
4.2.3.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Erro!
Marcador não definido.	
4.2.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> – suas características	48
4.2.4.1. Infeções Hospitalares provocadas por <i>Acinetobacter baumannii</i>	49

5. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos	53
5.1. Mecanismos de resistência por bactérias de Gram positivo	56
5.2. Mecanismos de resistência por bactérias de Gram negativo.....	60
6. Prevenção de infecções hospitalares.....	67
6.1. Estratificação do risco de ocorrência de infecções hospitalares	68
6.2. Principais medidas de prevenção de infecções hospitalares	69
6.3. Barreiras de proteção contra as infecções cruzadas	78
6.4. Programas de vigilância epidemiológica	79
6.5. Medidas de prevenção para os diversos tipos de IH.....	82
III- Conclusão	83
IV- Referências Bibliográficas	85

Índice de Figuras

Figura 1 – Prevalência de IH (percentagem de doentes com pelo menos uma IH em diversos países europeus (Adaptado de ECDC, 2013).....	9
Figura 2 - Infeções hospitalares mais comuns na Europa (Adaptado de ECDC, 2013).....	10
Figura 3 – Dez microrganismos mais comuns ao nível das infeções hospitalares identificadas pelo estudo do ECDC (Adaptado de ECDC, 2013).....	24
Figura 4 - Coloração de Gram de colónias de <i>Staphylococcus aureus</i>	25
Figura 5 - Coloração de Gram de colónias de <i>Enterococcus faecalis</i>	32
Figura 6 – Coloração de Gram de colónias de <i>Escherichia coli</i>	37
Figura 7 - Principais fatores de virulência de isolados de <i>Escherichia coli</i> uropatogénicos (Adaptado de Domingo, 2013).....	38
Figura 8 – Coloração de Gram de colónias de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	41
Figura 9 – Coloração de Gram de colónias de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
Figura 10 – Coloração de Gram de colónias de <i>Acinetobacter baumannii</i> (Adaptado de Yazir <i>et al.</i> , 2015).....	49
Figura 11 - Prevalência de doentes a utilizar antibióticos na Europa (Adaptado de ECDC, 2013).....	54
Figura 12 - Mecanismos de ação antimicrobiana e de resistência em microrganismos de Gram negativo (Adaptado de Fernandes <i>et al.</i> , 2013).....	61
Figura 13 – Estrutura química do anel β - lactâmico (Adaptado de Sousa, J.C., 2006).....	62
Figura 14 – Cadeia de infeção e respetivas precauções básicas e de isolamento associadas a cada um dos pontos da cadeia (Adaptado de Pina <i>et al.</i> , 2010a).....	70

Figura 15 – Modelo concetual da OMS para a higienização das mãos (Adaptado de Metha *et al.*,2014 e WHO, 2009).....72

Índice de Tabelas

Tabela I- Tabela de distribuição das principais IH encontradas no estudo de prevalência de infecção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses realizado em 2012 (Adaptado de Pina, 2012).....11

Tabela II- Principais bactérias de Gram positivo causadoras de IH (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002;Hidron, 2008; ECDC, 2013; Bacchi *et al.*, 2014; Seibert *et al.*, 2014).....21

Tabela III- Principais bactérias de Gram negativo causadoras de IH (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002; Hidron, 2008; ECDC, 2013; e Seibert *et al.*, 2014)22

Tabela IV – Fatores de virulência envolvidos no processo de patogénese das infeções por *S. aureus* (Adaptado de Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009).....26

Tabela V -Métodos para identificação de isolados de *S. aureus* (Adaptado de (Zurita *et al.*, 2010).....31

Tabela VI - Risco de infecção nosocomial diferencial por indivíduo e intervenção (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002).....69

Tabela VII - Adesão dos médicos à higienização das mãos, por especialidade, nos hospitais da universidade de Genève (Adaptado de Goris, 2011).....71

Tabela VIII – Níveis de desinfeção (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002).....75

Tabela IX – Reduções de ILC observadas em diversos países após implementação de programas de vigilância epidemiológica (Adaptado de Astagneau & L’Heritau, 2010).....80

Tabela X - Medidas de prevenção para os diversos tipos de IH (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002 e Sydnor & Perl, 2011).....82

Abreviaturas

ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto

CA – Conselho de Administração

CAUTI – Infecção Associada ao Cateter Urinário

CCI – Comissão de Controlo de Infecção

CoNS- Coagulase Negativos

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECDC – Centro Europeu para Prevenção e Controlo de Doenças

EI – Endocardite Infeciosa

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EPI – Equipamento de Proteção Individual

ESBL – β -lactamases de espectro alargado

HAP – Pneumonia associada ao hospital

HELICS - *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*

IACS – Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

IGIF – Instituto da Gestão Informática e Financeira da Saúde

IH – Infecção Hospitalar

ILC – Infecção do Local Cirúrgico

IN – Infecção Nosocomial

INCS – Infecção Nosocomial da Corrente Sanguínea

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Infecção do Tracto Urinário

IVRI – Infecção das Vias Respiratórias Inferiores

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

MMR – Microrganismos Multirresistentes

MRSA *S. aureus* Resistente à Meticilina

NNIS – *National Nosocomial Infection Surveillance*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBPs – Protéínas de Ligação à Penicilina

PGLI – Programa Global de Controlo de Infeção

PNCI – Plano Nacional de Controlo da Infeção

PVE – Programa de Vigilância Epidemiológica

RSV – Vírus Sincicial Respiratório

SIGSS – Sistema de Infeção para Gestão dos Serviços de Saúde

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Pneumonia Associada à Ventilação

VISA *S.aureus* com Sensibilidade diminuída à Vancomicina

VRE – *Enterococcus* Resistente à Vancomicina

S.aureus Resistente à Vancomicina

I – Introdução

O século XX revelou uma nova era ao nível da medicina e dos cuidados de saúde, a qual foi despontada pelo grande avanço científico e tecnológico registado (Lima *et al.*, 2007; Pittet, 2005). Estes avanços permitiram uma melhoria significativa ao nível da saúde das novas gerações de doentes e seus familiares (Pina *et al.*, 2010a). Este fato prende-se com as novas terapêuticas e metodologias de tratamento para situações consideradas até então não passíveis de tratamento que têm vindo a ser descobertas, as quais potenciam um aumento do tempo de sobrevivência e uma melhor qualidade de vida dos indivíduos (Pina *et al.*, 2010a). Para além dos factos anteriores, esta nova era permitiu a aquisição de um conhecimento mais profundo acerca de novos agentes patogénicos, bem como de opções terapêuticas para o seu tratamento (Lima *et al.*, 2007; Pittet, 2005).

Apesar das grandes conquistas que foram alcançadas no século XX, e se têm propagado ao longo do século XXI, uma série de outros riscos têm surgido nos últimos anos advindos dos avanços tecnológicos e científicos registados, sendo de destacar o reaparecimento de grande número de infeções que até então se encontravam controladas (Lima *et al.*, 2007; Pittet, 2005; Pina *et al.*, 2010a). Ao nível hospitalar, estes riscos fazem-se sentir de forma significativa, sendo uma das situações mais relevantes o número crescente e preocupante de infeções hospitalares (IH) registados ao longo dos últimos anos (Lima *et al.*, 2007; Pittet, 2005; Pina *et al.*, 2010a).

As infeções hospitalares (IH) também designadas por infeções nosocomiais (IN) ou infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) sempre foram bastante comuns (Ribeiro, 2011; Monteiro, 1993). No passado a sua ocorrência era atribuída essencialmente a fracas condições de higiene e uma inadequada esterilização de objetos (Monteiro, 1993; Andrade & Angerami, 1999).

No início do século XX, uma das mais importantes descobertas científicas, na área médica, a da penicilina, antibiótico introduzido durante a segunda guerra mundial, veio contribuir para um melhor controlo das infeções bacterianas, entre elas as hospitalares (Monteiro, 1993; Andrade & Angerami, 1999). No entanto, apesar de se registar com o decorrer dos anos uma melhoria significativa do controlo de fatores exogéneos, as IH continuam a representar no século XXI um grave problema a nível mundial (Lima, 2007; Pittet, 2005; Santos, 2004; Ribeiro, 2011). Atualmente, as IH são

identificadas como os eventos adversos mais frequentes a nível hospitalar (Pina *et al.*, 2010a; Burke, 2003; Tenover *et al.*, 2006; Allegranzi & Pittet, 2008). Devido a esta situação, as IH são consideradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma “*epidemia silenciosa*”(Pina *et al.*, 2010a; Pittet *et al.*, 2008; Ribeiro, 2011).

A nível europeu, estudos revelaram que a prevalência de IH em doentes hospitalizados se situa entre 5-10%, estimando-se que existam aproximadamente 3 milhões de novos casos anualmente e 50 000 mortes relacionadas com IH, em toda a União Europeia (Pina *et al.*, 2010a; Humphreys & Smyth, 2006; Proux *et al.*, 2008; ECDC, 2013). No caso particular de Portugal, no Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção realizado em Março de 2009, no qual foram avaliados 21 459 doentes de 144 hospitais, verificou-se uma prevalência de IH de 11,03% em 9,8% de doentes hospitalizados (Pina *et al.*, 2010a). Estes valores permaneceram estáveis no Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção realizado em 2012, no qual foram avaliados 18 258 doentes de 103 hospitais e onde se verificou uma prevalência de IH de 10,60% (ECDC, 2013; Pina, 2012).

De acordo com o *European Center for Disease Control and Prevention* (ECDC), cerca de um terço das IH são evitáveis (Ribeiro, 2011; Silva, 2008). No entanto, esta situação continua a ser um problema muitas vezes escondido, transversal a todas as unidades de saúde e que até então nenhuma instituição ou país ainda conseguiu resolver (Ribeiro, 2011). Devido a esta situação, anualmente, como pode ser verificado pelos dados anteriormente referenciados, centenas de milhares de doentes hospitalizados são afetados por IH em todo o mundo (Ribeiro, 2011).

Atualmente aliada às IH que comumente ocorrem a nível hospitalar, outra situação preocupante e que agrava significativamente o risco de ocorrência das mesmas, é o da resistência bacteriana adquirida aos antibióticos (Santos, 2004; Maciel & Cândido, 2010). Esta situação é de extrema gravidade e um importante problema a nível hospitalar em todo o mundo, contribuindo em muito para o aumento da ocorrência de IH (Santos, 2004; Oliveira *et al.*, 2010; Garcia *et al.*, 2013).

O meio hospitalar apresenta-se como um local privilegiado para as bactérias adquirirem resistência aos antibióticos (Oliveira & Damasceno, 2010; Santos, 2004). De um modo geral, o paciente hospitalizado encontra-se imunodeprimido e sujeito a diversas terapias medicamentosas e/ou invasivas que o tornam mais suscetível para adquirir uma IH

(Santos, 2004; Oliveira *et al.*, 2009; Lecour, 2004). O aumento da probabilidade de ocorrência de uma IH pode ser potenciado por qualquer falha ou negligência por parte dos profissionais de saúde, em relação às medidas padrão de controlo de IH, tais como a lavagem das mãos (Santos, 2004). Desta forma, além do aparecimento de uma série de novas doenças infecciosas, a saúde da comunidade vem sendo posta em causa por bactérias que desenvolveram resistência aos antibióticos, como é o caso de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, entre outras (Santos, 2004; Pina *et al.*, 2010a; Garcia *et al.*, 2013; Maciel & Cândido, 2010; Bereket *et al.*, 2012).

Assim, as IH apresentam-se como um grave e relevante problema de saúde pública e aliadas à resistência/multirresistência bacteriana adquirida aos antibióticos, requerem uma vigilância epidemiológica constante e rigorosa, bem como exigem atenção redobrada de todos os profissionais de saúde e população em geral (Santos, 2004; Ribeiro, 2011; Padoveze & Fortaleza, 2014). Neste sentido, cada indivíduo desempenha um papel importantíssimo na sua instituição hospitalar, independentemente da sua área profissional, na prevenção de infeções e na aplicação de medidas de controlo para a diminuição do risco de disseminação de IH (Santos, 2004; Ribeiro, 2011).

As IH apresentam-se como uma temática preocupante, que cada vez mais carece da atenção dos profissionais de saúde, no sentido da investigação, prevenção e educação populacional. Desta forma, considerando a importância atual desta temática, nomeadamente o grande impacto médico, social e económico que acarreta, foi desenvolvida a presente revisão bibliográfica, tendo como objetivos principais: identificar algumas das principais infeções bacterianas hospitalares, evidenciando também a resistência/multirresistência bacteriana aos antibióticos, bem como novas estratégias de combate a esta situação clínica.

Para a concretização deste trabalho e, no sentido de responder aos objetivos propostos realizou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos que se relacionassem com a temática em causa, em diferentes bases de dados, tais como *Pubmed*, *ScienceDirect* e *B-on*. Para a realização desta pesquisa foram usadas palavras-chave, em inglês e português, na sua generalidade combinadas entre si, nomeadamente “infeção hospitalar”, “infeção nosocomial”, “infeções associadas aos cuidados de saúde”, “hospitar”, “bactérias”, “antibióticos”, “multirresistência”, “prevenção”. A pesquisa

foi realizada entre Janeiro e Julho de 2015, e centrou-se em artigos redigidos em inglês, português e espanhol. Foram também incluídas informações de livros e publicações de organizações oficiais, tais como a DGS (Direção Geral de Saúde), Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) ou OMS (Organização Mundial de Saúde), entre outras.

II-Infeções hospitalares

O meio hospitalar é desde a sua gênese um local privilegiado para a ocorrência de infecções (Maciel & Cândido, 2010; Moura *et al.*, 2008). Em tempos mais primitivos, as infecções ocorriam devido a cuidados de saúde inadequados e a medidas de higienização reduzidas e ineficazes (Maciel & Cândido, 2010; Moura *et al.*, 2008). Desde os tempos da era medieval, que apesar de não existirem dados estatísticos registados, se associava ao hospital uma alta incidência de infecções, situação verificada essencialmente devido ao número elevado de doenças epidémicas e à existência de condições de higiene deficientes (Maciel & Cândido, 2010; Moura *et al.*, 2008).

Apesar desta problemática se verificar ao longo de séculos, mesmo que sem evidências registadas, apenas na primeira metade do século XIX, as IH se tornaram uma preocupação para os profissionais de saúde, sendo nesta altura reveladas algumas correlações entre maus hábitos higiénicos dos médicos e a ocorrência de IH (Maciel & Cândido, 2010; Fontana, 2006). Nesta mesma época, verificou-se o início de uma luta, que até hoje verificamos, contra a ocorrência de IH, no qual se destacou o médico obstetrahúngaro, Ignaz Philipp Semmelweiss da maternidade de Viena de Áustria (Best & Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011).

Semmelweiss identificou altas taxas de mortalidade materna associadas a febre puerperal após alguns dias do parto nas pacientes atendidas por médicos comparativamente às atendidas por parteiras (Best & Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011). Para além desta constatação verificou ainda a morte de um patologista por sépsis após ter sofrido, aquando de uma autópsia de uma doente com febre puerperal, um corte por um bisturi, desenvolvendo sintomas semelhantes aos das parturientes (Best & Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011). Desta forma, este médico desenvolveu uma hipótese justificativa para a ocorrência de IH, na qual apontou que a ocorrência de patologia infecciosa se devia à transferência de microrganismos para as pacientes em trabalho de parto através do bisturi e pelas mãos contaminadas dos médicos e estudantes (Best & Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011).

Devido às observações anteriormente referenciadas, em 1847, Semmelweiss tornou obrigatória a lavagem das mãos com solução clorada para todos os médicos, estudantes de medicina e pessoal de enfermagem antes do atendimento de gestantes (Best &

Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011). A implementação desta medida permitiu que se observasse uma diminuição acentuada das taxas de mortalidade materna por febre puerperal, logo no primeiro mês de intervenção (de 14,4%, em Junho caiu para 2,38%), situação que se manteve nos meses consecutivos (em Julho caiu para 1,20% e em Agosto para 1,89%) (Best & Neuhauser, 2004; Fontana, 2006; Sydnor & Perl, 2011).

As infeções hospitalares ou infeções nosocomiais são, segundo a OMS, “*uma infeção adquirida no hospital por um doente internado por outra razão que não essa infeção*” ou “*uma infeção que ocorre num doente internado num hospital, ou noutra instituição de saúde, e que não estava presente nem em incubação à data de admissão. Estão incluídas as infeções adquiridas no hospital que se detetam após a alta, assim como infeções ocupacionais nos profissionais de saúde*”(WHO, 2011). As IH não afetam apenas doentes, pois, qualquer pessoa que frequente um hospital como trabalhador ou visita, corre o risco de desenvolver uma infeção (Martins, 2001; Tavares *et al.*, 2003).

Aliadas ao conceito anterior, foi introduzido pela OMS, recentemente, o conceito de infeção associada aos cuidados de saúde (IACS), a qual é definida como uma infeção adquirida pelos doentes em consequência dos cuidados e procedimentos de saúde prestados e que podem, também, afetar os profissionais de saúde durante o exercício da sua atividade(Horan *et al.*, 2008). A designação IACS apresenta-se como um conceito mais amplo que a designação de IH ou IN (Padoveze & Fortaleza, 2014; Horan *et al.*, 2008). Esta situação é evidente, por exemplo, pelo fato de a IH excluir a possibilidade de ocorrência em ambulatório, contrariamente às IACS (Padoveze & Fortaleza, 2014; Horan *et al.*, 2008). Neste sentido, a designação de IH inclui todas as unidades prestadoras de cuidados de saúde (Padoveze & Fortaleza, 2014; Horan *et al.*, 2008).

As IH apresentam-se como um problema de saúde pública, com morbidade e mortalidade significativas, e conseqüentemente com grandes encargos a nível económico e repercussões ao nível do sofrimento humano (Monteiro, 1993; Pina *et al.*, 2010a; Padoveze & Fortaleza, 2014; WHO, 2011; Lecour, 2009; Lito, 2009; WHO,2009; WHO, 2005; Wilson, 2003; Ducei *et al.*, 2002). Esta situação clínica proporciona um agravamento da incapacidade funcional, do sofrimento e do *stress*emocional do doente, bem como pode em alguns casos, contribuir para uma diminuição da qualidade de vida dos doentes (Pina *et al.*, 2010a; Padoveze & Fortaleza,

2014; WHO, 2011; Lecour, 2009; Lito, 2009; WHO,2009; WHO, 2005; Wilson, 2003; Ducel *et al.*, 2002). Para além da situação anterior, as IH têm associado a si custos económicos bastante consideráveis, sendo a necessidade de um internamento por maior período de tempo, o que mais contribui para estes custos (Pina *et al.*, 2010a; Padoveze & Fortaleza, 2014; WHO, 2011; Lecour, 2009; Lito, 2009; WHO,2009; WHO, 2005; Wilson, 2003; Ducel *et al.*, 2002). O aumento do número de fármacos utilizados, bem como a necessidade de isolamento e o recurso a estudos laboratoriais mais pormenorizados e outros meios de diagnóstico, são fatores que também contribuem em grande escala para o aumento dos custos associados às IH (Pina *et al.*, 2010a; Padoveze & Fortaleza, 2014; WHO, 2011; Lecour, 2009; Lito, 2009; WHO,2009; WHO, 2005; Wilson, 2003; Ducel *et al.*, 2002). Apesar de não se tratar de um problema recente, as IH assumem cada vez maior importância em Portugal e no mundo. Esta situação deve-se em muito ao aumento da esperança de vida, da prevalência de doenças crónicas nos doentes, da utilização de tecnologias cada vez mais invasivas, bem como a um maior número de doentes aos quais é administrada terapêutica que altera as defesas do hospedeiro (Silva, 2008.). Admite-se que 5 a 10% dos doentes admitidos em instituições de saúde adquiram uma ou mais infeções e que os riscos aumentaram substancialmente nas últimas décadas (Pina& Peres, 2008). No entanto, estudos internacionais revelam que cerca de um terço das infeções adquiridas no decurso da prestação de cuidados são seguramente evitáveis (Silva, 2008).

AsIH constituem uma realidade atual, assustadora, e representam cada vez mais um problema de saúde a que as instituições de saúde e os seus profissionais devem prestar particular atenção, por todos os custos que envolvem, quer económicos, quer sociais e também psicológicos (Palma *et al.*, 2006).

1. Incidência e prevalência de infeções hospitalares

As IH são extremamente comuns em todo o mundo, quer em países desenvolvidos, quer subdesenvolvidos, destacando-se como uma das mais importantes causas de morte e morbidade em doentes hospitalizados. Para além disso, as IH constituem um peso expressivo tanto para os doentes, como para a saúde pública.

De acordo com dados atuais do ECDC, as taxas de incidência de infeções diferem de país para país, e mesmo de instituição para instituição (Rebelo & Valente, 2007; ECDC, 2013; Pina, 2012). Estas variações devem-se a inúmeros fatores, nomeadamente políticas instituídas nas unidades de saúde (planos de prevenção implementados), o tipo de serviço alvo de estudo e as próprias características dos doentes (Rebelo & Valente, 2007). A idade do doente, a presença de comorbilidades, o uso dispositivos invasivos e o tempo de permanência no hospital conseguem justificar 37% da variação observada na prevalência de IH entre países (Rebelo & Valente, 2007; ECDC, 2013). Estas variações apresentam valores na ordem do 1,7% em instituições mais pequenas e com internamentos curtos, e de 11% em instituições maiores que prestam cuidados especialmente a doentes crónicos, e conseqüentemente com períodos de internamento mais longos (Rebelo & Valente, 2007).

A nível Europeu, de acordo com estudos recentes, na última década a taxa de prevalência de IH variou entre 5 e 10% (Ribeiro, 2011; Costa *et al.*, 2009; WHO, 2009). Estes estudos revelaram, ainda que na Europa, anualmente, mais de 4 milhões de doentes são afetados por aproximadamente 5 milhões de IH, as quais causam 25 milhões de dias adicionais de internamento, 135000 mortes e acarretam elevados custos económicos (entre 13 e 24 biliões) (WHO; 2009; Costa *et al.*, 2009; Ribeiro, 2011).

De acordo com os dados do estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*” realizado pelo ECDC, entre 2011 e 2012, a prevalência de IH (percentagem de doentes com pelo menos uma IH) por país variou entre 2,3% na Letónia e 10,8% em Portugal (Figura 1)(ECDC, 2013).

Infeções Hospitalares Bacterianas no Século XXI

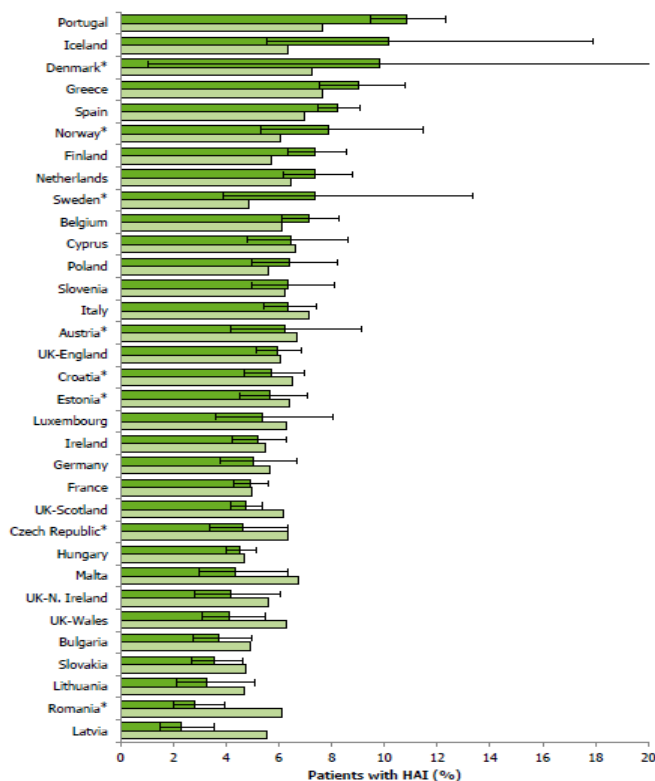


Figura 1 – Prevalência de IH (percentagem de doentes com pelo menos uma IH em diversos países europeus (Adaptado de ECDC, 2013).

Este estudo da ECDC revelou ainda que as unidades de cuidados intensivos (UCI) e os serviços cirúrgicos e ortopédicos eram os locais privilegiados para a ocorrência de IH (ECDC, 2013). Ao nível europeu estima-se que em cada dia, nas UCI dos hospitais europeus existam 81 089 doentes com IH (ECDC, 2013). A prevalência de IH é maior em doentes nas UCI onde, em média, 19,5%, dos doentes desenvolveram pelo menos uma IH, enquanto no conjunto das outras unidades hospitalares, a média é de 5,2% (ECDC, 2013).

O estudo da ECDC permitiu ainda identificar como IH mais frequentes a nível europeu as infeções das vias respiratórias inferiores/pneumonia (IVRI), as infeções do tracto urinário (ITU) e as infeções do local cirúrgico (ILC) (Figura 2) (ECDC, 2013).

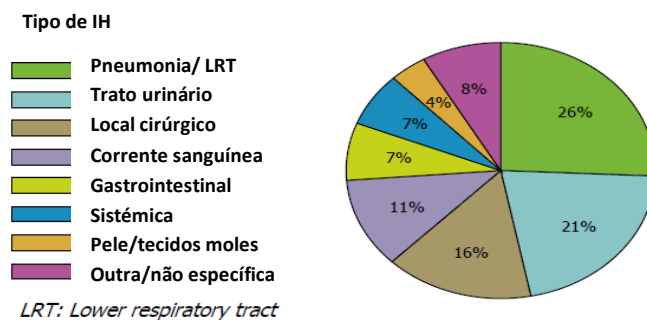


Figura 2 - Infeções hospitalares mais comuns na Europa (Adaptado de ECDC, 2013).

Relativamente a Portugal, ao longo dos anos têm sido desenvolvidos vários estudos sobre a prevalência de IH. O estudo de prevalência de IH realizado em 2009, o qual teve a participação de 114 hospitais e 21 459 doentes, revelou uma taxa de prevalência de IH de 11,03% em 9,8% dos doentes hospitalizados (Costa *et al.*, 2009). No ano de 2010, um estudo semelhante teve a participação de 97 hospitais, incluindo 14 hospitais privados, num total de 21 011 doentes. Neste estudo verificou-se uma taxa de prevalência de IH de 11,7% em 9,8% de doentes e de IH na comunidade de 22,5% em 22,3% de doentes (Pina *et al.*, 2010b). O estudo de prevalência de IH mais recente em Portugal foi realizado em 2012 (Tabela I) e teve a participação de 103 hospitais, sendo 13 hospitais privados e 2 hospitais militares, num total de 18 258 doentes (ECDC, 2013; Pina, 2012). Os resultados obtidos foram incluídos no estudo da ECDC “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*”, no qual foram apenas abrangidos dados de 56 dos 103 hospitais, verificando-se uma taxa de prevalência de IH de 10,6% (ECDC, 2013; Pina, 2012). À semelhança, do registado a nível europeu, este estudo revelou uma prevalência de IH mais elevada nas UCI, seguida dos serviços de reabilitação, dos serviços médicos e dos serviços cirúrgicos (ECDC, 2013; Pina, 2012). Por outro lado, os valores mais baixos registaram-se nos serviços de Psiquiatria, Obstetrícia e Ginecologia e Pediatria (ECDC, 2013; Pina, 2012). No que respeita aos tipos de IH mais frequentes foram identificadas as IRVI (29%), seguido das ITU (23%) e das ILC (16%) (Tabela I) (ECDC, 2013; Pina, 2012).

Tabela I- Tabela de distribuição das principais IH encontradas no estudo de prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses realizado em 2012 (Adaptado de Pina, 2012).

Localização da IH	Percentagem de doentes com infeção	Percentagem do total de IH	Confirmação Microbiológica
Infeção Vias Respiratórias Inferiores	620 – 3,4% (3,1-3,8)	29,3%	38,5%
Infeção Vias Urinárias	444 – 2,4% (2,2-2,7)	21,1%	73,9%
Infeção Local Cirúrgico	377 – 2,1% (1,9-2,3)	18%	52,8%
Infeção Corrente Sanguínea	171 – 0,9% (0,8-1,1)	8,1%	98,8%
Infeção Gastrointestinal	123 – 0,7% (0,6-0,8)	5,9%	58,5%
Infeção Pele e Tecidos Moles	105 – 0,6% (0,5-0,7)	5 %	-
Outras Infeções	262 – 1,5%	12,5%	-
Total	2103 – 10,6% (10,1-11,0)	100%	-

No que respeita aos microrganismos, no estudo da ECDC “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*”, os microrganismos mais frequentes nas IH foram *Escherichia coli* (15,9%), *Staphylococcus aureus* (12,3%), *Enterococcus spp.* (9,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%), *Klebsiella spp.* (8,7%), Estafilococos coagulase-negativos (7,5%), *Candida spp.* (6,1%), *Clostridium difficile* (5,4%), *Enterobacter spp.* (4,2%), *Proteus spp.* (3,8%) e *Acinetobacter spp.* (3,6%) (ECDC, 2013). Por outro lado, ao nível das famílias de microrganismos predominantes verificou-se que cocos de Gram positivo eram frequentes ao nível das infeções do local cirúrgico e infeções da corrente sanguínea (nomeadamente, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.*), *Enterobacteriaceae* em infeções do trato urinário, bactérias de Gram negativo não fermentadoras (especialmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*) em infeções do trato respiratório e microrganismos anaeróbios (*Clostridium difficile*) especialmente nas infeções do trato gastrointestinal (ECDC, 2013). No caso concreto de Portugal, os resultados alcançados foram extremamente semelhantes aos registados ao nível europeu, como pode ser constatado no estudo de prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses realizado em 2012 (ECDC, 2013; Pina, 2012).

2.Cadeia epidemiológica de uma infecção hospitalar

As IH á semelhança dos outros tipos de infeções apresentam uma cadeia epidemiológica ou de infeção, que engloba as etapas envolvidas na transmissão de um agente infeccioso de um reservatório para um hospedeiro suscetível (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). A cadeia epidemiológica das IH é composta por seis elos (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013):

- Agente infeccioso;
- Reservatório ou fonte;
- Vias de eliminação (porta de eliminação ou saída);
- Vias de transmissão;
- Penetração (porta de entrada);
- Hospedeiro suscetível.

Para que ocorra uma infeção, estes seis elos têm que funcionar em perfeita sintonia, caso um elo falhe, a cadeia quebra-se, não ocorrendo infeção (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

i. Agente infeccioso

Os microrganismos são parte essencial da ecologia e podem ser encontrados em qualquer local, nomeadamente no ar, na roupa, nos alimentos, na água, nos animais, nas plantas, nos resíduos humanos e no próprio corpo humano (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). No entanto, apesar de existirem um sem número de microrganismos conhecidos são poucos os que apresentam risco para o ser humano (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Os agentes infecciosos podem ser bactérias, vírus, fungos, protozoários ou parasitas. Ao nível das IH, os principais microrganismos causadores destas são bactérias e vírus, sendo menos frequentes as que têm na sua génese fungos e parasitas (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Como referenciado anteriormente, nem todos os microrganismos apresentam risco para o ser humano. Para que este seja responsável por uma infeção, uma característica importante é a sua patogenicidade, ou seja, a sua capacidade de produzir doença, sendo representada pela virulência e capacidade de invadir os

tecidos(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Uma outra característica importante é a dose infetante, ou seja, o número de microrganismos necessários para provocar infeção(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Para além das características anteriormente identificadas é ainda necessário ter em conta a especificidade do agente em relação ao hospedeiro(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

ii. Reservatório e Fonte

O reservatório é o local onde os microrganismos se encontram alojados e onde vão realizar as actividades metabólicas e multiplicarem-se (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Cada microrganismo possui o seu reservatório próprio, sendo necessário que as medidas de prevenção sejam dirigidas em primeiro lugar a este (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Os diferentes tipos de reservatórios são de natureza inanimada e de origem diversa (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). São exemplos de reservatórios: animais, insetos, o Homem, objetos, superfícies, equipamentos ou todo o meio envolvente, incluindo água, ar e até alimentos (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

No que concerne à fonte, esta define-se como o local de onde o agente infeccioso passa para o hospedeiro, o qual pode acontecer por contacto direto ou indireto (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). O próprio reservatório pode funcionar como fonte, ou então a fonte pode ser contaminada pelo reservatório, podendo esta ser fixa ou móvel (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

iii. Vias de eliminação (porta de eliminação ou saída)

As vias de eliminação ou também designadas de portas de eliminação ou saída são descritas como o meio através do qual o microrganismo sai do reservatório(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013)). As vias de eliminação podem ser únicas ou múltiplas, destacando-se como exemplos o sangue, o esperma, as secreções vaginais, o leite materno, as lágrimas, a urina, as fezes, a expetoração, a drenagem de feridas abertas e a barreira placentária, entre outras

(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Ao nível do ser humano as mais comuns são as vias gastrintestinais e respiratória, mas as feridas e a pele também são vias comuns(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

iv. Vias de Transmissão

As vias ou modos de transmissão são a forma através da qual os microrganismos passam de indivíduo para indivíduo(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). As formas de transmissão são variáveis, nomeadamente, através do contacto direto (indivíduo para indivíduo) ou indireto (através de equipamento contaminado), veículo comum, por via aérea ou através de vetores (insetos) (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

Ao nível da transmissão exógena a principal via é o contacto direto ou indireto(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Porém apesar de menos frequentes, os alimentos e o ar são vias de transmissão exógenas também a considerar(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

v. Penetração (porta de entrada)

A porta de entrada traduz-se na forma através da qual um agente infeccioso encontra um novo hospedeiro e reservatório(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). As vias de penetração ou entrada dos microrganismos no corpo humano são variáveis, podendo acontecer através de lesões da pele ou picadas, da mucosa dos olhos, boca ou nariz, do aparelho digestivo devido a ingestão de alimentos contaminados, do trato urinário, do trato respiratório devido a inalação de ar contaminado, e da circulação (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).De acordo com as vias identificadas anteriormente, destacam-se como as principais portas de entrada, o aparelho respiratório, o aparelho digestivo, a pele e membranas, as mucosas e a placenta(Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

Para além das vias anteriormente referenciadas, os procedimentos invasivos podem também conduzir à criação de portas de entrada (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Esta situação ocorre devido ao fato de estes procedimentos conseguirem ultrapassar as barreiras de proteção naturais do indivíduo, expondo locais que normalmente estão protegidos do contacto com o exterior (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

vi. Hospedeiro suscetível

O hospedeiro suscetível pode ser descrito como o indivíduo ou indivíduos que vão ficar contaminados pelo microrganismo (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013). Quando um microrganismo atinge o corpo humano podem ocorrer três situações distintas, nomeadamente (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013):

- O microrganismo não encontra um ambiente favorável para o seu desenvolvimento e morre rapidamente;
- O microrganismo encontra um ambiente e área favorável da pele ou mucosas estabelecendo aí uma relação inofensiva ou benéfica, a designada colonização;
- O microrganismo invade diretamente ou através das suas toxinas os tecidos desenvolvendo efeitos clínicos adversos, ou seja, infeção.

Algumas características do hospedeiro podem afetar a sua suscetibilidade à infeção, de entre elas destacam-se a idade, o estado de imunidade, as doenças subjacentes e as intervenções médicas, cirúrgicas e outros procedimentos invasivos (Fernandes, 2000; PNCI, 2003; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013; Lito, 2009; ARS, 2013).

3.Fatores favorecedores da ocorrência de infecções hospitalares

Ao longo dos anos tem-se observado um progresso significativo ao nível dos cuidados de saúde hospitalares e da saúde pública. Os fatores que podem predispor ao desenvolvimento de uma IH podem ser diversos e de várias ordens, nomeadamente, a depressão da imunidade, o número elevado de procedimentos médicos e técnicas invasivas utilizadas atualmente, que potenciam a presença de portas de entrada para a infeção (Ducel *et al.*, 2002; Maciel & Cândido, 2010; Lecour, 2009). Para além destes fatores, a existência de hospitais sobrelotados, nos quais se verifica a presença de práticas de controlo de infeção deficientes, potenciam a transmissão de bactérias multirresistentes entre indivíduos, conduzindo ao aumento das IH (Ducel *et al.*, 2002; Lecour, 2009).

Os fatores de risco envolvidos na aquisição de uma IH podem ser entendidos de uma forma mais restrita ou abrangente. Ducel *et al.* (2002) avaliou de uma forma mais abrangente os fatores predisponentes para a ocorrência de IH. Este considera como fatores que influenciam o desenvolvimento de infeções nosocomiais: fatores relacionados com o agente microbiano, suscetibilidade do indivíduo, fatores ambientais e resistência bacteriana (Ducel *et al.*, 2002).

a.Fatores relacionados com o agente microbiano

Quando um doente se encontra hospitalizado é consensual que este se encontra exposto a uma grande diversidade de microrganismos (Ducel *et al.*, 2002; Abbeg & Silva, 2011). Porém nem sempre o contacto entre um doente e um microrganismo resulta no desenvolvimento de uma infeção, uma vez que não é apenas o contacto o fator essencial para a sua ocorrência, existem outros fatores que influenciam a natureza e também a frequência de IH (Ducelet *et al.*, 2002). Para que a exposição a um agente microbiano conduza a ocorrência de uma IH, as características do próprio microrganismo são preponderantes, nomeadamente, a resistência aos agentes antimicrobianos, a sua virulência e a quantidade de material infeccioso presente (Ducel *et al.*, 2002; Lito,2009).

As IH podem ser causadas por microrganismos adquiridos no hospital a partir de um outro indivíduo, denominando-se neste caso de infeções cruzadas, ou podem ser causadas pela flora microbiana do próprio indivíduo, denominando-se neste caso de infeções endógenas (Ducel *et al.*, 2002; WHO, 2009; Lito, 2009). Por fim as IH podem

ainda ser adquiridas através do contato com objetos contaminados ou substâncias recentemente contaminadas por outra fonte humana, designando-se neste caso de infecções ambientais (Ducel *et al.*, 2002; WHO,2009; Lito, 2009).

Alguns autores, como Campos *et al.* (2006) utilizam o termo “autógeno”, uma vez que nem sempre é possível determinar com exatidão se o microrganismo causador da IH é de origem endógena ou exógena (Campos *et al.*, 2006). Desta forma, uma infecção autógena caracteriza-se como uma infecção que teve a sua origem na flora comensal do próprio indivíduo, sem especificar de forma exata se o microrganismo fazia parte da mesma antes da admissão hospitalar ou apenas no decorrer da hospitalização (Campos *et al.*, 2006).

Atualmente, a grande maioria das IH são provocadas por microrganismos comuns na população em geral (*Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulase-negativo, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*), na qual não provocam doença ou uma doença mais leve do que em pacientes hospitalizados (Ducel *et al.*, 2002;WHO, 2009; Lecour, 2009; Lito, 2009).

b.Suscetibilidade do indivíduo

Ao nível do próprio indivíduo são vários os fatores inerentes ao mesmo que influenciam de forma muito positiva a suscetibilidade do doente para o desenvolvimento de IH (Ducel *et al.*, 2002; Lito, 2009). De entre estes fatores, destacam-se de acordo com Ducel *et al.* (2002):

- Idade;
- Estado imunitário;
- Doença de base;
- Intervenções diagnósticas e terapêuticas.

Ao nível da idade verifica-se que indivíduos com idades extremas, nomeadamente, crianças e idosos, apresentam uma maior tendência para infecções (Ducel *et al.*, 2002; Lito,2009; Maciel & Cândido, 2010; Villas Bôas & Ruiz, 2004; Pittet *et al.*,2008). A associação entre uma doença de base, como por exemplo, tumores malignos, leucemia, diabetes *mellitus*, insuficiência renal ou síndrome da imunodeficiência adquirida, e a presença de um sistema imunitário comprometido, aumentam a suscetibilidade dos indivíduos para desenvolverem infecções causadas por agentes oportunistas, os quais na

sua maioria são inócuos quando o sistema imunitário se encontra perfeitamente funcional (Ducel *et al.*, 2002; Lecour, 2009; Lito, 2009; Maciel & Cândido, 2010). A utilização de alguns procedimentos de diagnóstico e terapêutica moderna (biópsias, exames endoscópicos, cateterizações, entubação/ventilação e aspiração) e a realização de procedimentos cirúrgicos conduzem a um aumento do risco de desenvolvimento de IH (Ducel *et al.*, 2002; Lito, 2009; PNCI, 2006; Prates *et al.*, 2013). Para além dos fatores anteriormente referenciados, a toma de fármacos imunossupressores, lesões na pele ou nas membranas mucosas, assim como a desnutrição, são fatores que contribuem para o aumento de IH (Ducel *et al.*, 2002, Rebelo & Valente, 2007; Lito, 2009).

c.Fatores ambientais

Os hospitais e outras instituições de saúde apresentam-se como locais privilegiados para o contato entre indivíduos infetados e outros que possuem um risco acrescido para o desenvolvimento de infeções (Ducel *et al.*, 2002). O internamento de indivíduos infetados ou que sejam portadores de um microrganismo patogénico apresenta-se como potencial fonte de infeção para outros doentes e também para os profissionais de saúde (Ducel *et al.*, 2002).

Assumem-se como fatores ambientais potenciadores para o desenvolvimento de IH, os seguintes (Ducel *et al.*, 2002):

- Locais ou situações que potenciam a presença de grandes concentrações de doentes (sobrelotação) no hospital;
- Transferências frequentes entre serviços;
- Concentração elevada de doentes altamente suscetíveis (recém-nascidos, queimados e UCI) à infeção em determinado local.

Para além dos fatores anteriores, é importante considerar a contaminação de objetos, dispositivos e materiais pela flora microbiana, os quais posteriormente vão ter contato com zonas do corpo do doente que são extremamente suscetíveis (Ducel *et al.*, 2002). Atualmente continuam a ser identificadas infeções provocadas por bactérias transmitidas através da água (Ducel *et al.*, 2002).

d. Resistência bacteriana

Ao nível hospitalar e de outras instituições de cuidados de saúde existem diversos indivíduos sujeitos a terapêutica antimicrobiana (Ducel *et al.*, 2002). Os antibióticos são agentes promotores do aparecimento de estirpes bacterianas multirresistentes, situação que se verifica devido à seleção e troca de elementos genéticos de resistência (Pina *et al.*, 2010a, Joly-Guillou & Regnier, 2005; Ducel *et al.*, 2002). Adicionalmente, o que se verifica é a eliminação progressiva de microrganismos da flora normal humana sensíveis aos antimicrobianos e persistência de estirpes resistentes que podem eventualmente vir a tornar-se endémicas (Ducel *et al.*, 2002; Pina *et al.*, 2010a, Joly-Guillou & Regnier, 2005; Santos, 2004). O maior fator para a ocorrência de resistência bacteriana é a utilização generalizada e inadequada de antimicrobianos para terapêutica e profilaxia, verificando-se que quando a utilização de determinado agente antimicrobiano é ampla, a resistência bacteriana a esse fármaco emerge de forma significativa (Ducel *et al.*, 2002; Pina *et al.*, 2010a; Eggimann & Pittet, 2001; Dellinger *et al.*, 2004; Santos, 2004).

Contrariamente ao autor anterior, outros autores abordam os fatores que potenciam uma maior suscetibilidade às IH de forma mais restrita, como é o caso de Wilson (2003). Este autor indica como fatores que potenciam uma maior suscetibilidade às IH, os próprios cuidados de saúde aos quais os doentes são submetidos (Wilson, 2003). Wilson (2003) destaca como potenciais fatores de risco: a presença de doença subjacente; a idade muito baixa ou avançada; a quebra de mecanismos de defesa; a exposição às infeções e os agentes patogénicos hospitalares.

4.Principais espécies bacterianas envolvidas nas infecções hospitalares

As IH podem ser causadas por diferentes tipos de microrganismos, nomeadamente, bactérias, vírus, fungos e parasitas (Ducel *et al.*, 2002; Bereket *et al.*, 2007; Maciel & Cândido, 2010; ECDC, 2013; Pina, 2012).

As IH causadas por bactérias (de Gram negativo e de Gram positivo) são as mais comuns e podem ser divididas em dois grandes grupos: bactérias comensais e bactérias patogénicas (Ducel *et al.*, 2002; ECDC, 2013; Maciel & Cândido, 2010; Pina, 2012).

As bactérias comensais são bactérias que pertencem à flora normal dos indivíduos saudáveis (Ducel *et al.*, 2002). Estas desempenham um papel protetor do organismo humano, através da prevenção do processo de colonização por microrganismos patogénicos (Ducel *et al.*, 2002). No entanto, algumas bactérias tidas como comensais, em determinadas circunstâncias, nomeadamente, num indivíduo imunocomprometido, podem causar infeções (Ducel *et al.*, 2002). Uns desses exemplos são *Staphylococcus* coagulase-negativo presentes ao nível da pele e que provocam infeções em doentes com cateter intravascular, bem como *Staphylococcus aureus*, muito comum ao nível das mucosas nasais, e que em determinadas situações podem conduzir a ocorrência infeções muito graves, como pneumonia (Ducel *et al.*, 2002; Santos *et al.*, 2007;). Um outro caso é *Escherichia coli* intestinal que é uma das principais causas de infeções urinárias (Ducel *et al.*, 2002).

As bactérias patogénicas têm associado a si um potencial de virulência superior, bem como possuem a capacidade de conduzir a infeções (esporádicas ou epidémicas) independentemente do estado do hospedeiro (Ducel *et al.*, 2002).

As bactérias de Gram positivo apresentam-se como agentes patogénicos bastante frequentes ao nível das IH (Tabela II), destacando-se a espécie *Staphylococcus aureus* como o agente patogénico mais comum ao nível das IH, segundo estudos recentes do ECDC (ECDC, 2013; Bereket, 2012; Hidron, 2008; Seibert *et al.*, 2014; Maciel & Cândido, 2010).

Tabela II- Principais bactérias de Gram positivo causadoras de IH (Adaptado de Ducl et al., 2002; Hidron, 2008; ECDC, 2013; Bacchi et al., 2014; Seibert et al., 2014).

Grupo de microrganismos	Exemplo de Microrganismos	Possíveis consequências
Bactérias de Gram positivo	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Clostridium</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infeções superficiais da pele: pústulas cutâneas, furúnculos, abscessos e impetigo, • Infeções graves: osteomielite, septicemia, endocardite e pneumonia. • Gangrena

Staphylococcus aureus destaca-se como sendo um dos principais agentes patogénicos humanos ao nível do desenvolvimento de infeções, quer comunitárias quer hospitalares, apresentando uma elevada frequência e uma capacidade acrescida de patogenicidade, podendo provocar doença, tanto em indivíduos imunocomprometidos como saudáveis (Hidron, 2008; ECDC, 2013; Bacchi et al., 2014; Seibert et al., 2014). Esta bactéria apresenta-se como uma bactéria cutânea que coloniza em grande escala a pele e nariz de profissionais e pacientes dos hospitais (Bacchi et al., 2014). Esta é responsável pelo desenvolvimento de um grande número e variedade de infeções, nomeadamente, pneumonia, osteomielite, endocardite e septicemia (Bacchi et al., 2014; Seibert et al., 2014).

O género *Enterococcus* está associado a um grande número de infeções, quer comunitárias quer hospitalares, destacando-se dentro deste género, a espécie *Enterococcus faecalis*. *E. faecalis* destaca-se como a segunda bactéria de Gram positivo mais comum nas IH, segundo estudos recentes (Hidron, 2008; ECDC, 2013). Estima-se que mais de 90% das infeções humanas provocadas por *Enterococcus* possuam na sua génese, *E. faecalis* (Gómez-Gil et al., 2009).

Paralelamente às espécies bacterianas anteriores, um outro género bacteriano de Gram positivo que merece destaque ao nível das IH é o *Clostridium* (Silva et al, 2012; Jaber et al., 2008). Incluído neste género destaca-se a espécie *Clostridium difficile* que se apresenta como a principal causa de diarreia hospitalar (Silva et al, 2012; Jaber et al., 2008). A diarreia por *C. difficile* tem aumentado a incidência, morbidade e mortalidade nos últimos anos (Silva et al, 2012; Jaber et al., 2008). Os principais fatores de risco relacionados são uso de antibióticos, idade avançada e permanência hospitalar prolongada (Wilson, 2003; Dulcel et al., 200; Silva et al, 2012).

Apesar de *Staphylococcus aureus* ser a espécie mais comumente implicada nas IH, segundo estudos recentes do ECDC (2013), são as bactérias de Gram negativo que mais frequentemente causam IH (Tabela III) (Hidron, 2008; ECDC, 2013; Seibert *et al.*, 2014; Allegranzi *et al.*, 2011). As bactérias de Gram negativo incluem muitos dos agentes patogênicos mais frequentemente isolados ao nível das IH.

Tabela III- Principais bactérias de Gram negativo causadoras de IH (Adaptado de Duce *et al.*, 2002; Hidron, 2008; ECDC, 2013; e Seibert *et al.*, 2014).

Grupo de microrganismos	Exemplo de microrganismos	Possíveis consequências
Bactérias de Gram negativo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Enterobacter spp.</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonização de determinados locais onde as defesas do hospedeiro estão comprometidas: inserção de cateter, algália, inserção de cânula • Infeções graves: peritonite, infeções em feridas e do trato urinário principalmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos e nos recém-nascidos.

Incluídas neste grupo de bactérias de Gram negativo, destacam-se as *Enterobacteriaceae*, mais precisamente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Hidron, 2008; ECDC, 2013; Seibert *et al.*, 2014). Estas bactérias apresentam a capacidade de colonizar locais quando as defesas do hospedeiro se encontram comprometidas, a qual pode ocorrer devido a inserção de cateter, presença de cateter da bexiga ou pela inserção de uma cânula, podendo mesmo causar infeções graves, nomeadamente do local cirúrgico, do pulmão, bacteriemia e peritonite (Hidron, 2008; Seibert *et al.*, 2014). Este conjunto de bactérias apresenta uma alta probabilidade de adquirirem resistência aos antibióticos (Hidron, 2008; Seibert *et al.*, 2014).

De entre as *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* é uma das principais espécies envolvidas em infeções hospitalares, sendo o segundo agente patogénico mais frequente a este nível (Augusti *et al.*, 2007; Hidron, 2008; ECDC, 2013, e Seibert *et al.*, 2014; Ruiz & Horcajda, 2002). Esta é uma das bactérias mais abundantes ao nível do trato gastrointestinal, e para além disso destaca-se como o organismo da flora comensal que se encontra na gênese de grande parte das infeções do sistema urinário, feridas, pneumonia, entre outras infeções (Ruiz & Horcajda, 2002). Esta bactéria é um dos principais agentes envolvidos em doenças infecciosas, sendo responsável por cerca de

50% dos casos de sépsis e de mais de 70% ITU, e também de uma percentagem significativa de infeções intestinais(Allgayer *et al.*, 2015).

Fora das bactérias pertencentes á família das *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* apresenta-se como o agente patogénico mais frequentemente associado a IH, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (Fuentefria *et al.*, 2008; Baquero, 2004; Ferreira & Lala, 2010; Lyczak *et al.*, 2000; Hidron, 2008; Seibert *et al.*, 2014). Esta espécie bacteriana é extremamente comum no ambiente, sendo considerada uma espécie oportunista, ou seja, em indivíduos que possuam um sistema imunitário funcional, esta não conduz ao aparecimento de infeção (Fuentefria *et al.*, 2008; Baquero, 2004; Ferreira & Lala, 2010; Lyczak *et al.*, 2000). Para além de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* é outra espécie de Gram negativo relevante ao nível das IH (Hidron, 2008; ECDC, 2013; Seibert *et al.*, 2014). *A. baumannii* apresenta-se atualmente como um patogénio emergente e que se encontra associado a uma incidência elevada de IH (Gootz & Marra, 2008). Embora existam grandes variações entre os diferentes países, há uma tendência global e atual para o aumento da incidência de IH causadas por esta bactéria (Hidron, 2008; ECDC, 2013; Seibert *et al.*, 2014).

Resumindo, e como já referenciado são vários os microrganismos causadores de IH, podendo estes variar de acordo com diferentes populações de doentes, diferentes tipos de cuidados de saúde, instalações e países.

Em Portugal, o estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*” realizado pelo ECDC (2013), identificou como os microrganismos mais comuns ao nível das IH, as seguintes espécies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. (Figura3) (ECDC, 2013; Pina, 2012).

A nível europeu, a situação é semelhante apenas verificando-se que no conjunto das diversas instituições hospitalares europeias incluídas no estudo, não é *Staphylococcus aureus* o microrganismo mais comum ao nível das IH mas sim, *Escherichia coli* (ECDC, 2013).

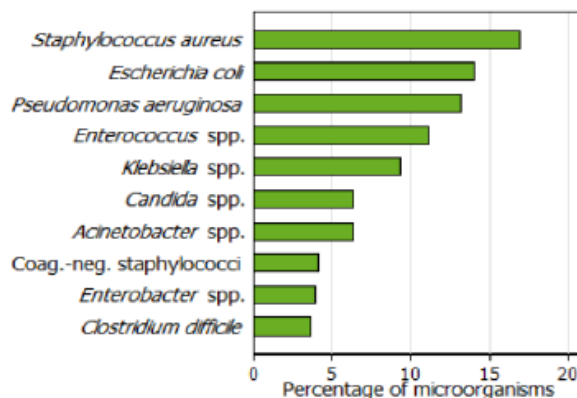


Figura 3 – Dez microrganismos mais comuns ao nível das IH identificadas pelo estudo do ECDC (Adaptado de ECDC, 2013).

De seguida descrevem-se as seis espécies bacterianas mais frequentemente identificadas pelo estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*” em IH, as suas principais características e IH que as possuem na sua génese.

4.1. Bactérias de Gram positivo

4.1.1. *Staphylococcus aureus* - suas características

O género *Staphylococcus* pertence à família *Micrococcaceae*, e engloba atualmente 33 espécies, de entre as quais 17 apresentam manifestação a nível humano (Santos *et al.*, 2007; Cassettari *et al.*, 2005; Ratti & Sousa, 2009). Este microrganismo encontra-se na flora normal da pele humana, bem como em outros locais anatómicos (Santos *et al.*, 2007; Cassettari *et al.*, 2005; Ratti & Sousa, 2009). De entre a grande variedade de espécies que englobam este género, a espécie que apresenta maior interesse médico ao nível hospitalar é *Staphylococcus aureus*, o qual se encontra intimamente relacionado com diversos tipos de infeções, representando o mais importante agente patogénico a nível hospitalar (Santos *et al.*, 2007; Cassettari *et al.*, 2005).

As bactérias do género *Staphylococcus*, nomeadamente *Staphylococcus aureus* (Figura 4), apresentam-se como cocos de Gram positivo com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, anaeróbios facultativos, catalase-positivos, imóveis, não-esporulados e geralmente não-encapsulados (Santos *et al.*, 2007; Cassettari *et al.*, 2005; Trabulsi & Altherthum, 2005; Ratti & Sousa, 2009). *Staphylococcus aureus* apresenta-se tanto como

um microrganismo comensal como patogénico (Santos *et al.*, 2007; Ratti & Sousa, 2009).

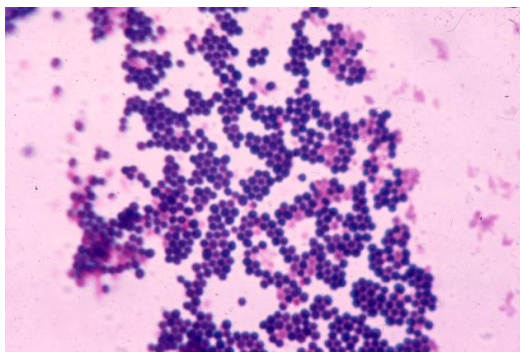


Figura 4 - Coloração de Gram de colónias de *Staphylococcus aureus* (Disponível em: http://www.microbeworld.org/index.php?option=com_jlibrary&view=article&id=7611, outubro de 2011).

Esta bactéria possui uma ampla distribuição, situação que se deve em muito à sua capacidade de resistência à dessecação e ao frio, podendo permanecer por longos períodos de tempo viável em partículas de pó (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007). Esta bactéria pode ser encontrada em diversos locais anatómicos, funcionando o próprio indivíduo como o principal reservatório (Carvalho *et al.*, 2005, Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007). De entre os diversos locais, as fossas nasais representam o principal local de colonização, apresentando uma prevalência de aproximadamente 40% (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007). Aproximadamente 20% dos indivíduos são persistentemente colonizados por via nasal com *S. aureus*, e 30% estão intermitentemente colonizados. Este é comumente encontrado ao nível da pele e das fossas nasais de pessoas saudáveis, porém é mais frequente em indivíduos não saudáveis ou imunocomprometidos (Santos *et al.*, 2007; Cassettari *et al.*, 2005; Trabulsi & Altherthum, 2005).

Ao nível da patogénese das infeções, o papel de *S. aureus* é amplo e deve-se ao grande conjunto de fatores de virulência, quer produtos estruturais quer secretados, e que desempenham um papel fundamental a este nível (Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009). Os fatores de virulência desta bactéria podem ser divididos em três categorias (Tabela IV): fatores relacionados com a aderência às células do hospedeiro ou à matriz extracelular; fatores relacionados com a evasão da defesa do hospedeiro e fatores relacionados com a invasão na célula do hospedeiro e da penetração

nos tecidos ou adesão a superfícies de cateteres e próteses (Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009).

Tabela IV – Fatores de virulência envolvidos no processo de patogênese das infecções por *S. aureus* (Adaptado de Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009).

Fatores de Virulência	Exemplos
Relacionados com a aderência às células do hospedeiro ou à matriz extracelular	Moléculas de fibrinogénio, fibronectina, colagénio Enzima coagulase
Relacionados com a evasão da defesa do hospedeiro	Enterotoxinas estafilocócicas (A-E, G-J, K, L, M, O e P) Toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1) Proteína A Lipases Polissacarídeos capsulares
Relacionados com a invasão na célula do hospedeiro e a penetração nos tecidos ou adesão de superfícies de cateteres e próteses	Proteínas (toxinas) α , β , δ , γ e δ – hemolisinas

Para além dos fatores de virulência anteriormente referenciados, *S. aureus* contém na estrutura da sua parede celular uma série de polissacarídeos e proteínas antigénicas, bem como outras moléculas de relevância que potenciam a resposta imunológica no hospedeiro (Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009). De entre estas moléculas de relevância destacam-se o ácido teicóico, o peptidoglicano, a proteína A, e ainda a presença de cápsula e de adesinas (Santos *et al.*, 2007; Ferreira & Sousa, 2000; Ratti & Sousa, 2009).

4.1.1.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é identificado, segundo o estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*” como o microrganismo mais comum ao nível das IH (ECDC, 2013). Este microrganismo é, desta forma, associado a um aumento da morbidade, mortalidade e dos custos associados à prestação de cuidados de saúde.

Ao nível hospitalar, o isolamento de *S. aureus* em indivíduos principalmente de berçários e UCI é extremamente comum (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007). Para além destes indivíduos, este microrganismo pode afetar indivíduos aos quais estão associadas patologias ou situações clínicas específicas, nomeadamente, pacientes que fazem diálise, queimados, diabéticos e doentes

seropositivos (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007). Nestes casos, *S. aureus* pode potenciar o desenvolvimento de processos infecciosos diversos, nomeadamente, infeções cutâneas crónicas (relativamente benignas) até infeções sistémicas (potencialmente fatais) (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007).

As infeções da pele e tecidos moles são muito comuns em doentes hospitalizados, e o agente mais comum presente na sua génese é *S. aureus* (Santos *et al.*, 2007). Este microrganismo é também muito comum ao nível de feridas cirúrgicas infetadas (infeções do local cirúrgico), podendo originar infeções sistémicas (Santos *et al.*, 2007).

S. aureus encontra-se também muito relacionado com a ocorrência de pneumonia nosocomial, principalmente em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), em intubação ou aspiração, e com doenças malignas subjacentes, podendo conduzir mesmo a septicemia (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007).

A pneumonia nosocomial trata-se de uma infeção ao nível dos pulmões causada por bactérias, vírus ou fungos e que ocorre, aproximadamente, 48 horas depois da admissão hospitalar num doente que não requer ventilação mecânica (Safdar *et al.*, 2005).

A pneumonia nosocomial ou pneumonia associada ao hospital (HAP) surge em diferentes grupos de doentes, sendo os doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva os mais suscetíveis, uma vez que apresentam alteração ao nível das primeiras linhas de defesa contra a infeção (Lynch, 2001). Para além dos doentes anteriores, doentes com convulsões ou diminuição do nível de consciência apresentam também elevado risco para HAP, mesmo não estando entubados (Lynch, 2001). Desta forma, o que se verifica é que o risco de desenvolver IVRI aumenta quando o indivíduo contacta com dispositivos que transpõem as defesas normais (como a entubação endotraqueal ou nasogástrica) e também com o nível de consciência (através da sedação, por exemplo) (Kollef, 2005; Lynch, 2001). Assim, incluem-se como fatores de risco desta patologia, o tipo e duração de ventilação, a qualidade dos cuidados respiratórios, a gravidade do quadro (falência orgânica) e anterior utilização de antibióticos (Kollef, 2005; Lynch, 2001).

De acordo com o último estudo realizado em Portugal sobre a prevalência de infeção adquirida no hospital, verificou-se que a prevalência de pneumonia em doentes não entubados era de 1,7% (Pina, 2012). Porém, de entre os doentes anteriores, 3,8% estavam ou tinham estado entubados nas últimas 48 horas (Pina, 2012). Caso sejam considerados somente os doentes que estavam ou tinham estado entubados nas últimas 48h, de entre estes 26,5% desenvolveram pneumonia. Este tipo de pneumonia designa-se de pneumonia associada à ventilação (VAP) (Pina, 2012).

A VAP define-se como uma pneumonia que ocorre num período de tempo superior a 48-72 horas após o início do procedimento de entubação endotraqueal e à ventilação mecânica (Noyal, 2010). Apesar de se verificarem atualmente grandes avanços ao nível da terapêutica antimicrobiana, a VAP continua a estar associada a uma mortalidade elevada nas UCI (Noyal, 2010; Pina, 2012). Este tipo de IH representa o tipo mais frequente a seguir às ITU, representando a IH de maior mortalidade hospitalar, 20-33% (Noyal, 2010; Pina, 2012). A VAP tem sido descrita em 8-28% dos doentes ventilados, no entanto, a sua incidência varia de acordo com o tipo de unidade, bem como de acordo com a condição clínica do doente, podendo atingir uma incidência superior a 70% em doentes portadores do Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (ARDS) (Noyal, 2010; Pina, 2012).

Conhecem-se dois tipos de VAP, uma que possui um início precoce e outra com início tardio (Corona & Raimondi, 2004; Niederman & Craven, 2005; Lynch, 2001). A VAP de início precoce ocorre num período de tempo entre as 48 e as 72 horas seguintes á entubação traqueal, e tem associado a si microrganismos sensíveis a antibióticos, nomeadamente, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (Corona & Raimondi, 2004; Niederman & Craven, 2005; Lynch, 2001). Por outro lado, a VAP de início tardio verifica-se num período de tempo de 72 horas após o processo de entubação, sendo normalmente provocada por microrganismos resistentes a antibióticos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e *Enterobacter spp.* (Corona & Raimondi, 2004; Niederman & Craven, 2005; Lynch, 2001). Este tipo de VAP está também associado a um aumento da morbidade e mortalidade (Corona & Raimondi, 2004; Niederman & Craven, 2005; Lynch, 2001).

S. aureus faz parte da flora normal da pele, pelo que a ocorrência de infeções que têm na sua génese este microrganismo, são extremamente comuns em indivíduos que possuam cateteres endovenosos (Santos *et al.*, 2007). Este fato acontece essencialmente devido à capacidade de invasão deste agente a partir do local de inserção do cateter (Santos *et al.*, 2007). A capacidade de migrar ao longo do cateter e assim atingir a circulação sanguínea pode conduzir à ocorrência de quadros severos de bacteriemia, principalmente se estivermos perante estirpes resistentes à meticilina, denominadas MRSA (*S. aureus* Resistente à Meticilina) (Gosbell, 2005; Sousa, J.C., 2006.). As bacteriemias que ocorrem podem conduzir a outro tipo de infeções em locais anatómicos distantes, nomeadamente endocardites, osteomielites, piodartrites e formação de abscessos metastáticos, em particular na pele, tecidos subcutâneos, pulmões, fígado, rins e cérebro (Santos *et al.*, 2007).

S. aureus é ainda relevante ao nível de peritonites, principalmente em doentes submetidos a diálise peritoneal contínua (Carvalho *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007; Foster & Hook, 1998). Esta bactéria é também muito comum em infeções ósseas, como artrites e infeções de próteses ósseas, infeções que se caracterizam por um difícil tratamento, o qual pode ir desde intervenções cirúrgicas a longos períodos de antibioterapia (Santos *et al.*, 2007). A ocorrência de infeções ósseas devido a *S. aureus* prende-se com fato de este possuir a capacidade de expressar proteínas de superfície, mais precisamente adesinas, que permitem a adesão desta bactéria aos componentes da matriz óssea (Santos *et al.*, 2007). Para além deste fato, algumas estirpes de *S. aureus* possuem a capacidade de sobreviver intracelularmente nos osteoblastos, tornando-as resistentes à terapêutica antibacteriana (Santos *et al.*, 2007).

Por fim, é importante referenciar a capacidade desta bactéria para formar biofilmes na superfície de materiais estranhos ao organismo humano, como por exemplo cateteres endovenosos e próteses, ficando desta forma protegida da ação de antibióticos e do sistema imunológico do hospedeiro (Davis, 2005).

Dada a sua relevância ao nível das infeções hospitalares a sua identificação de uma forma rápida, bem como dos seus perfis de suscetibilidade a antibióticos são fatores preponderantes, apresentando benefícios quer clínicos quer financeiros. Este processo permite um rápido diagnóstico e uma instituição de terapêutica mais rápida, menor taxa de mortalidade e menor tempo de internamento, o que conduz a menores custos para o

sistema de saúde. Desta forma, existem disponíveis vários tipos de testes de identificação/diagnóstico para esta estirpe bacteriana, bem como de estirpes resistentes. A escolha destes testes deve ter em conta diversos fatores nomeadamente, custo, rapidez do resultado, instalações disponíveis, sensibilidade e especificidade (Zurita *et al.*, 2010).

Na maioria dos casos o uso de microscopia convencional permite uma rápida avaliação inicial das amostras clínicas, no entanto é importante a distinção de isolados de *S. aureus* de isolados de outras espécies estafilocócicas, sendo necessário recorrer então a testes confirmatórios (Zurita *et al.*, 2010). Ao nível dos testes confirmatórios podem recorrer-se a vários, destacando-se: teste da coagulase em lâmina ou tubo, teste de aglutinação em látex, teste da catalase, teste ágar-sal-manitol (MSA), teste de sensibilidade à polimixina B e novobiocina, teste de DNase e nucleases termoestáveis, métodos automatizados e métodos de biologia molecular (Zurita *et al.*, 2010). Os métodos de biologia molecular assumem-se como métodos de eleição na identificação de estirpes resistentes. A identificação destas passa na maioria dos casos pela pesquisa de genes de resistência utilizando estes métodos, dado que as metodologias clássicas não permitem a deteção de genes (Zurita *et al.*, 2010). As estirpes MRSA possuem o gene *mecA*, que confere resistência à meticilina, utilizam-se para detetar este gene e outros associados, métodos de biologia molecular, nomeadamente PCR (simples, multiplex e em tempo real), sequenciamento de DNA e técnicas baseadas em hibridização (Zurita *et al.*, 2010).

Na Tabela V encontram-se descritos as principais características dos diferentes métodos confirmatórios que podem ser usados na identificação de isolados de *S. aureus*.

Tabela V - Métodos para identificação de isolados de *S. aureus* (Adaptado de Zurita *et al*, 2010).

Princípio do teste	Método	
Teste da coagulase		
A presença de enzima coagulase diferencia <i>S. aureus</i> de estafilococos coagulase-negativos (CoNS)	Teste em tubo	Deteta coagulase livre
	Teste da lâmina	Deteta coagulase ligada à célula Suspensão de bactérias misturadas
Teste de aglutinação em látex		
Proteínas na superfície de <i>S. aureus</i> são identificadas por esferas de látex específicas, resultando em agregação	Suspensão bacteriana de <i>S. aureus</i> misturada com esferas de látex específicas	
Teste de catalase		
<i>S. aureus</i> produz catalase em abundância, que pode interagir com peróxido de hidrogénio, resultando na produção de oxigénio	Peróxido de hidrogénio adicionado a colónias; Colónias catalase-positivas produzem oxigénio; Ocorre formação de bolhas.	
Teste de Ágar-sal-manitol (MSA)		
<i>S. aureus</i> é capaz de fermentar manitol para produzir ácido, que pode ser detetado com o uso de um indicador de Ph	Bactérias plaqueadas em meio MAS constituído por manitol, sal e vermelho fenol (indicador de pH)	
Teste de sensibilidade à polimixina B e novobiocina		
Polimixina B é um antibiótico específico para bacilos de Gram negativos sendo que o <i>S. aureus</i> é resistente a este agente.	Polimixina B	Discos de polimixina B adicionados à placa de ágar
Novobiocina é um antibiótico que pode ser utilizado para diferenciar <i>S. aureus</i> de alguns CoNS. <i>S. aureus</i> e alguns CoNS são sensíveis enquanto a maioria dos CoNS são resistentes	Novobiocina	Discos de novobiocina adicionados à placa de ágar
Teste de DNase e nucleases termoestáveis		
Identificação de <i>S. aureus</i> com base na deteção de DNase específica e de nucleases termoestáveis comuns as estirpes de <i>S. aureus</i>	Teste antinuclease	Medição anticorpo antinucleases
	Difusão em ágar metacromático	Para nucleases termoestáveis
Métodos automatizados		
Os sistemas automatizados utilizam diferentes testes para identificar <i>S. Aureus</i>	Os sistemas comerciais existentes	VITEK/VITEK2 (bioMerieux®) Phoenix (BD Biosciences) Microscan (Dade Behring)
Métodos moleculares		
<i>S. aureus</i> contém vários genes permitindo sua diferenciação de outras espécies	PCR (simples, multiplex e em tempo real), Sequenciamento do DNA Técnicas baseadas em hibridização.	

4.1.2. *Enterococcus faecalis* – suas características

As bactérias do género *Enterococcus*, tais como *Enterococcus faecalis* (Figura 5), são cocos de Gram positivo de origem entérica (Fisher & Phillips, 2009). Podem agrupar-se em cadeias curtas ou isoladamente, são anaeróbias facultativas o que significa que têm a capacidade de sobreviver tanto na presença de oxigénio como na ausência dele, sendo catalase negativo (Fisher & Phillips, 2009). São bactérias formadoras de colónias e não esporuladas (Fisher & Phillips, 2009). Possuem um crescimento ótimo a 35°C, podendo resistir a outras temperaturas (Bereket *et al.*, 2012). Para além destas características possuem a capacidade de sobreviver a grandes níveis de stress e a ambientes hostis, como temperaturas entre 5-65°C, valores de pH entre 4.6-9 e altas concentrações de sais (6,5% NaCl) (Portenier *et al.*, 2003).

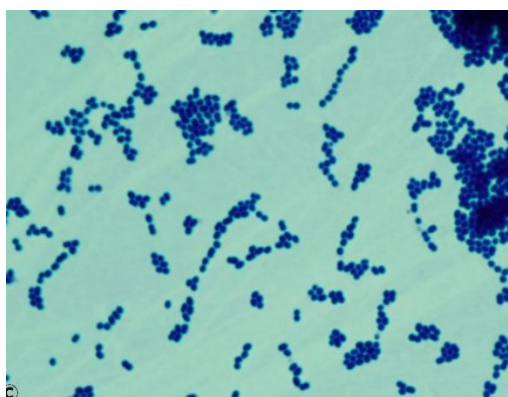


Figura 5 - Coloração de Gram de colónias de *Enterococcus faecalis* (Disponível em: <http://www.bacteriainphotos.com/Enterococcus%20faecalis%20light%20microscopy.html>, 2013).

O género *Enterococcus* está associado a um grande número de infeções, quer comunitárias quer hospitalares. Dentro do género *Enterococcus* já foram identificadas cerca de 12 espécies patogénicas, mas as espécies que destacam por apresentarem maior relevância no Homem são as espécies *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* (Sreeja *et al.*, 2012). Em mais de 90% das infeções está presente a espécie *Enterococcus faecalis* e as restantes são causadas pela espécie *Enterococcus faecium*, sendo muito raras as infeções causadas por outras espécies de *Enterococcus* (Gómez-Gil *et al.*, 2009).

Enterococcus faecalis está presente ao nível da flora comensal de animais e humanos, apresentando uma distribuição similar em ambos (Cauwerts, 2007; Werner *et al.*, 2008). Esta bactéria encontra-se essencialmente ao nível do trato gastrointestinal e

geniturinário, porém pode estar presente em outros locais do organismo, sendo nestes casos considerada uma espécie patogénica oportunista (Cauwerts, 2007). Pode também ser encontrada em diversos alimentos, normalmente produtos de origem animal (carne, peixe), mas também em locais com poucas condições de higiene, indicando neste caso contaminação fecal (Martin *et al.*, 2008).

As bactérias que colonizam um determinado local num organismo apresentam necessidade de produzir fatores de virulência quando se deparam com meios que não são ideais para a sua propagação. Os fatores de virulência da espécie *Enterococcus faecalis* pertencem no fundo a genes codificados que lhes permitem escapar aos mecanismos de defesa que o hospedeiro possui ou até mesmo competir com outras células bacterianas através da produção de toxinas ou mesmo através da indução de processos inflamatórios, uma vez que são capazes de gerar mecanismos de imunomodulação (Portenier *et al.*, 2003; Nacif & Alves, 2010). São vários os fatores de virulência da espécie *Enterococcus faecalis* nomeadamente, proteínas de superfície (exemplo, substância de agregação, proteína extracelular de superfície, fator de colonização), enzimas hidrolíticas (exemplos, citolisinas, hialuronidasas, gelatinase e serina protease), ácido lipoteicóico, produção de superóxido dismutase, entre outros (Paradella *et al.*, 2007; Kayaoglu & Orstavik, 2004; Fisher & Phillips, 2009; Portenier *et al.*, 2003).

Na atualidade as bactérias do género *Enterococcus*, e em particular *Enterococcus faecalis* apresentam resistência a um grande número de antibióticos, destacando-se de entre estes a vancomicina (Kainer *et al.*, 2007). Devido à sua resistência (inata ou adquirida) à maioria dos antibióticos existentes, o tratamento de infeções que possuam na sua génese *E. faecalis* encontra-se muito limitado e por vezes quase impossível (Dibo *et al.*, 2004).

Dada a relevância da bactéria *Enterococcus faecalis*, de seguida descrevem-se as principais infeções hospitalares que lhe estão associadas.

4.1.2.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Enterococcus faecalis*

Como já referenciado, *E. faecalis* é uma das bactérias preferenciais na gênese de infeções que têm na sua origem o género *Enterococcus* (Gómez-Gil *et al.*, 2009). Esta bactéria é descrita como um agente patogénico oportunista, e por este fato apresenta uma elevada incidência em doentes hospitalizados (Richards *et al.*, 2000).

Em ambiente hospitalar, *E. faecalis* é considerado, segundo o *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS), o terceiro agente patogénico mais comum a nível mundial e a segunda bactéria de Gram positivo mais comum em IH, nomeadamente, em infeções do trato urinário (ITU) e endocardites (Aslam, 2010; Rosenthal *et al.*, 2005; ECDC, 2013; Pina, 2012). Nos EUA, segundo estudos epidemiológicos, a prevalência de infeções hospitalares que possuem na sua gênese *E. faecalis* situa-se nos 12%, já em Portugal assume valores na ordem dos 5% (Hidron, 2008; Rodrigues & Barroso, 2011; Barreira *et al.*, 2015). A sua elevada virulência e capacidade mutagénica, torna este microrganismo um dos principais responsáveis por endocardites, septicemias, ITU e ILC (Dahlén *et al.*, 2012).

E. faecalis pode também provocar infeções intra-abdominais, nomeadamente doenças relacionadas com inflamação intestinal, tal como colite ulcerosa ou doença de Crohn (Steck *et al.*, 2011).

Ao nível das endocardites infecciosas (EI) hospitalares, atualmente, *E. faecalis* é considerado o principal microrganismo causador desta patologia (Fernandez *et al.*, 2007). Esta patologia consiste numa infeção que ocorre devido a uma invasão do tecido endocárdico, atingindo as válvulas do coração ou o revestimento interno, podendo levar à destruição valvular e conseqüentemente até a morte (Fernandez *et al.*, 2007).

Além da situação clínica anterior, esta bactéria encontra-se também na gênese de perigosas bacteriemias, na sua generalidade contraídas em meio hospitalar, e afetando na sua maioria doentes em estado grave, geralmente submetidos a procedimentos invasivos e tratamentos prévios com antibióticos de largo espetro (Estévez *et al.*, 2010). *E. faecalis* tem sido indicada como um dos principais agentes patogénicos implicados em bacteriemias associadas à presença de cateteres venosos, sendo frequentemente encontrada em pacientes com ventilação mecânica (Baldassarri & Al, 2005).

Atualmente, *E. faecalis* tem sido também identificada como um dos principais agentes patogênicos presentes na gênese de infecções em implantes ortopédicos (Campoccia *et al.*, 2006). Estas infecções são de elevada relevância, dado que representam as complicações mais graves ao nível da cirurgia ortopédica e representam a principal causa de falha do implante (Campoccia *et al.*, 2006). *E. faecalis* apresenta uma rápida mutabilidade genética, que juntamente com a sua capacidade de transferência de resistências para outras bactérias e o seu grande número de fatores de virulência e a capacidade de formação de biofilmes auxiliam esta bactéria no processo de invasão, colonização e infeção de tecidos dos hospedeiros (Paradella *et al.*, 2007; Kayaoglu & Orstavik, 2004; Fisher & Phillips, 2009; Portenier *et al.*, 2003). Tendo em conta todos estes aspetos, conclui-se que esta bactéria detém as qualidades certas para se tornar um perigoso patógeno de infeções implantares (Arciola *et al.*, 2007).

E. faecalis é também uma das principais causadoras de insucessos de tratamentos endodônticos (Kayaoglu *et al.*, 2004). Esta bactéria é frequente ao nível de periodontites, abscessos periradiculares e principalmente canais radiculares obturados, sendo mais raramente encontrada ao nível de peri-implantites (Kayaoglu *et al.*, 2004). A distribuição na mucosa oral ou nas infeções orais profundas desta espécie bacteriana é extremamente similar á verificada ao nível das infeções por esta bactéria ocorridas em outras partes do corpo. Dado que estamos perante um microrganismo oportunista, usualmente este tipo de infeções ocorre em pacientes imunodeprimidos e na maioria das vezes internados (Dahlén *et al.*, 2012). Este tipo de infeção é um problema no tratamento de dentes comprometidos endodonticamente, pois esta bactéria é fortemente resistente às substâncias químicas utilizadas vulgarmente ao nível dos procedimentos de limpeza e desinfeção dos canais obturados.

Apesar da grande frequência das infeções anteriores, a IH mais comum produzida por esses organismos é a infeção do trato urinário. Em ambiente hospitalar 80% das ITU são provocadas pelo uso de um cateter urinário permanente, sendo a maioria delas diagnosticadas por uma bacteriúria assintomática (Ortega *et al.*, 2013; Richards *et al.*, 2000). Nestes casos a probabilidade de adquirir a infeção depende do método, do tempo de permanência do cateter, dos cuidados hospitalares e da suscetibilidade do doente (Ortega *et al.*, 2013; Richards *et al.*, 2000). As ITU associadas a cateteres, geralmente, são adquiridas por pacientes de idade avançada ou em estado debilitado (Ortega *et al.*, 2013; Richards *et al.*, 2000). Quando a ITU é adquirida em ambientes hospitalares os

agentes etiológicos possíveis são bastantes diversificados, destacando-se a espécie *Enterococcus faecalis* (Arias *et al.*, 2007).

4.2. Bactérias de Gram negativo

4.2.1. *Escherichia coli* – suas características

Escherichia coli (Figura 6) é um bacilo de Gram negativo, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, não esporulado e possuidor de mobilidade devido à existência de flagelos (Allgayer *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2011; Ruiz & Horcajda, 2002). Caracteriza-se por apresentar metabolismo anaeróbio facultativo, pois possui metabolismo respiratório e fermentativo (Moura *et al.*, 2012).

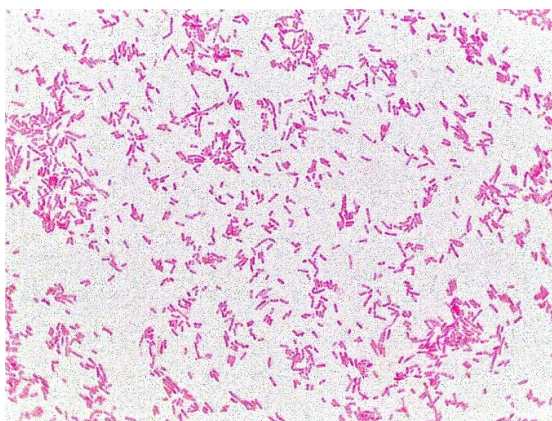


Figura 6 – Coloração de Gram de colônias de *Escherichia coli* (Disponível em: <http://www.microbeworld.org/component/jlibrary/?view=article&id=13348>, janeiro de 2015)

Esta espécie bacteriana pertence ao grupo dos coliformes fecais sendo considerada o mais específico indicador de contaminação fecal e eventual presença de bactérias patogênicas, sendo por isso utilizada como indicador deste tipo de contaminação na avaliação da qualidade das águas e alimentos (Pitout, 2012; Moriel *et al.*, 2012; Gordon, 2013).

Escherichia coli é um dos microrganismos mais abundantes ao nível do trato gastrointestinal, e para além disso destaca-se como o organismo da flora comensal que se encontra na gênese de grande parte das infeções do sistema urinário, feridas, pneumonia, entre outras infeções (Ruiz & Horcajda, 2002; Moura *et al.*, 2012). Esta bactéria é um dos principais agentes envolvidos em doenças infecciosas, sendo responsável por cerca de 50% dos casos de sépsis e de mais de 70% de infeções do trato urinário, e também de uma percentagem significativa de infeções intestinais (Allgayer *et al.*, 2015).

Ao nível do sistema gastrointestinal existem diferentes tipos patogénicos desta estirpe bacteriana que possuem capacidade de conduzir a infeções no sistema gastrointestinal, sendo estas designadas estirpes de *Escherichia coli* intestinal (Stenutz *et al.*, 2006; Pitout, 2012; Moriel *et al.*, 2012). Por outro lado, existem outros tipos patogénicos desta bactéria que se encontram na génese de infeções extra-intestinais, sendo nestes casos designadas de *Escherichia coli* extraintestinal (Stenutz *et al.*, 2006; Pitout, 2012; Moriel *et al.*, 2012). *E. coli* extra-intestinal inclui ainda diferentes tipos, mais precisamente, *E. coli* uropatogénica, *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* enterohemorrágica e *E. coli* enteroagregativa (Stenutz *et al.*, 2006; Pitout, 2012; Moriel *et al.*, 2012; Stenutz *et al.*, 2006).

A patogenicidade de *E. coli* manifesta-se por um mecanismo multifatorial e complexo que envolve vários fatores de virulência, que variam de acordo com o sorotipo. *E. coli* possui uma ampla gama de fatores de virulência alguns dos quais são partilhados com a família *Enterobacteriaceae*, e que permitem diferenciar entre os diferentes tipos patogénicos desta espécie bacteriana, nomeadamente diferenciar isolados de *E. coli* intestinal e extra-intestinal, bem como isolados de *E. coli* uropatogénicos (Köhler & Dobrindt, 2011; Pitout, 2012).

No caso de *E. coli* extra-intestinal são vários os factores de virulência existentes, nomeadamente toxinas, adesinas, lipopolissacarídeos, cápsula, proteases e invasinas (Köhler & Dobrindt, 2011; Pitout, 2012; Spurbeck *et al.*, 2012). Estes factores encontram-se no cromossoma, mais precisamente em ilhas de patogenicidade ou em elementos genéticos móveis, tais como plasmídeos e/ou bacteriófagos (Pitout, 2012). Neste caso, estes fatores de virulência são responsáveis pela capacidade de adaptabilidade, competitividade e colonização e conseqüentemente, de ocorrência de infeção (Tenailon *et al.*, 2010; Köhler & Dobrindt, 2011; Pitout, 2012).

No que respeita a *E. coli* uropatogénica, também possui diversos fatores de virulência (Figura 7) que se encontram intimamente correlacionados com a capacidade de colonização e infeção do trato urinário por estas estirpes bacterianas (Pitout, 2012; Spurbeck *et al.*, 2012). De entre os diversos factores de virulência destacam-se adesinas, fímbrias, sistema de aquisição de ferro como os sideróforos, toxinas e cápsula, os quais estão presentes no cromossoma bacteriano, mais precisamente em segmentos de ácido desoxirribonucleico (DNA) denominados ilhas de patogenicidade (Johnson & Stell,

2000; Platell *et al.*, 2011; Domingo, 2013; Nielubowicz & Mobley, 2010; Totsika *et al.*, 2011).

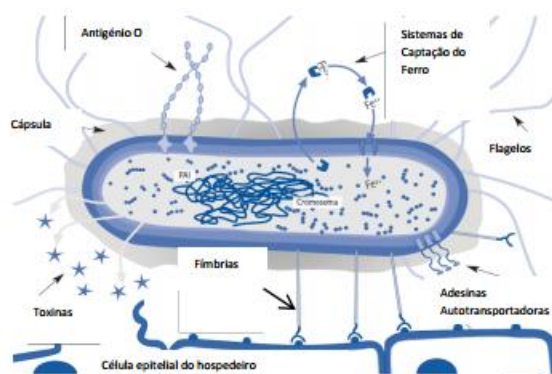


Figura 7 - Principais fatores de virulência de *Escherichia coli* uropatogênica (Adaptado de Domingo, 2013).

Dadas as circunstâncias anteriores, verifica-se que esta bactéria pode estar implicada quer em infeções comunitárias quer em hospitalares (Pitout, 2012). Em termos hospitalares tende a afetar indivíduos imunocomprometidos ou debilitados, os quais são altamente suscetíveis ao desenvolvimento de IH (Allgayer *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2011). Esta situação pode advir do processo de colonização por estipes ambientais ou pela sujeição a procedimentos invasivos, tais como cateterização, broncoscopia ou biópsias cirúrgicas (Allgayer *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2011).

4.2.1.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Escherichia coli*

Escherichia coli representa uma das bactérias mais comuns ao nível das infeções hospitalares e também comunitárias, sendo associada à génese de um dos principais tipos de IH, as ITU (Pitout, 2012; Pina, 2012; ECDC, 2013). Para além da elevada prevalência de ITU que possuem na sua génese esta bactéria, cerca de 50% das ITU nosocomiais, esta está também associada a outros tipos de IH e comunitárias, nomeadamente bacteriemia, pneumonia nosocomial, colecistite, colangite, peritonite, celulite, osteomielite, artrite e meningite neonatal (Pitout, 2012).

As ITU representam um dos tipos de doenças infecciosas mais frequentes na prática clínica, principalmente em crianças, adultos jovens e mulheres sexualmente ativas (Mendo *et al.*, 2008; Horcajada & Farinas, 2005). Em termos hospitalares, a ITU

destaca-se como um dos tipos de infeções nosocomiais mais frequente em todo o mundo, sendo a segunda maior causa de bacteriemia em doentes hospitalizados (Horner *et al.*, 2006). A sua etiologia microbiana tem-se mantido constante ao longo dos anos, sendo *E. coli* predominante, quer nas infeções adquiridas na comunidade, quer hospitalares (Pitout, 2012). No entanto o seu aparecimento pode ser condicionado por fatores subjacentes ao doente, como a idade, diabetes e cateterização, que aliados à presença do microrganismo conduzem ao desenvolvimento de ITU.

Na grande maioria dos casos de ITU, quer adquiridas na comunidade quer hospitalares, estas possuem uma origem bacteriana, verificando-se que 5 a 12 % são provocadas pela presença de múltiplas espécies bacterianas (Rodrigues & Barroso, 2011). Se tivermos em conta a diversa literatura acerca desta temática, os microrganismos mais frequentemente associados às ITU nosocomiais são: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp.* (Leone *et al.*, 2003; Laupland *et al.*, 2005). Porém, de acordo com os dados do estudo de prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antibióticos nos hospitais portugueses realizado no ano de 2012, os mais frequentes são: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* (Pina, 2012; ECDC, 2013).

No que diz respeito aos fatores de risco associados à ocorrência de ITU nosocomiais, podem ser considerados dois tipos de fatores, não modificáveis e modificáveis (Nicolle *et al.*, 2005; Fernandes, 2009). Os fatores não modificáveis estão relacionados com a suscetibilidade que determinado indivíduo apresenta para desenvolver infeção, destacando-se a idade avançada, o género feminino, o estado debilitado, a severidade da doença na admissão e presença de doença crónica e presença de um cateter permanente na bexiga (Fernandes, 2009; Nicolle *et al.*, 2005; Rodrigues & Barroso, 2011).

Segundo o estudo de prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antibióticos nos hospitais portugueses em 2012, verificou-se que 23% dos doentes em estudo tinham estado sujeitos a cateter urinário nos últimos 7 dias (Pina, 2012). Dentro deste grupo verificou-se que 7,4% dos doentes desenvolveram ITU, valor extremamente elevado quando comparado com os valores obtidos nos doentes não sujeitos a cateter, o qual foi de 0,9 % (Pina, 2012). A ITU que tem por origem a presença de um cateter urinário designa-se de infeção associada ao cateter urinário (CAUTI) (Pina, 2012).

De acordo com os dados anteriores verifica-se assim, que um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de ITU nosocomiais é a presença de cateter vesical. Este tipo de ITU representa 80% dos casos ITU verificados a nível hospitalar (Klevens *et al.*, 2007a; Fernandes, 2009). Além desta situação, verifica-se um aumento proporcional entre o risco de desenvolver ITU e o aumento da duração da cateterização, mais precisamente, o risco aumenta 3 a 10% por cada dia de cateterização, sendo próximo de 100% quando são atingidos 30 dias (Fernandes, 2000; Saint *et al.*, 2002).

Das ITU nosocomiais destacam-se como principais, a cistite, pielonefrite e prostatite (Pina *et al.*, 2010a).

Para além da sua implicação relevante ao nível das ITU, *E.coli* pode também estar muitas vezes na génese de outras infeções hospitalares, como sejam infeções intestinais, nomeadamente, diarreia, infeções entéricas, sépsis, bacteriemias e meningite, particularmente nos recém-nascidos e crianças imunocomprometidas (Amieva, 2005).

Ao nível das bacteriemias, principalmente em crianças, nas quais esta situação implica geralmente um processo infeccioso generalizado cujos riscos são consideráveis, são vários os estudos que revelam *E.coli* como o principal agente etiológico destas (Pereira *et al.*, 2011). Um desses estudos foi realizado em Israel, entre os anos de 1997 e 2004, tendo-se constatado que os organismos mais frequentes, quer em bacteriemias adquiridas na comunidade quer associadas aos cuidados de saúde, eram bactérias de Gram negativo destacando-se, *E. coli* como o mais comum (Marchaim *et al.*, 2008).

4.2.2. *Klebsiella pneumoniae* – suas características

O género *Klebsiella* pertence à grande família *Enterobacteriaceae*, sendo *Klebsiella pneumoniae* (Figura 9) a espécie mais importante do género (Vuotto *et al.*, 2014). Tratam-se de bastonetes de Gram negativo com uma proeminente cápsula mucoíde polissacarídica que cobre toda a superfície da célula, aeróbios facultativos, mas com um crescimento mais significativo em condições aeróbias, não esporulados e cujo tamanho varia de 0,3 a 1 μ de diâmetro e 0,6 a 6 μ de comprimento. São imóveis e produzem colónias grandes e gomosas quando cultivadas em placas com nutrientes (Scarpate & Cossatis, 2009; Martínez *et al.*, 2004). As colónias formadas são grandes devido à

cápsula mucóide polissacarídica (Antígeno K) que a protege contra a fagocitose por granulócitos e da ação de fatores bactericidas do soro, e ainda tem a função de auxiliar na aderência (Scarpate& Cossatis, 2009; Martínez *et al.*, 2004).



Figura 8 – Coloração de Gram de colônias de *Klebsiella pneumoniae* (Disponível em: <http://www.idimages.org/images/organismdetail/?imageid=1718&altimageid=73>, 2008)

Klebsiella pneumoniae está presente na natureza e pode ser encontrada em quase todos os ambientes naturais (solo, água e plantas) e para além disso faz parte da flora normal dos tratos respiratório e digestivo, em humanos e outros animais (Scarpate& Cossatis, 2009; Martínez *et al.*, 2004). Os locais comuns de colonização nos humanos são o trato gastrointestinal, respiratório e genitourinário (Scarpate& Cossatis, 2009; Martínez *et al.*, 2004).

A patogenicidade da *Klebsiella pneumoniae* pode ser atribuída a numerosos fatores de virulência que têm vindo a ser descritos para esta bactéria. De entre estes destacam-se a produção de uma enterotoxina estável ao calor; a capacidade de metabolizar a lactose; a presença de cápsula; a presença de adesinas com ou sem fímbrias que favorecem a adesão às mucosas e células epiteliais do trato urogenital, respiratório e intestinal produzindo infeção e protegendo a bactéria de fatores bactericidas do soro acompanhado pela inibição da ativação dos componentes do sistema-complemento (Scarpate & Cossatis, 2009).

Cada vez mais, esta bactéria tem vindo a desenvolver resistência aos antibióticos e mais recentemente para a classe dos carbapenemos. O tratamento de infeções provocadas por *Klebsiella pneumoniae* tem vindo a ser dificultado pelo facto de algumas estirpes possuírem plasmídeos que codificam enzimas conhecidas como β -lactamases, levando a

que estas apresentem resistência a agentes antimicrobianos betalactâmicos (Scarpate & Cossatis, 2009).

4.2.2.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae é uma espécie bacteriana relacionada em grau elevado a prestação de cuidados de saúde, tanto no meio ambiente comunitário como no hospitalar, estando entre as espécies de maior importância ao nível de infeções hospitalares (Scarpate & Cossatis, 2009). O número de manifestações hospitalares causadas por *K. pneumoniae* tem vindo a assumir valores cada vez maiores, situação que se deve em muito à mudança no padrão de sensibilidade aos antimicrobianos (Scarpate & Cossatis, 2009). Segundo o estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*”, no que concerne a Portugal, *Klebsiella pneumoniae* ocupa o 5º lugar dos microrganismos mais frequentemente isolados em infeções hospitalares (ECDC, 2013). Situação semelhante verifica-se a nível europeu, sendo a segunda bactéria da família *Enterobacteriaceae* mais frequente ao nível das infeções hospitalares, sendo apenas ultrapassada pela *E. coli* (ECDC, 2013).

Klebsiella pneumoniae é um patógeno oportunista isolado predominantemente de indivíduos hospitalizados, imunodeprimidos e que possuem doenças de base como diabetes *mellitus* ou obstrução pulmonar crónica (Scarpate & Cossatis, 2009; Hlope & McKerrow, 2014). A sua transmissão ocorre por contato direto ou por uma fonte comum, podendo ocorrer em qualquer local do hospital e afetar pacientes clínicos, cirúrgicos e pediátricos (Scarpate & Cossatis, 2009; Hlope & McKerrow, 2014).

Klebsiella pneumoniae é normalmente encontrada nos intestinos humanos, onde não causa doença, e aloja-se em dispositivos biomédicos, como os ventiladores e cateteres (Hlope & McKerrow, 2014).

Recentemente em Portugal, verificou-se um surto de infeção no Centro Hospitalar Gaia/Espinho, que veio ser comprovado possuir na sua génese estirpes de *K. pneumoniae* multirresistentes. Segundo comunicado da DGS, este surto de infeção teve o seu início no mês de Agosto de 2015, e foram identificados 30 doentes portadores da bactéria, dos quais 8 desenvolveram infeção. Para além disso verificaram-se ainda 8

óbitos entre doentes portadores de *Klebsiella pneumoniae*, dos quais 3 destas mortes resultaram da infecção por esta bactéria.

K. pneumoniae tem vindo a ser isolada na boca de indivíduos com ou sem doença periodontal e na orofaringe de portadores assintomáticos (Scarpate & Cossatis, 2009). A colonização da orofaringe é fonte de infeções pulmonares em pacientes debilitados por alcoolismo, diabetes e portadores de doenças pulmonares crónicas (Scarpate & Cossatis, 2009). As infeções causadas por *Klebsiella pneumoniae* tendem a ocorrer em pessoas com sistema imunitário deprimido e apresentando alta taxa de mortalidade (Scarpate & Cossatis, 2009). Para além destes indivíduos, *Klebsiella pneumoniae* é responsável por infeções pediátricas relevantes em recém-nascidos prematuros (Bacchi *et al.*, 2014). De entre as síndromes clínicas mais frequentes citam-se: pneumonia, infeções do trato urinário e de feridas, bacteriemia, rinite crónica atrófica, artrites, enterites, meningites em crianças e sepsis (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996; Hlope & McKerrow, 2014)

Esta espécie bacteriana é responsável pela ocorrência de uma pequena percentagem, cerca de 3%, das pneumonias bacterianas registadas, representando no entanto um dos poucos bacilos de Gram negativo capazes de causar pneumonia (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996; Gaynes & Edwards, 2005). A sua influência em pneumonias é mais evidente em pacientes debilitados ou imunodeprimidos, sendo os alcoólicos, um grupo de indivíduos extremamente suscetível a este tipo de infeção (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996; Bacchi *et al.*, 2014). É causa comum de pneumonia após lesão térmica do trato respiratório (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996).

Para além da sua influência ao nível de pneumonias, esta bactéria pode provocar ao nível dos pulmões, extensa consolidação necrotizante hemorrágica dos mesmos e formação de cavidades (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996). Esta bactéria apresenta-se como um invasor secundário dos pulmões de pacientes com bronquiectasia crónica, infetados por *Haemophilus influenzae* ou pelo bacilo da tuberculose (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996).

Ao nível das crianças, esta bactéria merece especial atenção, uma vez que estudos demonstram que esta é o quarto agente patogénico responsável por quadros sépticos no

período neonatal, sendo de especial relevância quando ocorre meningite neonatal (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996). Para além desta situação pode em lactentes jovens provocar infeção das vias biliares, do ouvido médio, dos seios mastóideos e paranasais, peritonite, conjuntivite, meningite e quadro séptico (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996).

Por fim, quando as defesas normais do hospedeiro se encontram afetadas, sobretudo nos primeiros meses de vida e nos pacientes idosos, bem como em estágios terminais de determinadas doenças, após imunossupressão ou quando o paciente possui cateteres uretrais ou venosos, esta bactéria pode atingir a corrente sanguínea, provocando infeções da corrente sanguínea, que podem levar mesmo a sépsis (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996). Por vezes, esta bactéria pode originar infeções do trato urinário e bacteriemia, com lesões focais em doentes debilitados (Scarpate & Cossatis, 2009; Escobar *et al.*, 1996).

4.2.3. *Pseudomonas aeruginosa* – suas características

Pseudomonas aeruginosa (Figura 8) pertence á família *Pseudomonadaceae*, e caracteriza-se por ser um bacilo de Gram negativo com uma cápsula polissacarídica mucóide. Para além disso é um organismo aeróbio estrito, não-esporulado, não-fermentador de glicose e possuidor de mobilidade devido à presença de um flagelo polar (Ferreira & Lala, 2010; Mata& Abegg, 2007).



Figura 9 – Coloração de Gram de colónias de *Pseudomonas aeruginosa* (Disponível em: <https://germsandworms.wordpress.com/microbes/nonfermentative-bacilli/pseudomonas-aeruginosa/>, 2013)

P. aeruginosa é uma espécie invasiva e possuidora de toxicidade (Ferreira & Lala, 2010). A sua influência ao nível das infeções prende-se com a sua estrutura externa (fímbrias e cápsula mucoide) e componentes da superfície celular (fosfatase alcalina, exoenzima S, citotoxina, elastase, exotoxina A, lipase e fosfolipase) e a capacidade desta espécie produzir metabolitos extracelulares, tais como elastases e proteases (Ferreira & Lala, 2010). A colonização dos tecidos por *P. aeruginosa* deve-se principalmente à presença de fímbrias e à cápsula mucoide (alginato). A existência de uma cápsula permite a aderência desta bactéria à superfície da mucosa normal. Para além disso, a cápsula possui uma atividade antifagocitária e permite também a formação de microcolónias, denominadas de biofilmes (Ferreira & Lala, 2010; Abdi-ali *et al.*, 2006). Estes biofilmes têm grande facilidade de serem aderidos e recobertos por um material espesso, constituído por alginato, LPS e proteína e encontram-se presentes em próteses vasculares e articulares, cateteres, drenos e nos pulmões de indivíduos com fibrose cística (Ferreira & Lala, 2010; Abdi-ali *et al.*, 2006; Donlan, 2002).

Esta espécie bacteriana encontra-se amplamente distribuída, podendo ser isolada na água, plantas, solo e tecidos animais, bem como apresenta a capacidade de utilizar diversos tipos de substratos orgânicos como fontes de carboidratos (Ferreira & Lala, 2010). Dadas estas características, esta bactéria possui a capacidade de sobreviver em diferentes tipos de ambientes, sendo considerada uma espécie ubíqua (Ferreira & Lala, 2010).

Dada a capacidade desta bactéria estar presente na água, esta atinge facilmente vegetais e conseqüentemente o intestino delgado, evidenciando desta forma a capacidade de sobrevivência de *P. aeruginosa* em ambientes húmidos (Ferreira & Lala, 2010). Devido a esta situação, *P. aeruginosa* é encontrada frequentemente em áreas como orofaringe, axilas, períneo e mucosa nasal, sendo que o trato gastrointestinal se apresenta como o principal local de colonização (Ferreira & Lala, 2010). Esta espécie bacteriana é extremamente comum no ambiente, sendo considerada uma espécie oportunista (Fuentefria *et al.*, 2008, Baquero, 2004, Ferreira & Lala, 2010, Lyczak *et al.*, 2000; Mata & Abegg, 2007).

A patogénese por este organismo inicia-se quando o mecanismo de defesa normal se encontra comprometido, por exemplo, quando as barreiras do corpo são quebradas por causa de dano tecidual direto devido a presença de um cateter intravenoso ou urinário,

ou em doentes com neutropenia (Ferreira & Lala, 2010; Bereket *et al.*, 2012). Desta forma, a bactéria ataca e coloniza a membrana mucosa ou a pele e, invade localmente produzindo doença sistémica (Ferreira & Lala, 2010, Bereket *et al.*, 2012). Estes processos são mediados por diferentes factores de virulência como fimbrias, adesinas, enzimas (elastases, proteases, fosfolipase C) e toxinas (exotoxina A) (Ferreira & Lala, 2010; Bereket *et al.*, 2012).

Pseudomonas aeruginosa caracteriza-se por possuir uma elevada capacidade de desenvolver resistência a agentes antimicrobianos (Gales *et al.*, 2001). Esta capacidade de resistência deve-se ao desenvolvimento de mecanismos de resistência, nomeadamente hiper-expressão de bombas de efluxo, produção de β -lactamases e perda ou expressão reduzida de proteínas da membrana externa (Li *et al.*, 2000; Livermore, 2002; Masuda & Ohya, 1992; Sousa, 2006). Dada esta situação o tratamento de infeções que possuem na sua génese a espécie *Pseudomonas aeruginosa*, apresenta-se como um grande desafio da terapêutica atual (Fuentefria *et al.*, 2008).

4.2.3.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa assume-se como um das espécies bacterianas mais frequentemente correlacionadas com IH, destacando-se como o principal bacilo de Gram negativo não fermentador de glicose associado a IH (Carmeli *et al.*, 1999; Pina, 2012; ECDC, 2013). Ao nível hospitalar, as principais fontes de contaminação por esta espécie bacteriana são aparelhos de respiração, sistemas de hemodiálise, pias e materiais de limpeza (Ferreira & Lala, 2010). A taxa de colonização por *P. aeruginosa* pode exceder 50%, na mucosa e pele de pacientes hospitalizados a utilizarem antibióticos de amplo espectro, tratamento quimioterápico ou que utilizam mecanismo artificial de respiração (Ferreira & Lala, 2010).

Este microrganismo assume grande relevância ao nível hospitalar, essencialmente pela sua capacidade elevada para desenvolver resistência aos antibióticos e o fato de possuir uma sensibilidade reduzida aos antissépticos e desinfetantes (Ferreira & Lala, 2010; Gomez *et al.*, 1998). As IH que possuem na sua génese este agente patogénico podem variar desde simples lesões superficiais na pele até septicemias fulminantes (Ferreira & Lala, 2010).

As IH causadas por *P. aeruginosa* encontram-se essencialmente associadas a indivíduos internados em UCI (Ferreira & Lala, 2010; Pires *et al.*, 2009). Esta situação prende-se com o fato de estes indivíduos estarem expostos a uma multiplicidade de procedimentos invasivos, como o uso de cateteres, sondas, instrumentos e aparelhos de ventilação mecânica (Ferreira & Lala, 2010; Mata & Abegg, 2007; Alexandrino & Medeiros, 2011).

Ao nível das IH, a pneumonia hospitalar é uma das principais causas de morte (taxa de prevalência de 60%), sendo a infecção mais frequente em UCI na Europa e a segunda mais frequente em hospitais dos EUA (Ferreira & Lala, 2010; Santos *et al.*, 2013). De entre os doentes afetados por esta situação, a grande maioria encontra-se sujeito a ventilação mecânica, sendo que grande parte das pneumonias registadas possuem na sua génese bactérias de Gram negativo, sendo a *P. aeruginosa*, a principal (Ferreira & Lala, 2010; Matos & Sobral, 2010; Silva *et al.*, 2014; Fujitani *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2014). Em processos de infecção crónica, como em casos ocorridos em indivíduos portadores de fibrose cística, esta bactéria apresenta-se normalmente na forma de fenótipo mucóide, situação que favorece a sua adesão ao epitélio do trato respiratório (Ferreira & Lala, 2010).

Para além da pneumonia hospitalar, podem ser associadas a *P. aeruginosa* outras infeções, nomeadamente, infeções do trato urinário, peritonites em pacientes submetidos a diálise peritoneal e infeções associadas a cirurgias (Ferreira & Lala, 2010; Rodrigues & Barroso, 2011). As ITU são capazes de provocar lesões necróticas, estando a sua ocorrência correlacionada com o uso de cateteres contaminados através de diversas fontes (Ferreira & Lala, 2010; Correia *et al.*, 2007; Rodrigues & Barroso, 2011; Mata & Abegg, 2007). Esta bactéria pode estar envolvida na génese de bacteriemias e septicemias, estando estas normalmente associadas a indivíduos com neoplasias, doentes renais crónicos, diabéticos e com distúrbios cardiopulmonares, registando-se taxas de mortalidade associadas a estas de 61% (Ferreira & Lala, 2010; Mata & Abegg, 2007; Zambrano & Herrera, 2004).

4.2.4. *Acinetobacter baumannii* – suas características

O género *Acinetobacter spp.* é membro da família *Moraxellaceae* e da ordem *Pseudomonadales* (Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013). As bactérias pertencentes aeste género apresentam-se como bacilos de Gram negativo, ubiqütários, aeróbios estritos, não fermentadores, pouco exigentes, imóveis, catalase positivos e oxidase negativos (Peleg *et al.*, 2008; Tripathi *et al.*, 2014). Apesar de estarem identificadas cerca de 31 espécies genómicas, *A. baumannii* (Figura 10) é a de maior importância a nível clínico.

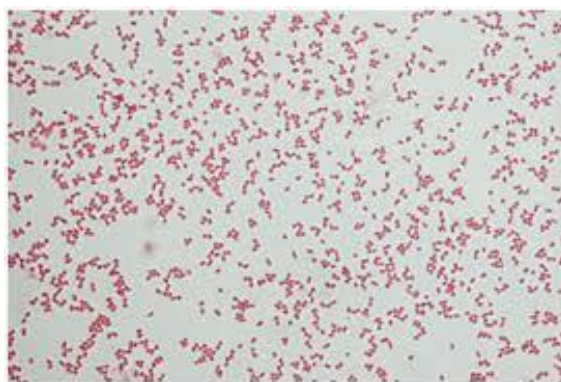


Figura 10 – Coloração de Gram de colónias de *Acinetobacter baumannii* (Adaptado de Yadzir *et al.*, 2012).

As diferentes espécies de *Acinetobacter* encontram-se amplamente distribuídas pela natureza, podendo ser encontradas em superfícies húmidas ou secas, tendo já sido isoladas no solo, esgotos, água, frutos e vegetais, bem como em animais e humanos, nomeadamente na pele e no trato gastrointestinal de seres humanos saudáveis (Perez *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013). No caso de *A. baumannii*, o seu habitat não é o típico das outras espécies de *Acinetobacter*, havendo pouca evidência que esta espécie seja residente no solo. Dada esta situação, ou seja a reduzida presença no ambiente e também a sua prevalência sazonal, o habitat natural desta espécie permanece ainda por definir (Perez, *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008). Porém, esta espécie bacteriana é identificada frequentemente como uma agente colonizador de doentes hospitalizados e em ambientes de prestação de cuidados de saúde (Bernards *et al.* 2004; Tripathi *et al.*, 2014). Em ambiente hospitalar já foram isoladas espécies em diversos objetos inanimados, nomeadamente equipamentos de raio-X, bancadas, camas, ventiladores e sistemas de circulação de ar (Martins & Barth, 2013; Giamarellou *et al.*, 2008; Dijkshoorn *et al.*, 2007; Bernardset *al.*, 2004).

A capacidade de causar infeções tem sido associada a vários fatores de virulência e de patogenicidade e que se têm revelado de grande relevância ao nível dos mecanismos de colonização e infeção (Martins & Barth, 2013). De entre estes merecem destaque, a capacidade de se manter viável por longos períodos em superfícies secas, a capacidade de aquisição de nutrientes essenciais, tais como ferro, a capacidade de adesão às células epiteliais, que pode ser facilitada pela presença de LPS, que leva posteriormente à apoptose das mesmas, e a secreção de produtos tóxicos (enzimas) que provocam dano tecidual (Martins & Barth, 2013; Peleg *et al.*, 2008; Dijkshoorn *et al.*, 2007).

Para além dos fatores de virulência e patogenicidade anteriormente referenciados, a capacidade de formação de biofilmes também tem sido identificada, e aponta-se que esta seja regulada através da atividade de genes do *quorum-sensing* (Martins & Barth, 2013; Lee *et al.*, 2008). O biofilme apresenta-se como um fator facilitador da adesão bacteriana, nomeadamente a materiais plásticos como por exemplo cateteres e tubos de ventilação mecânica, situação que favorece a colonização e a ocorrência de infeção em ambiente hospitalar (Martins & Barth, 2013; Lee *et al.*, 2008; Dijkshoorn *et al.*, 2007; Rodriguez-Bano *et al.*, 2008).

Apesar de várias vezes identificados, os fatores de virulência anteriormente referenciados, são poucos os dados existentes sobre a base molecular e bioquímica destes, bem como o seu papel real ao nível das infeções humanas (Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013). Esta situação pode dever-se em grande parte ao facto de apenas a partir da última década, *A. baumannii* ter assumido um papel de maior relevância, principalmente devido aos múltiplos mecanismos de resistência antimicrobiana que têm vindo a ser descritos (Peleg *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013).

4.2.4.1. Infeções Hospitalares provocadas por *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii é considerado um microrganismo oportunista, estando raramente presente na génese de infeções comunitárias (Martins & Barth, 2013). Esta espécie bacteriana atinge principalmente indivíduos hospitalizados que se encontram imunodeprimidos (seropositivos, transplantados e a utilizar agentes antineoplásicos) ou indivíduos que foram alvo de procedimentos invasivos (Martins & Barth, 2013; Falagas *et al.*, 2007; Lima *et al.*, 2008).

Durante anos esta espécie bacteriana foi considerada como um microrganismo oportunista de baixa patogenicidade e pouca relevância clínica (Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013). No entanto, nas últimas duas décadas, *A. baumannii* tem vindo a ser descrito como patógeno emergente e que se encontra associado a uma incidência elevada de infeções hospitalares (Peleg *et al.*, 2008; Martins & Barth, 2013). Embora existam grandes variações entre os diferentes países, há uma tendência global para o aumento da incidência de IH por *Acinetobacter baumannii*. Em 2003, *Acinetobacter baumannii* foi responsável por 6,9% das pneumonias (comparado com os 4% em 1986), 2,4% das bacteriemias, 2,1% das infeções do local cirúrgico e 1,6% das ITU (Gaynes & Edwards, 2005).

A ocorrência de IH por *Acinetobacter baumannii* pode advir da presença de vários factores, dos quais se destacam, o índice de severidade da doença APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) elevado, prematuridade, idade avançada, procedimentos invasivos (cirurgia, cateteres venosos, traqueostomia) e doenças subjacentes (neoplasias, imunossupressão, queimaduras e doença pulmonar crónica) (Bergogne-Bézezen & Towner, 1996; Baran *et al.* 2008). Para além destes factores, é importante referenciar a variação sazonal das infeções causadas por este microrganismo, as quais ocorrem com mais frequência durante o final do Verão (Munoz-Price & Weinstein 2008). Esta variação sazonal prende-se com a presença de um ambiente mais quente e húmido, o qual proporciona o crescimento deste microrganismo no seu meio natural e no meio hospitalar, conduzindo desta forma a uma maior facilidade na propagação intra-hospitalar (Munoz-Price & Weinstein 2008).

As IH mais comuns provocadas por *A. baumannii* são as pneumonias, principalmente as associadas a ventilação mecânica, bacteriemias, infeções da pele e dos tecidos moles, meningites, infeções urinárias e mais raramente outro tipo de infeções (Gaynes & Edwards, 2005; Martins & Barth, 2013). Para além das manifestações clínicas mais comuns provocadas por esta bactéria mencionadas anteriormente, os doentes politraumatizados têm sido alvo de especial atenção. Este facto deve-se essencialmente a vários casos de infeções causados por esta bactéria que têm sido reportados. Um desses casos foi verificado em soldados da guerra do Iraque, os quais desenvolveram osteomielite e ILC provocadas por *A. baumannii* (Davis *et al.*, 2005; Turton *et al.*, 2006; Martins & Barth, 2013). Também na guerra do Vietname, esta espécie bacteriana era prevalente em lesões traumáticas das extremidades (Martins & Barth, 2013).

No caso da pneumonia, esta apresenta-se como a IH mais comum provocada por *Acinetobacter baumannii* (Gaynes & Edwards, 2005). A pneumonia por *Acinetobacter baumannii* está associada a uma taxa de mortalidade elevada, a qual varia entre 40% e 60% (Peleg *et al.*, 2008). A maioria destas IH verifica-se em indivíduos que se encontram previamente colonizados por esta bactéria (Bergogne-Bézezen & Towner, 1996; Peleg *et al.* 2008). À semelhança de pneumonias causadas por outros tipos de bactérias, o principal fator predisponente para a ocorrência desta IH é a presença de ventilação mecânica, especialmente se se verificarem períodos prolongados de entubação. No entanto, outros fatores podem também ser preponderantes para a ocorrência de pneumonias por *Acinetobacter baumannii*, destacando-se a presença de doença pulmonar subjacente, comorbilidades sistémicas, permanência prolongada numa UCI, neurocirurgia e antibioterapia prévia (Baran *et al.* 2008).

Acinetobacter baumannii apresenta-se também como um importante agente patogénico ao nível das bacteriemias (Wisplinghoff *et al.* 2000; Cisneros & Rodriguez-Bano 2002). Segundo o NNIS, no ano de 2003, esta bactéria foi responsável pela ocorrência de 2,4% das bacteriemias registadas nas UCI. Sendo que entre 1995 e 1998 este microrganismo esteve na génese de 1,5% de todas as bacteriemias hospitalares registadas e de 6,2% de todas bacteriemias ocorridas nas UCI (Gaynes & Edwards, 2005). À semelhança da pneumonia são vários os fatores que podem conduzir a uma bacteriemia por esta bactéria, nomeadamente: internamento prolongado numa UCI, ventilação mecânica, uma grande cirurgia, utilização de antibióticos de largo espectro, imunossupressão, trauma, queimaduras, cateteres venosos centrais e outros procedimentos invasivos (Garcia-Garmendia *et al.* 2001; Kanafani & Kanj, 2008; Purti *et al.*, 2014).

Em cerca de um terço dos doentes com bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* ocorre choque séptico, e as taxas de mortalidade associadas variam entre 20% e 60% (Kanafani & Kanj, 2008). A presença concomitante de pneumonia por este microrganismo conduz a uma maior mortalidade. Por outro lado, a bacteriemia associada à presença de cateteres endovenosos tem sido associada a um melhor prognóstico (Chen *et al.*, 2005). Os recém-nascidos representam outro grupo de pacientes de risco para a bacteriemia pelo *Acinetobacter baumannii*. Como noutros tipos de IH os fatores de risco associados aos recém-nascidos para a ocorrência desta IH são: um baixo peso à nascença, utilização de nutrição parentérica total e cateteres venosos centrais (Huang *et al.* 2002; Kanafani & Kanj, 2008)

Acinetobacter baumannii é um microrganismo comum ao nível das feridas cirúrgicas e traumáticas, podendo levar a infeções graves ao nível dos tecidos moles. A maioria das infeções da pele e tecidos moles que possuem na sua génese este microrganismo envolvem frequentemente as extremidades dos membros e em alguns casos surgem complicações devido a presença de osteomielite (Davis *et al.*, 2005). Os doentes com queimaduras graves constituem um grupo de risco para a colonização e posterior desenvolvimento de infeção por este microrganismo. Estes podem, para além da ocorrência de uma infeção cutânea e dos tecidos moles, desenvolver outros tipos de infeções, nomeadamente, infeções invasivas como bacteriemia e pneumonia (Wong *et al.* 2002; Davis *et al.* 2005).

Os doentes hospitalizados podem apresentar, mesmo que com incidência baixa, infeções do trato urinário por este agente, principalmente doentes que possuam cateteres urinários. Outras manifestações clínicas, bastante mais raras, que possuem na sua génese *Acinetobacter baumannii* são endocardite, particularmente quando presentes próteses valvulares, sinusite, peritonite e infeções oculares como a endoftalmite e a queratite (Kanafani & Kanj 2008; Peleg *et al.* 2008).

5. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos

As infecções apresentam-se como uma das principais precursoras de doença. Após o aparecimento e disseminação do uso de antibióticos, a sua ocorrência diminuiu drasticamente, tendendo mesmo a desaparecer. No entanto, os microrganismos têm vindo a desenvolver mecanismos de resistência, os quais têm contrariado os avanços alcançados no tratamento de infecções através da utilização de antibióticos (Goodman *et al.*, 2008; Katzung, 2007; Tenover, 2006).

Os antibióticos são definidos como agentes químicos, naturais ou sintéticos, que possuem capacidade de provocar a morte (bactericidas) ou inibir o crescimento (bacteriostáticos) de um microrganismo, sem o desenvolvimento de qualquer tipo de efeitos tóxicos para o ser humano (Goodman *et al.*, 2008; Pankey & Sabath, 2013; Sousa, 2006). Ao longo dos tempos foram identificados e descritos uma grande variedade de compostos, até se conhecerem os antibióticos disponíveis atualmente. Os agentes antibacterianos conhecidos e utilizados são classificados normalmente de acordo com o seu mecanismo de ação, distinguindo-se neste caso, cinco classes de antibióticos (Goodman *et al.*, 2008; Katzung, 2007; Tenover, 2006; Sousa, 2006; Madigan *et al.*, 2009):

- Inibidores da síntese da parede celular;
- Inibidores da síntese ou dano da membrana citoplasmática;
- Inibidores da síntese proteica nos ribossomas;
- Inibidores da síntese dos ácidos nucleicos;
- Inibidores dos metabolismos celulares.

A resistência bacteriana aos antibióticos trata-se de um mecanismo natural, que se desenvolve devido à capacidade de estes se adaptarem às alterações do meio onde habitam (Santos, 2004). Este mecanismo traduz-se na capacidade das bactérias em resistir à ação de determinado agente antibacteriano (Pina *et al.*, 2010a; Joly-Guillou & Regnier, 2005). Esta resistência aos antibióticos pode ocorrer naturalmente, devido à existência de espécies que são na sua génese resistentes a determinados agentes, a designada resistência intrínseca (Pina *et al.*, 2010a; Joly-Guillou & Regnier, 2005). Porém, um outro tipo de resistência merece maior preocupação, e verifica-se quando determinada bactéria não apresenta um perfil de resistência a determinado antibiótico e

desenvolve essa resistência, é a resistência adquirida (Pina *et al.*, 2010a; Joly-Guillou & Regnier, 2005). No fundo, a resistência bacteriana aos antibióticos é representativa do processo de evolução contínua característico das diversas espécies, e que se manifesta através da capacidade destes sofrerem mutações ou troca de material genético entre as diversas espécies bacterianas (Pina *et al.*, 2010a; Joly-Guillou & Regnier, 2005). Existem quatro grandes mecanismos possíveis de resistência bacteriana: alteração do local de ação, mutações enzimáticas que alteram a estrutura química do antibiótico, bombas de efluxo e alteração da permeabilidade da membrana (Sousa, J.C., 2006).

Esta problemática é em muito influenciada pelo uso indiscriminado e excessivo de antibióticos, que se têm vindo a verificar a nível mundial nos últimos anos, em humanos, animais, culturas aquáticas e agricultura (Santos, 2004; Scheld, 1998). Segundo o estudo “*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*” realizado pelo ECDC, entre 2011 e 2012, 35% dos indivíduos em estudo estavam a tomar pelo menos um antibiótico (Figura 11). Em Portugal, os valores registados foram tendencialmente superiores, situando-se nos 45% (ECDC, 2013).

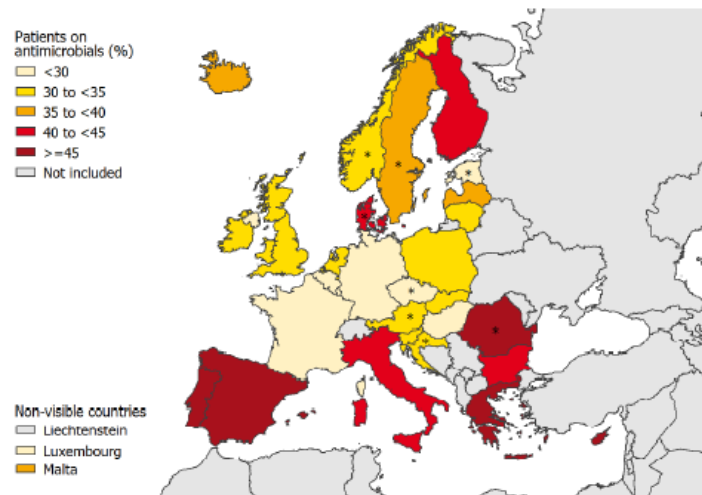


Figura 11- Prevalência de doentes a utilizar antibióticos na Europa (Adaptado de ECDC, 2013).

O uso abusivo destes agentes conduz assim, a um aumento da pressão seletiva, que conseqüentemente favorece o aparecimento, multiplicação e disseminação de estirpes bacterianas resistentes (Santos, 2004; Ducei *et al.*, 2002). Desta forma, devido ao aumento do número de resistências bacterianas registadas verifica-se uma maior

dificuldade no tratamento de infecções utilizando os antibióticos disponíveis na atualidade (Pina *et al.*, 2010a). Assim, esta situação pode conduzir à ocorrência de um maior número de hospitalizações ou mesmo mortes devido a situações que na sua gênese eram fáceis de tratar com a terapêutica existente (Pina *et al.*, 2010a).

Para além das consequências anteriormente referenciadas, o impacto e as consequências advindas do uso indiscriminado ou inadequado dos antibióticos, merece destaque a seleção de estirpes bacterianas resistentes, as implicações ecológicas e epidemiológicas, o risco de ocorrência de superinfecções e uma maior incidência de efeitos adversos (Santos, 2004).

Apesar de em muitos casos as complicações advindas de infecções provenientes de bactérias resistentes e multirresistentes não apresentarem elevada gravidade, estas dificultam em muito as opções terapêuticas a utilizar (Pina *et al.*, 2010a; Eggimann & Pittet, 2001; Dellinger *et al.*, 2004). Desta forma, conduzem a um aumento significativo da morbidade e mortalidade e dos custos associados às infecções (Pina *et al.*, 2010a). De acordo com o último relatório do ECDC e Agência Europeia do Medicamento (EMA) que abordou esta problemática, constatou-se que as infecções advindas de bactérias resistentes correspondem a custos adicionais de cerca de 1,5 biliões anuais (Pina *et al.*, 2010a).

O impacto da existência de estirpes bacterianas resistentes/multirresistentes e do uso abusivo de antibióticos a nível hospitalar é relevante, tornando-o num problema mundial e que tem merecido grande atenção e investigação por parte da comunidade científica (Santos, 2004).

Os hospitais, dadas as particularidades que lhes são associadas, apresentam-se como locais primordiais para a presença de bactérias que podem adquirir resistência aos agentes antibacterianos (Santos, 2004). Desta forma, a resistência bacteriana em meio hospitalar apresenta-se como uma ameaça para a saúde pública, para além de, comprometer a existência de um tratamento eficaz e seguro para os doentes (Pina *et al.*, 2010a; Eggimann & Pittet, 2001; Dellinger *et al.*, 2004; Santos, 2004).

Nos últimos anos, a taxa de incidência de IH associadas à presença de microrganismos resistentes tem aumentado a nível mundial. Diversos estudos sobre a temática, estimam que mais de 70% das bactérias que se encontram na gênese da grande maioria das IH

são resistentes a pelo menos um dos antibióticos utilizado como terapêutica padrão (Fischbach & Walsh, 2009).

Atualmente são vários os microrganismos com grande importância clínica nomeadamente, bactérias da flora comensal, que têm desenvolvido resistência a diversos antibióticos (Santos, 2004;Pina *et al.*, 2010a). Este facto torna o fenómeno mundial da resistência bacteriana, num fenómeno assustador e com carácter de emergência, especialmente ao nível das unidades hospitalares e em particular nas UCI (Santos, 2004;Pina *et al.*, 2010a).

Ao nível hospitalar, merecem destaque bactérias como *Staphylococcus aureus* Meticilina-Resistente (MRSA), *Enterococos* Vancomicina-Resistentes (VRE) e bactérias de Gram negativo produtoras de β -lactamases de espectro alargado (ESBL), para as quais cada vez mais se enfrenta a dificuldade de instituir uma terapêutica eficaz no seu controlo (Pina *et al.*, 2010a).

5.1.Mecanismos de resistência por bactérias de Gram positivo

Ao nível hospitalar e também comunitário, um dos principais microrganismos é *Staphylococcus aureus*. A maior parte das estirpes de *S. aureus* são sensíveis a grande número de antibióticos pelo que as infeções que as possuem na sua génese são na generalidade tratadas com elevada eficácia (Sousa, M.A., 2012). No entanto, *S. aureus* tem revelado uma grande capacidade para adquirir resistências aos agentes antimicrobianos, destacando-se *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA, do inglês Methicillin-Resistant *S. aureus*) (Sousa, J.C., 2006; Sousa, M.A., 2012).

A estirpe MRSA apresenta-se na atualidade como o microrganismo patogénico multirresistente mais frequentemente isolado nos hospitais em muitas partes do mundo, assim como em Portugal (Peres *et al.*, 2014). Dados mais recentes indicam Portugal um dos países Europeus com a maior proporção de MRSA, representando 60% dos isolamentos em hemoculturas e líquido cefalo-raquidiano de *S. aureus* em IH (ECDC, 2013)

A meticilina foi introduzida na prática clínica em 1960, e apresenta-se como a primeira penicilina semissintética resistente às β -lactamases (Bereket *et al.*, 2012; Sousa, M.A., 2012). Este antibiótico surgiu da necessidade de procurar alternativas terapêuticas que

permitissem combater o aparecimento de estirpes de *S. aureus* resistentes à penicilina (Sousa, M.A., 2012). Apesar do seu aparecimento permitir que o controlo sobre as infeções nosocomiais por *S. aureus* fosse recuperado, após dois anos da sua utilização, apareceram as primeiras estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina, as designadas MRSA (Sousa, M.A., 2012). O mecanismo de resistência implicado nestas estirpes torna-as não só resistentes à meticilina mas também simultaneamente resistente a todos os antibióticos betalactâmicos, excepto a ceftarolina e ceftiprole (cefalosporinas da 5^a geração) (Sousa, M.A., 2012).

Existem três mecanismos conhecidos para a resistência do *S. aureus* às penicilinas: a hiperprodução de β -lactamases, a modificação das proteínas de ligação à penicilina (PBPs) e a produção de uma proteína a *Penicillin-binding protein 2a* (PBP 2a), com baixa afinidade para os β -lactâmicos (Boucher *et al.*, 2010). No caso das estirpes MRSA estas possuem o gene *mecA*, que codifica a PBP2a. A produção da PBP2a confere resistência a todos os antibióticos β -lactâmicos, excepto às cefalosporinas de 5^a geração, uma vez que possui baixa afinidade para estes fármacos.

A estirpe MRSA sempre foi associada a IH, no entanto, mais recentemente estirpes com fenótipos distintos das existentes a nível hospitalar apareceram na comunidade, conduzindo a Klevens *et al.* (2007b) a classificar MRSA como associado a cuidados de saúde, distinguindo desta forma os que eram detetados a nível hospitalar e a nível comunitário, e adquirido na comunidade (Peres *et al.*, 2014; Klevens *et al.*, 2007b). Um estudo realizado em 2005, verificou a ocorrência nos EUA de cerca de 18 650 mortes e 94 360 infeções invasivas que possuíam na sua génese MRSA, levando a concluir-se que esta situação se apresenta como um grave problema de saúde pública, que apesar de nos seus primórdios estar correlacionado com os cuidados de saúde, deixou na atualidade de estar restrito aos hospitais ou outras instituições de saúde (Peres *et al.*, 2014). As estirpes presentes na comunidade são na sua generalidade mais agressivas que as hospitalares, e apesar de apresentarem resistência aos antibióticos betalactâmicos, mantêm sensibilidade a muitos outros antibióticos, situação que não é comum nas estirpes hospitalares (Rehm & Tice, 2010)

A nível hospitalar, a principal fonte de transmissão MRSA são os doentes infetados ou colonizados (Peres *et al.*, 2014). As causas apontadas para a rápida dispersão e capacidade de sobrevivência prendem-se com mudanças evolutivas dos microrganismos associadas a práticas de controlo de infeção ineficazes e à pressão seletiva induzida pelo

uso intensivo de antibióticos (Peres *et al.*, 2014). O risco de colonização/infeção por MRSA é influenciado por diversos fatores, nomeadamente, tempo de internamento, gravidade da doença de base, número de cirurgias, manipulações e exposição prévia a antibióticos (French, 2004). As IH por MRSA incluem a infeção da corrente sanguínea, pneumonia, celulite, osteomielite e endocardite (Klevens *et al.*, 2007b).

O aumento da incidência de estirpes de MRSA multirresistentes levou a um aumento da utilização de glicopéptidos, nomeadamente a vancomicina, antibiótico efetivo e de eleição no tratamento de infeções por MRSA (Sousa, M.A., 2012). O consumo elevado destes agentes fez com ocorresse o aparecimento de estirpes de *S. aureus* com Suscetibilidade reduzida à Vancomicina (VISA) e *S.aureus* Resistente à Vancomicina (VRSA) (Sousa, M.A., 2012). Segundo alguns autores, o mecanismo de resistência implícito nestas estipes prende-se com a atividade que os glicopéptidos exercem sobre a parede celular, mais precisamente a inibição da sua síntese nas estirpes de *S. aureus*, acreditando-se desta forma que na base do desenvolvimento de resistência à vancomicina esteja um espessamento da parede celular e, potencialmente, a transferência de material genético (Sousa, M.A., 2012).

A vancomicina surgiu como alternativa ao tratamento de infeções onde existiam estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina, no entanto com o aparecimento de estirpes VRSA, o tratamento recorrendo a vancomicina tem vindo a ser posto em causa levando à necessidade de adopção de novas terapêuticas (Weigelt *et al.*, 2004). No entanto, apesar da vancomicina se tratar da primeira linha de terapêutica para o tratamento de infeções por MRSA, quando se verificam concentrações inibitórias mínimas iguais ou superiores 2 µg/mL, as opções terapêuticas passam pela utilização de outros agentes antimicrobianos (Campbell *et al.*, 2012).

O agente antimicrobiano descrito como ideal para o tratamento de infeções que possuem na sua génese estirpes de MRSA deverá possuir uma série de características, nomeadamente, alto poder bactericida; uma capacidade de penetração tecidual elevada; perfil farmacocinético e farmacodinâmico que permitam estabelecer uma dose ideal; potencial de desenvolvimento de resistências baixo; toxicidade baixa e eficácia clínica e microbiológica comprovada (Nguyen & Graber 2010). Uma vez que não existe disponível nenhum agente que possui todas estas características em simultâneo, o que se defende atualmente é a utilização em simultâneo de vários agentes antimicrobianos com

o objetivo de ultrapassar falhas associadas aos antibióticos quando utilizados de forma isolada (Nguyen & Graber 2010). Neste sentido, a utilização destas combinações permite um aumento da clearance bacteriana, diminuição do número de resistências e um direcionamento mais adequado do antibiótico ao local da infecção (Nguyen & Graber 2010).

As estirpes VRSA têm demonstrando ser sensíveis a uma série de outros agentes, tais como cloranfenicol, minociclina, cotrimoxazol e quinupristina-dalfopristina (Pace & Yang 2006). No entanto, uma vez que estes agentes apresentam efeito bacteriostático, não são indicados como terapêutica de primeira linha para o tratamento deste tipo de infecções (Pace & Yang 2006).

Dadas as situações anteriores, têm vindo a ser desenvolvidos, ao longo dos anos, novos agentes antimicrobianos, de forma a ultrapassar estas condicionantes destacando-se de entre estes: linezolid, tigeciclina, daptomicina, novos glicopéptidos (dalbavancina, oritavancina e telavancina), cefalosporinas de 5ª geração e iclaprim (Micek 2007). No entanto, dado que já existem descritas algumas resistências de *S. aureus* a estas novas classes de fármacos, têm surgido novas alternativas terapêuticas (Mendes, 2010; Pantosti *et al.*, 2007; Sousa & Lencastre, 2004). De entre estas novas terapêuticas merecem destaque as terapias com lisinas, tubos peptídicos formadores de poros (PAMs) e bacteriocinas, para as quais já existem estudos sobre a sua eficácia em infecções provocadas por MRSA (Fischetti, 2008; Daniel *et al.*, 2010; Laverly *et al.*, 2011; Seo *et al.*, 2012; Yount & Yeaman, 2012; Sang & Blecha, 2008; Nishie *et al.*, 2012).

Paralelamente às estirpes MRSA, ao nível das bactérias de Gram positivo é de salientar também as resistências que podem e são também em grande grau adquiridas pelo género *Enterococcus* e em particular por *Enterococcus faecalis* (Ishikawa *et al.*, 2011; Lester *et al.*, 2006). Atualmente verifica-se um grande número de resistências de estirpes de *Enterococcus spp.* o que conduz a um aumento em larga escala do risco de infecção por esta estirpe bacteriana e a sua disseminação. Esta situação deve-se ao elevado número de resistências intrínsecas aliadas à facilidade de aquisição de novos genes e à elevada prevalência de *E. faecalis* em IH (Ishikawa *et al.*, 2011; Lester *et al.*, 2006).

O género *Enterococcus spp.* apresenta resistência intrínseca a vários antimicrobianos e também progressiva resistência adquirida a antimicrobianos comumente utilizados para tratar infeções enterocócicas (Ishikawa *et al.*, 2011). Um dos principais agentes microbianos para o qual o género *Enterococcus spp.* desenvolveu resistência é a vancomicina, designando-se estas espécies de *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (VRE). Este patógeno apresenta-se como um dos principais microrganismos causadores de IH, estando em largo número presente em ITU, ILC e bacteriemias, como já referido anteriormente (DahléDern *et al.*, 2012). A resistência à vancomicina ocorre devido à produção de precursores de peptidoglicano na parede celular que se ligam fracamente à vancomicina, impossibilitando assim a sua ação no bloqueio da síntese da parede celular (Pearman, 2006; Furtado *et al.*, 2005; Sousa, 2006).

A maioria dos *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina apresentam o gene *vanA* (Cordeiro *et al.*, 2004; Top *et al.*, 2008). Este é frequentemente adquirido através do transposão Tn1546, o qual é parte integrante de um plasmídeo conjugativo, permitindo desta forma a rápida transferência entre *Enterococcus* (Cordeiro *et al.*, 2004; Top *et al.*, 2008). Neste sentido, o VRE apresenta-se como consequência da transferência do gene *vanA* (Cordeiro *et al.*, 2004; Top *et al.*, 2008). Esta situação apresenta várias consequências, nomeadamente a disseminação da resistência à vancomicina não só entre *Enterococcus*, mas também entre outras bactérias.

5.2. Mecanismos de resistência por bactérias de Gram negativo

A resistência a antimicrobianos entre bacilos de Gram negativo representa um importante problema ao nível das IH. Entre as bactérias de Gram negativo, a produção de beta-lactamases é a principal forma de resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos, no entanto outros mecanismos de resistência encontram-se associados a este grupo de bactérias (Figura 12) (Fernandes *et al.*, 2013).

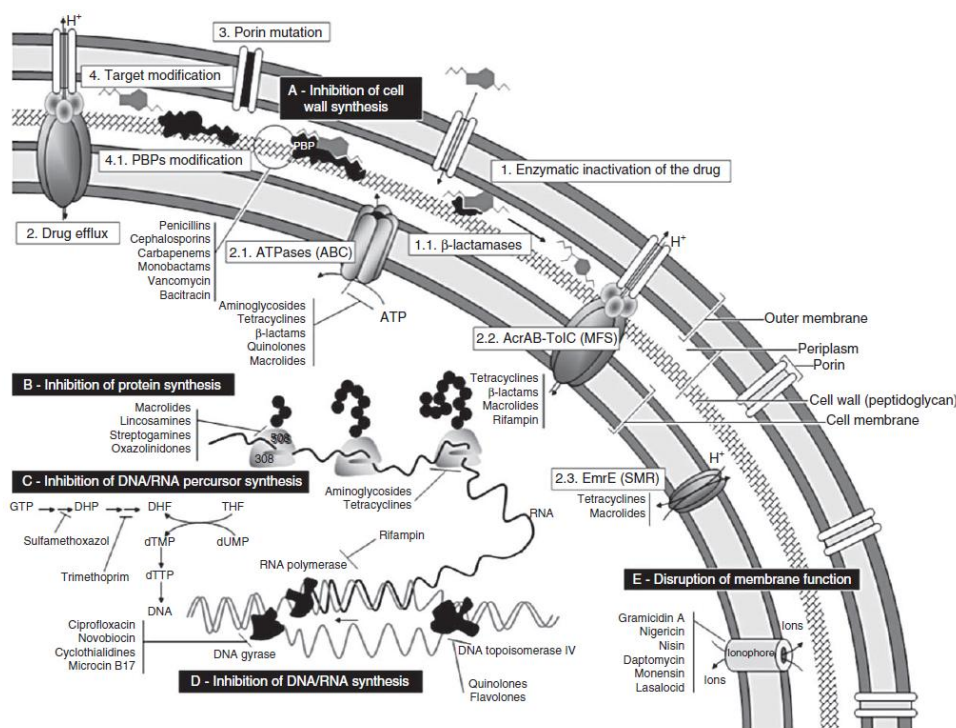


Figura 12 - Mecanismos de ação antimicrobiana e de resistência em microrganismos de Gram negativo. As caixas pretas representam mecanismos de ação dos agentes antimicrobianos e as caixas brancas representam mecanismos de resistência (Adaptado de Fernandes *et al.*, 2013).

Como referenciado um dos mecanismos mais importantes de resistência nas bactérias de Gram negativo é a produção de β -lactamases, que são enzimas capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico das penicilinas (Figura 13), cefalosporinas e outros antimicrobianos relacionados, conduzindo à inativação destes (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). Entre as β -lactamases destaca-se a produção de β -lactamases de espectro alargado (Extended Spectrum Betalactamase = ESBL) principalmente em algumas espécies de bactérias de Gram negativo e as carbapenemases (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). O grau de resistência depende da quantidade de enzima produzida, da capacidade da mesma para hidrolisar os antimicrobianos e da velocidade com que os betalactâmicos penetram na membrana externa da bactéria (permeabilidade da membrana) (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011).

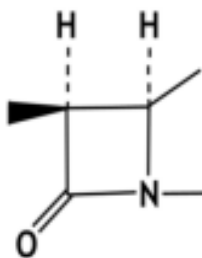


Figura 13 – Estrutura química do anel β -lactâmico (Adaptado de Sousa, J.C., 2006).

No sentido de contrariar a ocorrência de resistências aos β -lactâmicos pela ação das β -lactamases, têm vindo a ser utilizadas associações entre agentes β -lactâmicos e inibidores das β -lactamases, bem como antibióticos de espectro mais amplo (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). No entanto, atualmente verifica-se também resistências á combinação entre estes agentes, situação que se deve em muito à produção de ESBL (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011).

As ESBL conferem resistência às cefalosporinas de 3^a geração, como a cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona, e também ao aztreonam, mas não às cefamicinas (cefotetina e cefotetan) e carbapenemos (meropenem, imipenem, ertapenem), sendo inibidas *in vitro* por inibidores das β -lactamases, tais como ácido clavulânico e tazobactam (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). Estas enzimas são codificadas por genes de plasmídeos mutantes, especialmente TEM-1 e SHV-1, e são transferidos para outros microrganismos por meio da conjugação (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011).

Em 1983, foram encontrados os primeiros isolados clínicos de organismos produtores de ESBL, mais precisamente isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e posteriormente isolados noutros bacilos de Gram negativo (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). Desde essa altura, têm vindo a ser detetadas e descritas em todo o mundo várias enzimas do tipo TEM e SHV possuidoras deste fenótipo de resistência (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011).

As ESBL ocorrem principalmente em espécies de *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*, mas também podem estar presentes em outros géneros da família *Enterobacteriaceae* (como

Citrobacter, *Proteus*, *Salmonella*) (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). Segundo dados do Eurosurveillance, referentes aos anos entre 2004 e 2006, verificava-se que entre 10 a 30% de todas as *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* eram produtoras de ESBL em determinados países europeus, valores que sobem para 44%, principalmente para a *Klebsiella pneumoniae*, em países como os EUA, Canadá e América Latina (Dias *et al.*, 2011).

Klebsiella pneumoniae é a espécie em que com maior frequência se têm detetado e descrito a produção de ESBL. Esta situação pode ser explicada pelo facto das bactérias deste género se apresentarem como bons vetores para plasmídeos ou por permitirem a evolução de genes que codificam ESBL mais rapidamente que outras *Enterobacteriaceae* (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). A nível hospitalar, verifica-se que entre 2 a 5% das IH, principalmente infeções respiratórias e urinárias, se encontram correlacionadas com esta espécie (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009; Dias *et al.*, 2011). Esta bactéria apresenta uma resistência intrínseca à ampicilina, devido à presença da β -lactamase SHV-1, pode produzir enzimas plasmídicas como AmpC, metalo- β -lactamases (MBL) e carbapenemases (KPC), além de poder expressar resistência devido à perda de porinas (Júnior *et al.*, 2004; Augusti *et al.*, 2007; Scarpate & Cossatis, 2009).

As estirpes bacterianas produtoras de ESBL apresentam-se com um grave e importante problema nos hospitais, dificultando de forma significativa o tratamento de infeções e outras doenças causadas por estas. A correta e prematura identificação da produção de ESBL utilizando métodos adequados (método da fita E-teste, método da dupla difusão em ágar ou método de aproximação de disco, método da adição de ácido clavulânico ao disco de ceftazidima e métodos automatizados), podem contribuir para minimizar esta situação, dado que permitem orientar melhor o médico, e conseqüentemente reduzir custos e a morbilidade e mortalidade dos pacientes hospitalizados (Júnior *et al.*, 2004).

No que respeita às carbapenemases, outra espécie de β -lactamases, ocorrem com grande frequência ao nível das Enterobactérias, principalmente nos géneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Proteus* e *Morganella* (Seibert *et al.*, 2014). Ao nível das enterobactérias, as carbapenemases mais prevalentes são codificadas por genes dos grupos *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaNdm* e *blaOxa*, e

destaca-se entre estas a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), que se tem assumido como um mecanismo de resistência emergente (Seibert *et al.*, 2014).

KPC é uma β -lactamase que confere resistência a todos os agentes betalactâmicos, tais como cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e, também carbapenemos (Seibert *et al.*, 2014). Esta última classe de antimicrobianos apresenta-se como de amplo espectro e de uso frequente ao nível do tratamento de infeções provocadas por bactérias que apresentam multirresistência (Seibert *et al.*, 2014). Devido a esta situação, o tratamento de infeções que possuem na sua génese microrganismos produtores de KPC, apresentam escassas opções terapêuticas (Seibert *et al.*, 2014). Esta particularidade associada ao facto da KPC possuir um alto potencial para disseminar, essencialmente devido à sua localização plasmídica, situação que facilita a transferência do gene entre espécies, tem surgido como motivo de elevada preocupação em hospitais e outras instituições de saúde em todo o mundo (Seibert *et al.*, 2014).

Como constatado anteriormente, a *K. pneumoniae* e *E. coli* são bactérias de Gram negativo de especial relevância ao nível da resistência bacteriana aos antibióticos, para além de representarem duas estirpes de elevada relevância ao nível das IH. As bactérias de Gram negativo não fermentadoras da glucose, mais precisamente *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, são de extrema relevância ao nível das IH, possuindo também um potencial elevado para adquirirem resistências aos antibióticos.

No que respeita a *Acinetobacter baumannii*, esta espécie apresenta resistência a uma série de agentes antimicrobianos, nomeadamente β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, tetraciclinas e outros antibióticos (tigeciclina, ao trimetropim-sulfametoxazol e às polimixinas), a qual se desenvolve através de vários mecanismos (Perez *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008). Os mecanismos de resistência que se destacam nesta espécie são a produção de enzimas hidrolisadoras e modificadoras de antibióticos, nomeadamente de β -lactamases, a alteração dos locais alvos, alterações nas OMPs e a presença de bombas de efluxo (Perez *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008).

Por vezes esta espécie bacteriana pode tornar-se um agente resistente a todos os antimicrobianos existentes comercialmente, ou seja multiresistente (Perez *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008). O termo “multiresistente” utiliza-se no caso de

Acinetobacter baumannii quando este apresenta resistência a pelo menos três classes de antibióticos úteis para o tratamento de infecções que possuem na gênese este microrganismo (ex. quinolonas, cefalosporinas e carbapenemos) (Perez *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008).

P. aeruginosa é de extrema importância ao nível hospitalar, uma vez que as infecções que causa, possuem uma forte associação a multirresistência (Ferreira & Lala, 2010). A maioria de isolados clínicos resistentes está associada às UCI, situação que pode ser justificada pelo uso mais elevado de antimicrobianos nesta unidade e possivelmente também devido à transmissão de estirpes multirresistentes entre os doentes (Ferreira & Lala, 2010).

Os mecanismos envolvidos na resistência intrínseca de *P. aeruginosa* são variados, destacando-se (Ferreira & Lala, 2010; Livermore, 2002; Lister *et al.*, 2009; Lambert, 2002):

- A produção de β -lactamases do tipo AmpC, as quais são codificadas por genes cromossômicos ou plasmídicos, e são responsáveis pela resistência aos β -lactâmicos, nomeadamente a cefalotina e ampicilina;
- Os sistemas de efluxo, que removem principalmente fluoroquinolonas e macrolídeos, além de corantes e detergentes.
- A baixa permeabilidade da membrana externa;
- A ausência de porinas de alta permeabilidade, o que conduz a uma diminuição da sensibilidade de vários antimicrobianos, como por exemplo os carbapenemos;
- A produção de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos.

Apesar da maioria das estirpes de *P. aeruginosa* adquirirem resistência aos antibióticos pelos mecanismos anteriores, alguns antibióticos, tais como algumas penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, monobactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, além das polimixinas, ultrapassam os mecanismos anteriores e podem desta forma ser ativos contra esta estirpe bacteriana (Ferreira & Lala, 2010). Contudo processos de mutação ou aquisição de novos genes (recombinação génica) podem levar à resistência a este tipo de antimicrobianos (Ferreira & Lala, 2010).

Ao nível do processo de resistência mediada por mutações, a resistência de *P. aeruginosa* às quinolonas é um exemplo relevante (Ferreira & Lala, 2010). Neste caso, através de mutações sequenciais nos genes *gyrA* e *parC*, ocorrem alterações ao nível das topoisomerasas, local de atuação das quinolonas, podendo desta forma conduzir a resistências tanto às fluoroquinolonas, como às metoxiquinolonas (Ferreira & Lala, 2010; Livermore, 2002). Esta situação conduz a uma dificuldade elevada ao nível da terapêutica utilizando esta classe de antibacterianos (Ferreira & Lala, 2010; Livermore).

Por outro lado, ao nível dos processos de resistência por recombinação génica, *P. aeruginosa* com resistência aos carbapenemos é de extrema relevância (Ferreira & Lala, 2010; Livermore, 2002). Esta resistência conduz na grande maioria das vezes á produção de enzimas do tipo metalo- β -lactamases, as quais são codificadas por elementos móveis, e que possibilitam desta forma, a transferência para outras espécies bacterianas (Ferreira & Lala, 2010). Este tipo de resistência é muito relevante, uma vez que os carbapenemos são fármacos de eleição no tratamento das infeções que possuem na sua génese esta espécie bacteriana, e cada vez mais têm sido detetadas em várias partes do mundo, tornando-se premente o seu controlo (Ferreira & Lala, 2010).

6.Prevenção de infeções hospitalares

As infeções associadas a tratamentos, quer hospitalares ou outros, possuem uma série de efeitos que não afetam somente os indivíduos que as desenvolvem, mas sim todos os indivíduos que os rodeiam e contactam com eles (Campos & Al, 2006; Wilson, 2003). Atualmente sabe-se que algumas das IH que ocorrem são inevitáveis, porém sabe-se que uma grande parte destas pode ser prevenidas. Alguns estudos realizados pelo ECDC apontam para que cerca de um terço das infeções possam ser evitáveis (Ribeiro, 2011).

A prevenção de IH é um fator preponderante nos dias atuais por diversos motivos. Um dos motivos identificados prende-se com a qualidade e segurança dos serviços hospitalares prestados numa instituição, uma vez que um dos indicadores utilizados é a taxa de infeções nosocomiais identificadas (Campos & Al, 2006; Wilson, 2003).

Para além do facto anterior, a prevenção de IH tem-se revelado uma necessidade cada vez maior, devido à prevalência cada vez maior destas e não restrita a instituições hospitalares(Albuquerque, 2008). Esta última situação deve-se muito á elevada rotatividade de doentes fora das instituições entre as diversas vias possíveis de propagação (Albuquerque, 2008). A prevenção de IH é ainda mais relevante pelo facto de uma grande parte possuir na sua génese estirpes bacterianas multirresistentes(Albuquerque, 2008)

Dadas as circunstâncias anteriores, a implementação de medidas de controlo de infeção assumem grande importância, dado que, se os doentes, os equipamentos, bem como os fluídos orgânicos forem tratados de forma segura e eficaz, é um passo essencial na prevenção da aquisição de IH por doentes e profissionais (Campos & Al, 2006; Wilson, 2003).

Os programas de controlo de infeção hospitalar devem, de forma a possuírem uma elevada eficácia, ser abrangentes e incluir atividades de vigilância, de prevenção e de formação contínua das classes profissionais envolvidas (Ducel *et al.*, 2002). Segundo Ducel *et al.* (2002), este tipo de programa deve ser integrado e monitorizado, e que possa incluir os seguintes pontos:

- *“Limitar a transmissão de microrganismos entre doentes durante os cuidados diretos que lhes são administrados, através da lavagem das mãos e da utilização*

de luvas, da prática asséptica adequada, de estratégias de isolamento, de práticas de esterilização e desinfecção e tratamento de roupas;

- *Controlar os riscos ambientais de infeção;*
- *Proteger os doentes pela utilização de profilaxia antibiótica, nutrição e vacinação;*
- *Limitar o risco de infeção endógena minimizando os procedimentos invasivos e promovendo a utilização correta de antibióticos;*
- *Fazer a vigilância epidemiológica das infeções, identificando e controlando surtos;*
- *Prevenir infeções nos profissionais;*
- *Intensificar as boas práticas de cuidados aos doentes e a formação contínua dos profissionais”*

Neste sentido, o controlo das IH apresenta-se como uma responsabilidade de todos os indivíduos e serviços das diversas instituições hospitalares e de outras que prestam cuidados de saúde (Ducel *et al.*, 2002; Vasconcelos *et al.*, 2011). Todos os intervenientes devem, obrigatoriamente, trabalhar em cooperação, para que, a redução do risco de desenvolvimento de IH em doentes e profissionais seja o mais eficaz possível (Ducel *et al.*, 2002; Vasconcelos *et al.*, 2011).

Por fim, é importante salientar que, para além, dos programas de controlo de infeção, a implementação de programas de vigilância epidemiológica é crucial, uma vez que segundo diversos autores, podem evitar até 33% das IH registadas (Palacios, 2008). Estes programas permitem estabelecer taxas endémicas, através da monitorização contínua dos casos hospitalares, contribuindo para que se possa estabelecer uma relação de causalidade entre surtos e casos isolados (Palacios, 2008).

6.1. Estratificação do risco de ocorrência de infeções hospitalares

A aquisição de IH depende de inúmeros fatores associados ao próprio doente, já mencionados anteriormente. Desta forma, verifica-se que os cuidados que determinado grupo deve ser alvo, diferem de acordo com o risco de aquisição de IH que cada um apresenta (Ducel *et al.*, 2002). Neste sentido, a avaliação do risco que cada indivíduo possui torna-se útil para categorizar e implementar as medidas de controlo de infeção adequadas (Ducel *et al.*, 2002).

Na Tabela VI podemos observar a estratificação do risco de IH diferencial para os diferentes grupos de indivíduos e intervenções (Ducel *et al.*, 2002).

Tabela VI - Risco de infecção nosocomial diferencial por indivíduo e intervenção (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002).

Risco de Infecção (Nível)	Tipo de Indivíduo	Tipo de Intervenção
I – Mínimo	Não imunocomprometidos Doença subjacente não significativa	Não-invasivo Nenhuma exposição a fluídos biológicos
II – Médio	Indivíduos infetados ou doentes com alguns fatores de risco (idade, neoplasia)	A exposição a fluídos biológicos ou procedimento não-cirúrgico invasivo (por exemplo, cateter venoso periférico, introdução de cateter urinário)
III- Elevado	Indivíduos gravemente imunocomprometidos; politraumatismo, ou queimaduras graves, transplantes de órgãos	Cirurgia Procedimentos invasivos de alto risco (por exemplo, cateter venoso central, intubação traqueal)

6.2.Principais medidas de prevenção de infecções hospitalares

A prevenção e o controlo da aquisição e transmissão de IH devem basear-se num conjunto de boas práticas e monitorização das mesmas, tendo em conta todos os pontos fundamentais da cadeia de infeção (Dias, 2010).

O risco de infeção está presente em todos os momentos da prestação de cuidados de saúde, pelo que é fundamental que, em todos os momentos, existam ações que visem simultaneamente a prevenção e o controlo da transmissão cruzada de microrganismos (Figura14) (Dias, 2010;Pina *et al.*, 2010a). Ao conjunto de ações e recomendações anteriores dá-se o nome de Precauções Básicas e Isolamento, e constituem a primeira “barreira de segurança” nos diversos cuidados de saúde (Dias, 2010;Pina *et al.*, 2010a). Estas contribuem para o controlo e prevenção da transmissão cruzada de IH, bem como para uma melhoria contínua da qualidade e da segurança dos cuidados de saúde prestados aos doentes (Pina *et al.*, 2010a).

Infeções Hospitalares Bacterianas no Século XXI

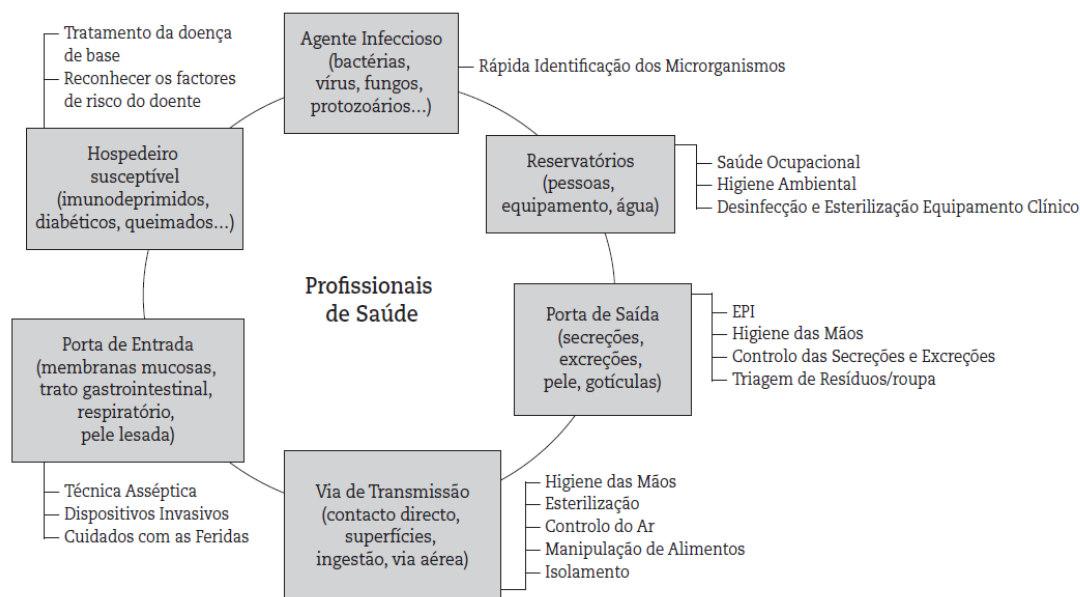


Figura 14 – Cadeia de infecção e respetivas precauções básicas e de isolamento associadas a cada um dos pontos da cadeia (Adaptado de Pina *et al.*, 2010a).

As precauções básicas apresentam-se como um conjunto de medidas que devem ser implementadas e cumpridas, por todos os profissionais envolvidos na prestação de cuidados de saúde (Pina *et al.*, 2010a). Estas medidas aplicam-se a sangue e fluídos orgânicos, secreções e excreções (exceto suor) e soluções de continuidade da pele e mucosas (Pina *et al.*, 2010a). As recomendações incluídas nestas precauções são as seguintes (Dias, 2010;Pina *et al.*, 2010a):

- Higiene das mãos;
- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI);
- Desinfecção e esterilização dos dispositivos médicos;
- Boas práticas nos procedimentos invasivos, como utilização de técnica asséptica;
- Controlo do ambiente hospitalar;
- Correta utilização e rejeição de objetos cortopunzantes e resíduos hospitalares;
- Higiene respiratória e etiqueta da tosse;
- Colocação correta de doentes conforme a patologia em causa;
- Uso racional de antimicrobianos;
- Práticas seguras para administração de injetáveis;
- Plano de vacinação.

Apesar de todas as recomendações anteriores serem de elevada relevância, algumas delas merecem destaque maior, dada a grande influência que têm no aparecimento de IH. Desta forma, destacam-se, assim, a higienização das mãos, o uso apropriado de equipamento de proteção individual, a desinfecção e esterilização dos dispositivos médicos, o controlo do ambiente hospitalar e o uso racional de antimicrobianos.

i. Higienização das mãos

A higienização das mãos assume-se como um procedimento extremamente importante no controlo da transmissão das IH (Pina *et al.*, 2010a; Ducel *et al.*, 2002). Esta prática assume-se como uma ação simples, acessível, rápida e como uma das principais medidas para a redução da IH a nível mundial, contribuindo desta forma para redução da morbidade e mortalidade dos doentes (Pina *et al.*, 2010a; Ducel *et al.*, 2002; Carneiro *et al.*, 2011).

Apesar de se tratar de uma medida simples, a adesão a esta prática está longe de ser considerada ótima nos hospitais e nos restantes locais de prestação de cuidados de saúde (Tabela VII) (Goris, 2011; Ileganzi *et al.*, 2007). Esta situação é evidente, uma vez que, estudos constataram que médicos e enfermeiros tendem em média a lavar as mãos menos de metade das vezes recomendadas, sendo que o valor tende a atingir valores mais baixos, cerca de 10%, quando os profissionais se encontram com maior restrição de tempo e/ou carga de trabalho (Pina *et al.*, 2010a, Ducel *et al.*, 2002). Dadas estas circunstâncias, esta prática requer medidas padronizadas, investigação e monitorização regular para que se consigam os resultados pretendidos (Erasmus *et al.*, 2010)

Tabela VII - Adesão dos médicos à higienização das mãos, por especialidade, nos hospitais da universidade de Genève (Adaptado de Goris, 2011).

Especialidade Médica	Nº de Médicos	Adesão à lavagem das mãos (% das observações)
Medicina Interna	32	87,3
Cirurgia	25	36,4
Unidade de Cuidados Intensivos	22	62,6
Pediatria	21	82,6
Geriatría	10	71,2
Anestesiologia	15	23,3
Medicina de Emergência	16	50,0
Outras	22	57,2

Dada a grande relevância desta prática, a OMS propôs um modelo conceptual para a higienização das mãos dos profissionais de saúde, designada por “Cinco Momentos” (Figura 15), o qual apresenta indicações ou tempos no qual é obrigatória a higiene das mãos na prática clínica. Os “cinco momentos” para a higiene das mãos definidos pela OMS, na prática clínica são os seguintes:

1. Antes do contacto com o doente;
2. Antes de procedimentos limpos/assépticos;
3. Após risco de exposição a fluidos orgânicos;
4. Após contacto com o doente;
5. Após contacto com o ambiente envolvente do doente.



Figura 15 – Modelo concetual da OMS para a higienização das mãos (Adaptado de Metha *et al.*, 2014 e WHO, 2009).

Como referenciado anteriormente existe uma baixa adesão dos profissionais de saúde aos protocolos de higiene das mãos, situação que tem sido comprovada por vários estudos. Porém, recentemente, tem-se verificado avanços em ciência de comportamento e da investigação acerca do cumprimento da higiene das mãos, os quais têm permitido compreender melhor os obstáculos existentes para o aumento da conformidade com as práticas de higiene das mãos, dentro das instituições de saúde (Carneiro *et al.*, 2011).

A realização de auditorias aos programas de higienização das mãos é um facto relevante, e têm como principal objetivo determinar as taxas de adesão a esta prática, as quais permitem criar indicadores de qualidade e avaliar a qualidade das instituições de saúde (Pina *et al.*, 2010a). Para além do facto anterior, constituem um alerta para os profissionais de saúde para a relevância desta prática (Pina *et al.*, 2010a).

Ao nível nacional, em 2008, Portugal aderiu ao programa da OMS “*Clean care is safer care*”, o qual possui como objetivo incentivar a higienização das mãos de todos os profissionais em todos os hospitais mundiais e nacionais (Ribeiro, 2011). A avaliação do sucesso deste programa tem como indicadores o aumento da adesão dos profissionais de saúde a esta prática e a diminuição da prevalência de IH (Ribeiro, 2011). No primeiro ano de implementação deste programa em Portugal, registou-se uma diminuição de 4% na taxa de prevalência de IH provocadas por MRSA (Ribeiro, 2011). Este é um dos microrganismos que tem merecido grande atenção, dadas as taxas de prevalência elevadas a nível europeu e nacional, e os custos atribuíveis às infeções por MRSA que são bastante elevados (Ribeiro, 2011).

ii. Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI)

“*Entende-se por equipamento de proteção individual (EPI) todo o equipamento, bem como qualquer complemento ou acessório, destinado a ser utilizado pelo trabalhador para se proteger dos riscos, para a sua segurança e para a sua saúde*” (Decreto-Lei nº 348/93, de 1 de Outubro, art. 3º).

O uso apropriado de EPI é uma das precauções básicas no controlo das infeções hospitalares, e que tem assumido algum relevo nos últimos tempos dada a necessidade de garantir a segurança não só dos profissionais de saúde, mas também dos doentes (Pina *et al.*, 2010a; Pina, 2007). Assim, o uso de EPI apresenta-se como uma das precauções base na redução do risco de transmissão de microrganismos através de fontes de infeção, conhecidas ou não, devendo para tal adotar-se aquando da assistência a todo e qualquer doente e/ou na manipulação de objetos contaminados ou sob suspeita de contaminação (Pina *et al.*, 2010a; Martins, 2001). Ao nível dos EPI incluem-se nestes, as luvas, máscaras, batas, aventais, óculos, viseiras, entre outros (Pina *et al.*, 2010a; Martins, 2001).

A utilização ou não de EPI, bem como a escolha mais adequada dos equipamentos a utilizar nas diversas situações cabe ao profissional de saúde (Pina *et al.*, 2010a). O profissional de saúde é assim o responsável por selecionar as barreiras protetoras mais apropriadas à função que o mesmo vai executar, devendo esta escolha ser baseada na avaliação do risco de ocorrência de transmissão cruzada de microrganismos, do risco de contaminação do fardamento, pele ou mucosas, nomeadamente por sangue, líquidos orgânicos, secreções e excreções do doente (Pratt *et al.*, 2001).

Para um controlo eficaz na transmissão cruzada de infeção é necessário adotar alguns procedimentos, nomeadamente:

- Adequar as barreiras protetoras aos procedimentos;
- Cumprir as regras de colocação e remoção das mesmas;
- Formar e treinar profissionais e educar os doentes e visitas para a seleção das barreiras.

Apesar da utilização de EPI se apresentar eficaz na redução do risco de transmissão cruzada, este não é eliminado pelo uso desta prática (Pina, 2007). Para além desta situação, é importante salientar que a utilização de EPI só é eficaz se estes forem usados de forma correta e em todas as situações, porém, não substitui qualquer outra recomendação incluída nas Precauções Básicas (Pina, 2007; Wilson, 2003). Para que esta recomendação contribua de forma significativa para a prevenção e controlo das IH esta medida deve ser usada em complementaridade com as restantes recomendações, nomeadamente com a higiene das mãos, o controlo do ambiente hospitalar e outras práticas (Pina, 2007).

iii. Desinfeção e esterilização dos dispositivos médicos

Para que ocorra uma redução do risco de transmissão cruzada de infeções, que têm na sua génese equipamento/dispositivos médicos, devem ser implementados métodos adequados de limpeza, desinfeção e esterilização dos mesmos (Ducel *et al.*, 2002). Os métodos utilizados para limpeza, desinfeção e esterilização do equipamento devem ser adequados ao nível de contaminação e assepsia exigidos, para além disso, devem ser estabelecidas a frequência da limpeza e os produtos para realizar a mesma para cada material (Ducel *et al.*, 2002).

O processo de desinfeção do equipamento clínico possibilita a destruição dos microrganismos, contribuindo desta forma para o controlo e prevenção da transmissão (Ducel *et al.*, 2002). Para que seja conseguida uma destruição completa dos microrganismos, os procedimentos de desinfeção devem seguir alguns critérios, nomeadamente, ter efeito detergente e atuar independentemente do número de bactérias presentes, do grau de dureza da água ou da presença de sabão e proteínas (AORN, 1994; Rutala, 1996). Para além das características anteriores, os desinfetantes devem ser fáceis de usar, não voláteis, sem cheiro desagradável, possuir eficácia a curto prazo e não

serem nocivos, não só para os equipamentos, mas também para profissionais e doentes (Ducel *et al.*, 2002). De acordo com os produtos ou processos utilizados podemos ter vários níveis de desinfeção (Tabela VIII) (Ducel *et al.*, 2002).

Tabela VIII – Níveis de desinfeção (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002).

Nível de desinfeção	Espectro de atividade do desinfetante	Compostos responsáveis pelo espectro de atividade	Fatores que afetam a eficácia do desinfetante
Elevada	<ul style="list-style-type: none"> •Esporicida •Micobactericida •Virucida •Bactericida 	<ul style="list-style-type: none"> •Ácido peracético •Dióxido de cloro •Formaldeído •Glutaraldeídos •Hipoclorito de sódio •Peróxido de hidrogénio estabilizado •Aldeído sucínico 	<ul style="list-style-type: none"> •Concentração •Tempo de contato •Temperatura •Presença de matéria orgânica •pH •Presença de iões de cálcio ou magnésio • Formulação do desinfetante
Intermédia	<ul style="list-style-type: none"> •Tuberculocida •Virucida •Fungicida •Bactericida 	<ul style="list-style-type: none"> •Derivados fenólicos •Álcool etílico e isopropílico 	
Baixa	<ul style="list-style-type: none"> •Bactericida 	<ul style="list-style-type: none"> •Amónios quaternários •Anfipróticos •Aminoácidos 	

Para além do processo de desinfeção, a esterilização é de extrema relevância. Desta forma, todos os dispositivos médicos que penetram locais do corpo que são por natureza estéreis bem como todos os fluidos parentéricos devem ser estéreis (Ducel *et al.*, 2002). Neste sentido, é necessário garantir o controlo de qualidade do processo de esterilização para que se possa garantir que o dispositivo se encontra em condições de ser utilizado de forma segura (Ducel *et al.*, 2002).

iv. Controlo do ambiente hospitalar

O ambiente hospitalar deve ser encarado como um ambiente seguro, ou seja um ambiente no qual o espaço e as pessoas, neste caso, doentes, visitas e profissionais, não corram o risco de desenvolver um IH ou qualquer outro tipo de riscos (Ducel *et al.*, 2002). Neste contexto, este conceito, refere-se a todas as práticas ou procedimentos que visam a eliminação, remoção ou destruição da contaminação existente no ambiente e

que podem atingir um hospedeiro suscetível (Ducel *et al.*, 2002). A limpeza do ambiente hospitalar é um procedimento que deve ser realizado de forma rotineira, para que, se possa garantir um ambiente hospitalar, limpo, isento de pó e sujidade (90% dos microrganismos estão presentes na sujidade visível) (Ducel *et al.*, 2002).

A relação causal entre o risco de desenvolvimento de IH e o controlo do ambiente não é linear, dependendo de inúmeras variáveis, nomeadamente (Ducel *et al.*, 2002):

- Tipo de procedimentos;
- Suscetibilidade do hospedeiro;
- Comportamento dos profissionais;
- Nível de limpeza/desinfecção/esterilização dos dispositivos médicos;
- Nível de higienização do ambiente.

Um papel preponderante no aparecimento de IH é atribuído à transmissão cruzada induzida pelas pessoas e pelas suas práticas. Porém, estabelece-se que a presença de um ambiente hospitalar limpo e seco permite uma redução dos riscos de aparecimento de infeções nos doentes e também nos profissionais de saúde. Esta situação pode ser justificada pelo facto da limpeza reduzir de forma significativa o número e tipo de microrganismos, bem como permite a ausência de humidade (Ducel *et al.*, 2002). Assim, para que se consiga este ambiente seguro é necessário estabelecer regras em relação aos circuitos de circulação de roupa, resíduos e alimentação, limpos e sujos (Ducel *et al.*, 2002).

v. Uso racional de antimicrobianos

A terapêutica antimicrobiana é na grande maioria dos casos utilizada com fins profiláticos, mais precisamente, na prevenção do desenvolvimento de infeções que têm na sua génese microrganismos específicos (Fiol *et al.*, 2010). A utilização de antibióticos com este fim permite maiores benefícios para o doente e uma melhor relação custo-benefício destes fármacos (Fiol *et al.*, 2010). No entanto, o uso inadequado tem sido um fator promotor no desenvolvimento de resistências bacterianas (Fiol *et al.*, 2010). O uso de antibióticos de espectro mais alargado do que o necessário e o aumento do período de administração são fatores importantes, uma vez que promovem a seleção de bactérias resistentes, expondo os doentes a um maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos (Fiol *et al.*, 2010).

Atualmente reconhece-se uma relação estreita entre o risco de IHe a prescrição e o uso abusivo e inadequado de fármacos antimicrobianos (Pina *et al.*, 2010a). Devido a esta situação, a cada dia surgem microrganismos resistentes aos referidos fármacos, tornando a resistência bacteriana um problema de saúde pública que acarreta custos e riscos de morbidade e mortalidade significativos (Pina *et al.*, 2010a). Desta forma, o uso racional de antimicrobianos assume-se como uma das preocupações mais evidentes ao nível da era moderna da medicina (Tunger *et al.*, 2009).

De forma a promover e instituir um uso racional de antibióticos ao nível das instituições de saúde, vários hospitais têm constituído comissões de antibioterapia, as quais têm como objetivo definir metas de racionalização e orientação para a prescrição de antibióticos (Tunger *et al.*, 2009). Assim, são estabelecidos três modos nos quais os antibióticos devem ser utilizados por razões terapêuticas: específico (tendo em conta a suscetibilidade microbiana do indivíduo), de maneira empírica ou para fins profiláticos (Tunger *et al.*, 2009).

A escolha do antimicrobiano inicialmente utilizado em regime empírico de forma adequada é um fator preponderante para a eficácia e o resultado final alcançado com o uso do mesmo (Pina *et al.*, 2010a). Uma falha neste procedimento é descrita por inúmeros autores como tendo um efeito significativo no aumento da mortalidade associada à falta de eficácia da terapêutica antimicrobiana, mesmo quando corrigida atempadamente (Kollef, 2000; Garnacho-Montero *et al.*, 2003). Esta situação assume elevada relevância em determinados indivíduos, nomeadamente, doentes jovens, com condição clinicamente grave, sujeitos a terapêutica antibacteriana prévia e com bacteriemia documentada (Pina *et al.*, 2010a).

O princípio base na escolha da terapêutica antimicrobiana é a prévia determinação do agente causal, bem como da sua sensibilidade aos antimicrobianos, uma vez que as infeções podem ter diversas etiologias e perfis de sensibilidade variáveis (Deresinsli, 2007; Kollef & Micek, 2005). Desta forma, o primeiro passo antes de se instituir uma terapêutica antimicrobiana é a realização de testes laboratoriais de determinação do agente causal, no sentido de se conseguir uma maior eficácia da terapêutica e diminuição do risco de desenvolvimento de resistência (Deresinsli, 2007; Kollef & Micek, 2005).

Para além do facto anterior, a prescrição de doses adequadas, em intervalos corretos e a otimização das condições de manutenção dos níveis/concentrações adequados no local de infeção são também de extrema relevância na eficácia dos antimicrobianos e na diminuição do risco de ocorrência de resistências (Pea & Viale, 2009; Dunbar *et al.*, 2003; Sandiumenge *et al.*, 2003)

A utilização indiscriminada ou desnecessária de antibióticos nas mais diversas situações, tais como profilaxia ou terapêutica, é uma situação que deve ser evitada ao máximo (Pina *et al.*, 2010a). No sentido de evitar esta situação podem ser implementadas inúmeras medidas, nomeadamente a distinção entre colonização e infeção, permitindo que seja instituída terapêutica antimicrobiana apenas no caso de infeção, bem como permitir a delimitação do tempo de duração da terapêutica antimicrobiana, quer com fins profiláticos quer terapêuticos (Fiol *et al.*, 2010; AJRCCM, 2005; Bochud *et al.*, 2004; Eggimann & Pittet., 2001).

O uso prolongado de antibióticos é um fator importante, destacando-se como um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento de infeções que possuem na sua génese microrganismos multirresistentes (Eggimann & Pittet., 2001). Desta forma, atualmente preconiza-se que sejam realizados ciclos curtos de terapêutica antimicrobiana, os quais não excedam 7-8dias, excetuando quando ocorre bacteriemia pela presença de material protésico de contacto vascular ou implicação de bactérias particularmente agressivas ou de difícil erradicação (Deresinsli, 2007; Eggimann & Pittet., 2001).

O uso de forma adequada e criteriosa dos agentes antimicrobianos assume-se assim como uma abordagem fundamental na prevenção e controlo de IH, estando incluída dentro das medidas de Prevenção Básicas (Pina *et al.*, 2010a).

6.3.Barreiras de proteção contra as infeções cruzadas

Para além das Precauções Básicas que devem ser instituídas nas diversas instituições de prestação de cuidados de saúde, a implementação de barreiras de proteção contra a infeção cruzada designado de isolamento, é um fator preponderante no controlo e prevenção de IH(Alves & Alves, 2003; Henriques & Almeida, 2005;Pina *et al.*, 2010a). O isolamento consiste no desenvolvimento e implementação de barreiras físicas que visem impedir/evitar a ocorrência de transmissão de agentes infecciosos entre doentes, de

doentes para profissionais de saúde, e de profissionais de saúde para os próprios doentes (Alves & Alves, 2003; Henriques & Almeida, 2005;Pina *et al.*, 2010a).

Na literatura são descritos dois tipos de isolamento, isolamento protetor e isolamento de contenção, que podem ser aplicados de forma isolada ou em simultâneo (Alves & Alves, 2003). O isolamento protetor visa a prevenção da ocorrência de infeções em doentes imunocomprometidos (devido a presença de doença ou utilização de terapêutica imunossupressora) (Alves & Alves, 2003). Por outro lado, o isolamento de contenção tem por objetivo a prevenção da transmissão de infeções entre doentes e entre doentes e profissionais de saúde (Alves & Alves, 2003).

O isolamento inclui um conjunto de medidas, as designadas Precauções Dependentes das Vias de Transmissão, as quais se apresentam como medidas complementares as Precauções Básicas(Pina *et al.*, 2010a). Estas medidas complementam as Precauções Básicas, e visam constituir uma orientação aos profissionais de saúde de forma a garantir uma prestação segura e eficaz dos cuidados de saúde tendo por base a cadeia epidemiológica da infeção (Pina *et al.*, 2010a).

6.4.Programas de vigilância epidemiológica

A criação de programas de vigilância epidemiológica (PVE) que permitam efetuar uma monitorização das taxas de infeção são um passo importante na identificação do problema, bem como na avaliação da eficácia das medidas de controlo de infeção implementadas em determinada instituição ou país (Ducel *et al.*, 2002). Assim, um PVE visa promover uma boa prática e identificar áreas de intervenção prioritárias a melhorar (Ducel *et al.*, 2002).

Os PVE apresentam-se desta forma como um método poderoso, na identificação ativa de incidentes e aprendizagem da sua prevenção (Pina *et al.*, 2010a). Estes programas permitem identificar o tipo de doentes que apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de IH, e desta forma, implementar-se precocemente protocolos para a sua identificação, tratamento adequado e medidas de contenção da transmissão cruzada (Pina *et al.*, 2010a). Para além destas informações, os PVE possibilitam a análise da tendência de aumento de determinado tipo de infeção ou mesmo microrganismo, associado a determinado tipo de serviço, doente ou procedimento (Pina *et al.*, 2010a).

A informação recolhida ao nível destes programas deve ser utilizada pelas instituições participantes para proceder a uma avaliação do desempenho individual, bem como implementar medidas que visem a melhoria, quando os resultados apontam para essa necessidade (Ducel *et al.*, 2002). A divulgação da informação recolhida aos diversos profissionais, aliada a divulgação e discussão dos resultados globais obtidos são fatores preponderantes (Ducel *et al.*, 2002).

Os resultados obtidos devem ser analisados de forma criteriosa, devendo alguns factos merecer especial atenção. Um desses casos é a avaliação da situação de cada doente, que deve ser realizada de forma a perceber-se se a infeção poderia ou não ser evitada através da adoção de medidas de prevenção adequadas (Pina *et al.*, 2010a). Desta forma, com esta análise deve conseguir-se detetar padrões e tendências, bem como selecionar aquelas situações em que se manifesta a necessidade de realização de análise pormenorizada, no que concerne à segurança dos doentes, probabilidade de repetição e potencial de prevenção (Pina *et al.*, 2010a).

Após a realização da análise dos resultados obtidos, as instituições de saúde devem partilhar a informação relativa às IH com outras instituições similares, no sentido de facilitar o desenvolvimento de padrões que permitam a comparação entre as instituições e deteção de tendências (Ducel *et al.*, 2002).

Ao longo dos anos têm sido publicados diversos estudos que demonstram o impacto significativo destes programas, nomeadamente na redução das ILC, tendo-se obtido reduções entre 25 e 74% (Tabela IX) (Astagneau & L'Heritau, 2010).

Tabela IX – Reduções de ILC observadas em diversos países após implementação de programas de vigilância epidemiológica (Adaptado de Astagneau & L'Heritau, 2010).

País	Total de doentes	Nº de anos	Procedimentos incluídos	Redução
Holanda (PREZIES)	21920	5	Todos	57%
Alemanha (KISS)	119114	4	Todos	25%
Reino Unido (SSISS)	302196	5	Ortopédicos	64-69%
França (ISSO-RAISIN)	964128	8	Todos	30%
Escócia (SSHAIP)	192007	8	Selecionados	74,2%

Em Portugal, no decorrer dos últimos anos, têm sido desenvolvidos alguns programas de vigilância epidemiológica. Em 1988 foi criado o Projeto de Controlo de Infeção no âmbito das atividades do Sistema de Infeção para a Gestão dos Serviços de Saúde

(SIGSS) e posteriormente no Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF) o qual, em 1999, foi transformado no Programa Nacional de Controlo de Infeção (PNCI)(Pina & Silva, 2010). No ano de 2000, o PNCI passou a estar a cargo do Instituto Nacional Ricardo Jorge (INSA) (Pina & Silva, 2010).

O PNCI apresenta-se como um sistema nacional de vigilância epidemiológica que possui como objetivos a criação de uma política comum para o registo de infeção, de forma a permitir a padronização de protocolos e, posteriormente, a obtenção de dados acerca da incidência de algumas IH, bem como dos principais fatores de risco associados às mesmas (Pina & Silva, 2010). Para além deste programa, a nível nacional desenvolveram-se outros, nomeadamente, o programa de Infeções Nosocomiais da Corrente Sanguínea (INCS), de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais e Incidentes infecciosos em doentes submetidos a Diálise(Pina & Silva, 2010). Foram também adaptados programas existentes ao nível europeu, tais como HELICS (*Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*), mais precisamente, o HELICS-UCI (nas unidades de cuidados intensivos) e HELCIS-CIR (nas infeções do local cirúrgico) (Pina & Silva, 2010).

Para além dos PVE existentes a nível nacional, cada hospital deve possuir um Programa Global de Controlo de Infeção (PGCI) da responsabilidade do Conselho de Administração (CA), o qual assegura o custo-efetividade do programa através da criação de condições para o funcionamento adequado da Comissão de Controlo de Infeção (CCI) (Pina *et al.*, 2010a). Os PGCI devem englobar todas as áreas de prestação de cuidados de saúde direta, bem como as áreas de apoio, orientando-se por três vias: vigilância epidemiológica de estruturas, procedimentos e resultados; recomendações de boas práticas (uso racional de antimicrobianos, limpeza, desinfeção e esterilização, serviços hoteleiros, etc.) e formação contínua de acordo com as necessidades (Pina *et al.*, 2010a).

6.5. Medidas de prevenção para os diversos tipos de IH

De acordo com o tipo de IH em causa, podem ser tomadas determinadas medidas preventivas que visem diminuir ou controlar a ocorrência das mesmas. Estas medidas são descritas na Tabela X (Ducel *et al.*, 2002, Sydnor & Perl, 2011)

Tabela X - Medidas de prevenção para os diversos tipos de IH (Adaptado de Ducel *et al.*, 2002 e Sydnor & Perl, 2011).

Tipo de IH	Medidas Preventivas
<p>VAP</p> <p><i>Pneumonia Associada à Ventilação</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Efetuar a desinfeção e limitar a contaminação durante a utilização de tubos, ventiladores e humidificadores •Evitar a mudança de tubos respiratórios •Evitar a toma de antiácidos e inibidores H₂ •Efetuar aspiração traqueal estéril •Administrar cuidados com cabeceira em posição elevada
<p>ITU</p> <p><i>Infeção do Trato Urinário</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Evitar a algaliação •Limitar a duração da drenagem •Efetuar a assepsia adequada durante a inserção da algália •Higienização das mãos antes da inserção e após manipulação da algália •Usar luvas estéreis na inserção •Efetuar a limpeza do períneo com solução antisséptica antes da inserção •Utilizar lubrificante adequado para a inserção uretral não traumática •Manutenção de um sistema de drenagem fechado •Manter o doente hidratado •Formação adequado dos profissionais sobre inserção de algália
<p>ILC</p> <p><i>Infeção do Local Cirúrgico</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Manter limpo o ambiente do bloco operatório •Higienização das mãos •Usar vestuário adequado (luvas esterilizadas, roupa de bloco, máscara, touca) •Usar equipamento estéril •Devem estar o mínimo de pessoas no bloco operatório durante o procedimento •Preparação pré-operatória adequado ao doente (banho com sabão antimicrobiano na noite anterior, mudar roupa da cama após o banho, tricotomia, lavagem do local da incisão com água e sabão e depois aplicar antisséptico) •Profilaxia pré-operatória com antibióticos
<p>INCS</p> <p><i>Infeção Nosocomial da Corrente Sanguínea</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Formar os profissionais de saúde para a inserção e cuidados ao cateter •Higienização das mãos •Desinfeção do local de inserção com uma solução antisséptica •Limitar o tempo de utilização de cateter •Preparar os fluídos de forma asséptica e imediatamente antes da utilização •Não aplicar cremes antimicrobianos no local de inserção

III- Conclusão

As IH existem em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como não desenvolvidos, constituindo desta forma um importante problema de saúde pública. As IH apresentam-se na atualidade como uma das complicações mais comuns a nível hospitalar, representando uma das mais importantes causas de morte e de aumento da morbidade nos doentes hospitalizados. Para além disso, a presença de IH dificulta a instituição de um tratamento adequado aos pacientes, bem como acarreta custos elevados, dada a necessidade de períodos de tempo de hospitalização mais longos e de maior número de fármacos administrados.

Dos diversos tipos de infeções hospitalares, há quatro que merecem destaque dada a sua elevada frequência, são elas a pneumonia associada ao ventilador, a infeção do trato urinário associada a presença de cateter, a infeção do local cirúrgico e a infeção da corrente sanguínea. A maior parte destas IH têm na sua génese bactérias, porém podem também estar presentes fungos, parasitas, vírus entre outros microrganismos. De entre as bactérias mais comuns ao nível das IH destacam-se, ao nível das estirpes bacterianas de Gram positivo: *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, e ao nível das estirpes bacterianas de Gram negativo: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*.

A identificação de fatores de risco predisponentes à ocorrência de IH é um fator preponderante para a prevenção e implementação de medidas de controlo das mesmas. A perceção destes fatores de risco é de extrema importância pois permite a sua identificação e alteração, facilitando deste modo o desenvolvimento de medidas de intervenção que visem a redução do risco de infeção.

Admite-se que 5 a 10% dos doentes admitidos em instituições de saúde adquiram uma ou mais infeções e que os riscos aumentaram substancialmente nas últimas décadas. No entanto, estudos internacionais revelam que cerca de um terço das infeções adquiridas no decurso da prestação de cuidados são seguramente evitáveis. Desta forma, dada a gravidade deste problema é extremamente importante que todos os profissionais de saúde e todos os indivíduos adotem medidas de prevenção e controlo adequadas para minimizar os riscos associados as IH. Um dos fatores importantes é a implementação e cumprimento de todos os cuidados básicos interpessoais e higiénicos, nomeadamente a

higienização das mãos, que apesar de ser um processo tão simples, continua a ser feito com uma frequência insuficiente e de forma inadequada.

Nos últimos tempos tem-se verificado uma alta taxa de estirpes bacterianas resistentes/multirresistentes a antibióticos, consequência do uso abusivo e indiscriminado de agentes antibacterianos. O impacto da existência de estirpes bacterianas resistentes/multirresistentes e do uso abusivo de antibióticos a nível hospitalar é relevante, tornando-o num problema mundial e que tem merecido grande atenção e investigação por parte da comunidade científica, dados os custos e riscos elevados que acarreta. Assim, o uso racional de antibióticos assume-se como uma prática de extrema importância, devendo a prescrição destes fármacos ser feita, sempre que possível, baseada em testes laboratoriais, administrando sempre o antibiótico mais específico possível para cada situação, e tendo em conta a concentração e duração do tratamento correta.

Para além de todas as medidas de controlo e prevenção de IH implementadas nas diversas instituições de saúde merecem ainda destaque na prevenção de IH, os PVE. Estes programas são essenciais, dado que é através destes que se obtêm dados epidemiológicos que permitem identificar áreas onde é possível intervir e melhorar. Desta forma, nos PVE é de extrema importância a participação de todos os hospitais em estudos de prevalência e incidência, dado que a implementação e utilização dos dados obtidos tem apresentado uma influência significativa na redução de taxas de infeção.

Apesar da grande evolução que se tem verificado na implementação de medidas que visem reduzir a incidência das IH, o problema está ainda longe de ser eliminado, exigindo desta forma um esforço conjunto de profissionais de saúde e da população em geral na redução da ocorrência desta situação clínica.

IV- Referências Bibliográficas

- Abdi-ali, A., Mohammadi-mehr, M. & Alaei, Y. A. (2006). Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27, pp. 196-200.
- AJRCCM (2005). Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171 (4), pp. 388-416.
- Albuquerque, M. G. S. (2008). Prevenção a qualquer nível/Material seguro/Boas Práticas. *Nursing*, 230 (suppl. Abril 2008), pp.13-14.
- Alexandrino, E. & Medeiros S. (2011). Prevalence and clinical outcomes of episodes of ventilator-associated pneumonia caused by SPM-1-producing and non-producing imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44 (5), pp. 604-606.
- Allegranzi, B. & Pittet, D. (2008). Preventing infections acquired during health-care delivery. *Lancet*, 372 (9651), pp.1719-1720.
- Allegranzi, B. et al. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377 (9761), pp.228-241.
- Allgayer, A. N., Schirmer, H. & Castelan, J. A. (2015). Agreement of results of the BD Phoenix system and manual biochemical tests in the identification of *Enterobacteriaceae* from clinical samples. *Clin Biomed Res*, 35 (1), pp.43-48.
- Alves, A. I. P. M. & Alves, C. M. P. M. (2003). Prevenção e controlo da infeção por MRSA. *Nursing*, 174, pp.25-29.
- Amieva, M. R. (2005). Important bacterial gastrointestinal pathogens in children: a pathogenesis perspective. *Pediatr Clin North Am*, 52 (3), pp.749-777.
- Andrade, D. D. & Angerami, E. L. S. (1999). Reflexões acerca das infecções hospitalares as portas do terceiro milénio. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32, pp.492-497.
- AORN (1994). Proposed recommended practices for chemical disinfection. *Association of Operating Room Nurses J.*, 60 (3), pp.463-466.
- Arias, C. A. et al. (2007). Evaluation of ceftobiprole medocaril against *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 60, pp.594-598.
- ARS (2013) Manual de Controlo da Infeção. Porto: ARS.
- Aslam, M. (2010). Characterization of antimicrobial resistance in *Enterococcus spp.* Recovered from a commercial beef processing plant. *Foodborne Pathogens disease*, 7 (3), pp.235-241.
- Astagneau, P. & L'Heritau, F. (2010). Surveillance of surgical-site infections: impact on quality of care and reporting dilemmas. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23 (4), pp.306-310.
- Augusti, G. R., Superti, S. & Zavascki, A. P. (2007). Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bacteremia. *Scientia Medica*, 17 (4), pp.192-196.
- Baldassarri, L. & Al, E. (2005). Pathogenesis of implant infections by enterococci. *The International Journal of Artificial Organs*, 28 (11), pp.1101-1109.

- Baquero, F. (2004). From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 2 (6), pp.510-518.
- Baran, G. et al. (2008) Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Infectious Diseases*; 12 (1), pp.16-21.
- Barreira, R. et al. (2015). Epidemiological Monitoring in a Neonatal Intensive Care Unit. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 46, pp. 190-197.
- Bereket et al. (2012). Update on bacterial nosocomial infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 (8), pp. 1039-1044.
- Bergogne-Berezin, E. & Towner, K. J. (1996). *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiologic Features. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(2), 148-165.
- Bernards, A. T. et al. (2004). Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 25 (11), pp.1002-1004.
- Best, M. & Neuhauser, D. (2004). Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Quality and Safety in Health Care*, 13 (3), pp.233-234.
- Bochud, P. Y. et al. (2004). Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Critical Care Medicine*, 32 (11 Suppl.), pp.S495-S512.
- Boucher, H., Miller, L. G. & Razonable, R. R. Serious infection caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 51 (Suppl 2), pp. S183-S197.
- Burke, J. P. (2003). Infection control: a problem for patient safety. *The New England Journal of Medicine*, 348 (7) , pp.651-656.
- Campbell, M. L. et al. (2012). "Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections with a Minimal Inhibitory Concentration Evolução da resistência aos antibióticos β -lactâmicos em *Staphylococcus aureus* 52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to Vancomycin: Old (Trimethoprim/Sulfamethoxazole) versus New (Daptomycin or Linezolid) Agents (December)." *Annals of Pharmacotherapy*.
- Campoccia, D., Montanar, L. & Arciola, C. R. (2006). The significance of infection related to orthopaedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials*, 27 (11), pp.2331-2339.
- Campos, L. S. & Al, E. (2006). Prevenir la infección nosocomial. *Revista de Enfermería Rol*, 29, pp.43-48.
- Carmeli, Y. et al. (1999). Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43 (6), pp.379-1382.
- Carneiro, J., Matos, F. & Esteves, F. (2011). Contributo do Estudo Europeu para a 5ª Meta Internacional de Segurança do Doente. *Tecno hospital*, 43, pp.18-22.
- Carvalho, C. E. et al. (2005). Monitoramento microbiológico sequencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 81 (1), pp.29-33.
- Cassettari, V. C., Strabelli, T. & Medeiros, E. A. S. (2005). *Staphylococcus aureus* bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? *Brazilian Journal Infectious Diseases*, 9 (1), pp.70-76.
- Cauwerts, K. (2007). High prevalence of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from broilers carrying the erm(B) gene. *Avian Pathology*, 36 (5), pp.395-399.

- Cavalcanti, S. M. M. *et al* (2005). Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a University Hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 9 (1), pp.56-63.
- Chen, H. P. *et al.*(2005). Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 38 (2), pp.127-136.
- Cisneros, J. M. & Rodriguez-Bano, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 8 (11), pp.687-693.
- Cordeiro, J.C.R. *et al.*(2004). Inter-hospital dissemination of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecalis* in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(3), pp.260-262.
- Corona, A.& Raimondi, F. (2004). Prevention of nosocomial infection in the ICU setting. *Minerva anestesiologica*, 70 (5) , pp.329-337.
- Costa,A. C.*et al.*(2009).Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção 25 de Março de 2009. Portugal, Ministério da Saúde.
- Dahlén, G. *et al.* (2012). Virulence factors and antibiotic susceptibility in enterococci isolated from oral mucosal and deep infections. *Journal of Oral Microbiology*, 4, pp. 1-7.
- Daniel, A. *et al.* (2010). Synergism between a novel chimeric lysin and oxacillin protects against infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(4), pp. 1603-1612.
- Davis, J. S. (2005). Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*.*Internal Medicine Journal*, 35 (Suppl 2), pp.S79-S96.
- Davis, K. A.*et al.*(2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerging Infectious Diseases*, 11 (8), pp.1218 -1224.
- Dellinger, R. P.*et al.*(2004). Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 30 (4), pp.536-555.
- Deresinski, S. (2007). Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and clinical data. *CID*, 45, pp.177-183.
- Dias, C. S. (2010). Prevenção da Infecção Nosocomial. *Revista Portuguesa Medicina Interna*, 17 (1), pp.47-53.
- Dias *et al.* (2011). Bacilos de Gram negativo produtores de β -lactamases de espectro expandido Num hospital Pediátrico. *Acta medica Portuguesa*, 24(S2), pp. 197-206.
- Dibo, I. *et al.*(2004). Linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* isolated from a cord blood transplant recipient. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 (4), pp.1843-1845.
- Dijkshoorn, L., Nemec, A. & Seifert, H. (2007) An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 5 (12), pp. 939-951.
- Domingo, A. A.(2013). Patogenia de las Infecciones del Trato Urinario. In *Infección del Tracto Urinario*. Editor Carlos Pigrau, SALVAT. Barcelona
- Donlan, R. M. (2002). Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infections Diseases*, 8, pp.881-890
- Ducel, G. *et al.*(2002). *Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide.*, Malta, World Health Organization.

- Dunbar, L. M. *et al.*(2003). High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clinical Infectious Diseases*, 37 (6), pp.752-760.
- ECDC (2013). *ECDC Surveillance Report - Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012*, Stockholm, ECDC.
- Eggimann, P. & Pittet, D. (2001). Infection control in the ICU. *Chest*, 120, pp.2059-2093.
- Erasmus, V. *et al.*(2010). Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 31 (3), pp.283-94.
- Escobar *et al.* (1996). Septicaemia caused by *Klebsiella pneumoniae* - A review of 28 cases. *Journal de Pediatria*, 72 (4),pp. 230-234
- Estévez, A.C. *et al.* (2010). Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*, 28(6), pp.342-348.
- Falagas, M. E. *et al.*(2007) Community acquired *Acinetobacter* infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26 (12), pp. 857-868.~
- Ferreira, H. & Lala, E. R. P. (2010). *Pseudomonas aeruginosa*: An alert to the professionals of health. *Revista Panamericana de Infectología*, 12 (2), pp.44-50.
- Ferreira, W. F. C. & Sousa, J. C. F. d. Eds. (2000). *Microbiologia*. Lisboa, Lidel - Edições Técnicas.
- Fernandes, A. T. (2000). *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*, Editora Atheneu.
- Fernandes, C. M. D. (2009). Incidência e controlo da infecção urinária em doentes com AVC. *Revista Investigação em Enfermagem*, 20, pp.6-14.
- Fernandes, R. Amador, P. & Prudêncio, C. (2013). β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews in Medical Microbiology*, 24 (1), pp.7-17.
- Fernandez, M. L. G.*et al.*(2007). Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospitalacquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine*, 86 (6), pp.363-377.
- Fiol, F. S. *et al.*(2010). Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infeções comunitárias. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43 (1), pp.68-72.
- Fischbach, M. A. & Walsh, C. T. (2009). Antibiotics for Emerging Pathogens. *Science*, 325 (5944), pp.1089-1093.
- Fischetti, V. A. (2008). Bacteriophage lysins as effective antibacterials. *Current Opinion in Microbiology*, 11(5), pp. 393-400.
- Fisher, K. & Phillips, C. (2009). The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*, 155, pp. 1749-1757.
- Fontana, R. T. (2006). As infeções hospitalares e a evolução histórica das infeções. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 59 (5), pp.703-706.
- Foster, T. J. & Hook, M. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 6 (12), pp.484-488.

- French, G. L. (2004) “Antimicrobial Resistance in Hospital Flora and Nosocomial Infections”. In: C. Glen Maylall, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3ª Edição. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fuentefria, D. B. *et al.*(2008). *Pseudomonas aeruginosa*: spread of antimicrobial resistance in hospital effluent and surface water. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41 (5), pp.470-473.
- Fujitani, *Set al.* (2011). Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest*, 139 (4), pp. 909-919.
- Furtado, G. H. C. F. *et al.*(2005). Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 39 (1), pp. 41-46.
- Gales, A. C., Reis, A. O. & Jones, R. N. (2001). Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (1), pp.183-190.
- Garcia-Garmendia, J.L. *et al.*(2001). Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 33 (7), pp.939-946.
- Garcia, L. M. *et al.*(2013). Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 3 (2), pp. 45-49.
- Garnacho-Montero, J. *et al.*(2003). Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the ICU with sepsis. *Critical Care Medicine*, 31 (12), pp.2742-2751.
- Gaynes, R. & Edwards, J.R. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical Infection Diseases*, 41 (6), pp.4848-4854.
- Giamarellou, H., Antoniadou, A. & Kanellakopoulou K. (2008). *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32 (2), pp. 106-119.
- Gomez, L. C. *et al.*(1998). Infecciones por *Pseudomonas* spp. *Medicine*, 7 (78), pp. 3629-3633.
- Gómez-Gil, R.*et al.*(2009). Nosocomial outbreak of linezolid-resistance *Enterococcus faecalis* in a tertiary care hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 65 (2), pp.175-179.
- Gordon, D. M. (2013). The ecology of *Escherichia coli*. In: Donnenberg, M. (Ed.) *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis*. 2ª ed. Londres: Academic Press, pp. 3-14.
- Goris, L. (2011). *Epidemiologia*, Loures, Lusodidacta.
- Gosbell, I. B. (2005). Diagnosis and management of catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*. *Internal Medicine Journal*, 35 (Suppl 2), pp.S45-S62.
- Gootz, T. & Marra, A. (2008). *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 6 (3), pp.309-325.
- Henriques, M. C. A. & Almeida, J. P. (2005). *Manual de prevenção de infecções nosocomiais*, Viseu, Associação de Paulo Jorge F. R. Abreu.
- Hidron, A. I. (2008). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centres for disease control and prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 29 (11), pp.996-1011.

- Hlope, S. T. & McKerrow, N. H. (2014). Hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* infections in a paediatric intensive care unit. *South African Journal of Child Health*, 8 (4), pp. 125-128.
- Horan, T. C., Andrus, M. & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, 36 (5), pp.309-332.
- Horcajada, J. P.& Farinas, M. C. (2005). Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23 (1), pp.1-3.
- Horner, R. *et al.*(2006). Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *RBAC*, 38 (3),pp.147-150.
- Humphreys, H. & Smyth, E. T. M. (2006). Prevalence surveys of healthcare-associated infections: what do they tell us, if anything? *Clinical Microbiology and Infection*, 12 (1), pp.2-4.
- Ileganzi, B.*et al.*(2007). The first global patient safety challenge “Clean care is safer care”: from launch to current progress and achievements. *Journal of Hospital Infection*,65 (Suppl 2), pp.115-123.
- Ishikawa, K. *et al.*(2011). The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J. Infect. Chemotherapy*, 17, pp.126–138. Izumi, E. *et al.* (2005). Hemagglutinati
- Jaber, M.R. *et al.*(2008).Clinical review of the management of fulminant clostridium difficile infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 103 (2008), pp. 3195–3203
- Johnson, J. R. & Stell, A. L. (2000). Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *Journal of Infections Disease*, 181(1), pp. 261-272.
- Joly-Guillou, M. L., E & Regnier, B. (2005). *L'infection liée aux soins: stratégie de maîtrise des infections nosocomiales.*, Lyon, Éditions BioMérieux.
- Júnior, M. A. S., Ferreira, E. S. & Da Conceição, G. C.(2004). Betalactamases de Espectro ampliado (ESBL): um importante Mecanismos de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. *News lab*,63, pp. 152-174
- Kainer, P. *et al.*(2007). Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerging Infection Diseases*, 13 (7), pp.1024-1030.
- Katzung, B. (2007). *Farmacologia Básica e Clínica*, Brasil, McGraw Hill.
- Kayaoglu, G.& Orstavik, D. (2004). Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease.*Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15 (5), pp.308-320.
- Köhler, C. D. & Dobrindt, U. (2011).What defines extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*?*International Journal of Medical Microbiology*, 301(8), pp. 642-647.
- Klevens, R. M.*et al.*(2007a). Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 122 (2), pp.160-166.
- Klevens, R.M.*et al.* (2007b). Invasive Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *The Journal of American Medical Association*, 298 (15), pp. 1763 - 1771.
- Kollef, M. H. (2000). Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, 31 (Suppl 4), pp.S131-138.

- Kollef, M. (2005). What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respiratory Care*, 50 (6), pp.714-724.
- Kollef, M. H. & Micek, S. T. (2005). Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Critical Care Medical*, 33 (8), pp.1845-1853.
- Lambert, P. A. (2002). Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95 (suppl 4), pp. 22-26.
- Laupland, K. B. *et al.* (2005). Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Critical Care*, 9 (2), pp.R60-R65.
- Laverty, G., Gorman, S. P. & Gilmore, B. F. (2011). The potencial of antimicrobial peptides as biocides. *International Journal of Molecular Sciences*, 12 (10), pp. 6566-6596.
- Lecour, H. (2004). Dinâmica e atualidade da patologia infecciosa. *Revista Panamericana de Infectología*, 6(1), pp.37-45.
- Lecour, H. (2009). Health care infection – an overview. Em Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Católica Portuguesa. *Cadernos de Saúde*, 3 (especial infecção associada à prática de cuidados de saúde), pp. 17-23.
- Lee, H. W. *et al.* (2008). Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clinical Microbiology Infections*, 14(1), pp. 49-54.
- Leone, M. *et al.* (2003). Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 29 (6), pp.1077-1080.
- Lester, C. H. *et al.* (2006). In vivo transfer of the vanA resistance gene from an *Enterococcus faecium* isolate of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, pp.596-599.
- Li, X. Z., Barre, N. & Poole, K. (2000). Influence of the MexA-MexB-oprM multidrug efflux system on expression of the MexC-MexD-oprJ and MexE-MexF-oprN multidrug efflux systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 (6), pp.885-893.
- Lima, M. E., Andrade, D. D. & Haas, V. J. (2007). Avaliação Prospectiva da Ocorrência de Infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 19 (3), pp.42-347.
- Lister, P. D., Wolter, D. J. & Hanson, N. D. (2009) Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally. *Clinical Microbiology Reviews*, 22 (4), pp. 582-610.
- Lito, L. (2009). Epidemiologia da infeccao hospitalar. Em Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Católica Portuguesa. *Cadernos de Saúde*, 3 (especial infecção associada à prática de cuidados de saúde), pp.25-31.
- Livermore, D. M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clinical Infectious Disease*, 34 (5), pp.634-640.
- Lyczak, J. B., Cannon, C. L. & Pier, G. B. (2000). Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes and Infection*, 2 (9), pp.1051-1060.
- Lynch, J. P. (2001). Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest*, 119 (Suppl.2), pp.373S-384S.
- Lu, Q. *et al.* (2014). *Pseudomonas aeruginosa* serotypes in nosocomial pneumonia: prevalence and clinical outcomes. *Critical care*, 18 (1), pp. R7.

- Maciel, C. C. S. & Cândido, H. R. L. F. (2010). Infeção Hospitalar: Principais Agentes e Drogas Administradas. *VEREDAS FAVIP - Revista Eletrônica de Ciências*, 3 (1), pp. 33-43.
- Madigan, M. T. *et al.* (2009) Brock Biology of Microorganisms. San Francisco, Pearson Benjamin Cummings, 12^a Edition.
- Marchaim, D. *et al.* (2008). Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotic resistance, and patient age. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 27 (11), pp.1045-1051.
- Martin, B. *et al.* (2008). Identification and tracing of Enterococcus spp. By RAPD-PCR in tradicional fermented sausages and meat environment. *Journal of Applied Microbiology*, 106 (1), pp.66-77.
- Martínez, J. *et al.* (2004). How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of Klebsiella. *International Microbiology*, 7 (4), pp.261-268.
- Martins, M. A. (2001). *Manual de Infecção Hospitalar – Epidemiologia, Prevenção e Controle.*, Rio de Janeiro, Medsi.
- Martins, A. F. & Barth, A. L. (2013). Multidrug-resistant Acinetobacter – a challenge for public health. *Scientia Medica*, 23 (1), pp. 56-62.
- Masuda, N. & Ohya, S. (1992). Cross-resistance to meropenem, cepheims, and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36 (9), pp.1847-51.
- Mata, P. T. G. & Abegg, M. A. (2007). Descrição de caso de resistência a antibióticos por *Pseudomonas aeruginosa*. *Arquivos Mudi*, 11 (2), pp.20-25.
- Mendes, J. J. (2010). *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance: from basic research to clinical practice. *Revista Portuguesa de Medicina Interna*, 17 (1), pp. 11-15.
- Mendo, A. *et al.* (2008). Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista da Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 2 (5), pp.216-223.
- Metha, Y. *et al.* (2014). Guidelines for prevention of hospital acquired infections. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 18 (3), pp. 149-163.
- Micek, S. T. (2007). Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 45 (Suppl 3), pp. S184-S190.
- Monteiro, J. A. (1993). Infecções nosocomiais. Alguns Aspectos. *Acta Medica Portuguesa*, 6, pp.135-140.
- Moriel, D. G., *et al.* (2012). *Escherichia coli* : great diversity around a common core. *MBio*, 3 (3), pp. e00118-00112
- Moura, M. E. B. *et al.* (2008). Infecção Hospitalar no Olhar de Enfermeiros Portugueses: Representações Sociais. *Texto Contexto Enfermagem*, 17 (4), pp.743-749.
- Moura, M. R. S. A. L. *et al.* (2012). The frequency of *Escherichia coli* and its sensitivity to antimicrobials in children aged under five years admitted to hospital for treatment of acute diarrhea. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 12 (2), pp. 173-182.
- Munoz-Price, L. S. & Weinstein, R. A. (2008). Acinetobacter Infection. *The New England Journal of Medicine*, 358 (12), pp. 1271-1281.
- Nacif, M. C. A. M. & Alves, F. R. F. (2010). Enterococcus faecalis na endodontia: um desafio ao sucesso. *Revista Brasileira Odontologia*, 67, pp. 209-214

- Nguyen, H. M. & Graber, C. J. (2010). Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination therapy the answer? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65 (1), pp. 24-36.
- Nicolle, L. E. *et al.* (2005). Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40 (5), pp.643-654.
- Niederman, M. S. & Craven, D. E. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171 (4), pp.388-416.
- Nielubowicz, G. R. & Mobley, H. L. (2007). Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews in Urology*, 7(8), pp. 430-441.
- Nishie, M. *et al.* (2012). Antibacterial peptides "bacteriocins": an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Science*, 17(1), pp. 1-16
- Noyal, J. (2010). Ventilator associated pneumonia: A review. *European Journal of Internal Medicine*, 21 (5), pp.360-368.
- Ortega, M. *et al.* (2013). Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010. *Journal of Infection*, 67 (4), pp.282-287.
- Oliveira, A. C. & Damasceno, Q. S. (2010). Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. *Revista da Escola de Enfermagem – USP*, 44 (4), pp. 1118-1123.
- Oliveira, O. A. *et al.* (2009). Epidemiologia da infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva. *Revista Panamericana de Infectología*, 11 (1), pp. 32-37.
- Pace, J. L. & Yang, G. (2006). Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class. *Biochemical Pharmacology*, 71 (7), pp. 968-980.
- Padoveze, M. C. & Fortaleza, C. M. C. B. (2014). Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 48 (6), pp. 995-1001.
- Palacios, L. G. (2008). Riesgos asociados a los cuidados sanitários. *Revista EL MEDICO*, 10, pp.46-59.
- Palma, F. M., Guerreiro, I. M. & Palma, M. D. (2006). Estetoscópios como veículo de disseminação da infecção nosocomial. *Revista de. Investigação em Enfermagem*, 14, pp.55-63.
- Pankey, G. & Sabath, L. (2013). Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positives bacterial infections. *Oxford Journals*, 38 (6), pp.864-865.
- Pantosti, A., Sanchini, A. & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiology*, 2, pp. 323-334.
- Paradella, T. C., Koga-ito, C. Y. & Jorge, A. O. C. (2007). Enterococcus faecalis: considerações clínicas e microbiológicas. *Revista de Odontologia da UNESP*, 36, pp. 163-168.
- Pea, F. & Viale, P. (2009). Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock: does the dose matter? *Critical Care*, 13, pp.214.
- Peleg, A.Y. *et al.* (2007). Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51 (6), pp. 2065–2069.

- Peleg, A. Y. *et al.* (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21 (3), pp. 538 – 582.
- Pereira, C. *et al.* (2011). Bacteriémias por *E.Coli* em Urgência Pediátrica. *Acta Medica Portuguesa*, 24 (S2), pp.207-212.
- Pearman, J.W. (2006). 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci – from disaster to ongoing control. *American Journal of Hospital Infection*, 63, pp. 14-26.
- Perez, F. *et al.* (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*;51(10):3471-84.
- PNCI (2003). Critérios do CDC para diagnóstico de infeções. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Programa Nacional de Controlo de Infecção.
- PNCI (2006). Recomendações para as Precauções de Isolamento. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Programa Nacional de Controlo de Infecção.
- Pina, E. (2007). Equipamento de protecção individual: protecção facial e respiratória. *Nursing*, 17, pp.14-22.
- Pina, E. (2012). Prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antimicrobiais nos hospitais portugueses-inquérito 2012. Instituto Ricardo Jorge.
- Pina, E. & Peres, D. (2008). Vigilância epidemiológica na infeção associada a cuidados de saúde. *Nursing (suppl)*, 239, pp.2-3.
- Pina, E. & Silva, M. (2010). Infecção relacionada com a prestação de cuidade de saúde: infeções da corrente sanguínea (septicemia). *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 28 (1), pp. 19-30.
- Pina, E. *et al.* (2010a). Infeções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 10, pp.27-39.
- Pina, E., Silva, G. & Ferreira, E. (2010b). Relatório Inquérito de Prevalência de Infecção 2010 Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde. Portugal, Ministério da Saúde.
- Pires, E. J. V. C. *et al.* (2009). Análise epidemiológica de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de hospital universitário. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 21 (4), pp. 384-390.
- Pitout, J. D. D. (2012). Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: A Combination of Virulence with Antibiotic Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3 (9), pp. 1-7.
- Pittet, D. (2005). Infection control and quality health care in the new millenium. *American Journal of Infection Control*, 33 (5), pp.258-267.
- Pittet, D. *et al.* (2008). Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *Journal of Hospital Infections*, 68 (4) pp.285-292.
- Platell, J. L. *et al.* (2011). Multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. *Veterinary Microbiology*, 153(1-2), pp. 99-108.
- Portenier, I., Waltimo, T. M. T. & Haapasalo, M. (2003). *Enterococcus faecalis* - the root canal survivor and "star" in post - treatment deseass. *Endodontic Topics*, 6, pp. 135-159.

- Prates, C. G., Lopes, F. S. & Prates, J. G. (2013). Transmissão por Contato e medidas de Prevenção. *Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals*, 2 (4), pp. 153-175.
- Pratt, R. J. *et al.* (2001). The epic project: developing national evidence-based guidelines for preventing healthcare associated infections. *Journal of Hospital Infection*, 47 (suppl.), pp. S1-S82.
- Proux, D., Gerbier, S. & Metzger, M. H. (2008). *Addressing risk assessment for patient safety in hospitals through information extraction in medical reports*, Boston, Springer.
- Ratti, R. P. & Sousa, C.P. (2009). Staphylococcus aureus metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 30 (2), pp.9-16.
- Rebelo, B. S. C. & Valente, J. P. O. (2007). Infecções Hospitalares - uma realidade actual *Revista Sinais Vitais*, 70, pp.27-29.
- Rehm, S. J. & Tice, A. (2010). *Staphylococcus aureus*: Methicillin-susceptible S.Aureus to methicillin-resistant S.aureus and vancomycin-resistant S.aureus. *Clinical Infectious Diseases*, 51 (Suppl. 2), pp. S176-S182.
- Richards, M. J. *et al.* (2000). Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 21 (8), pp.510-515.
- Ribeiro, A. (2011). Controlo da Infecção. *Tecno Hospital*, 43, pp.10-16.
- Rodrigues, F. J. B & Barroso, A. P.D. (2011). Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 29 (2), pp. 123-131.
- Rodriguez-Bano, J. *et al.* (2008). Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clinical Microbiology and Infection*, 14 (3), pp. 276-278.
- Rosenthal, V. D. *et al.* (2005). The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *American Journal of Infection Control*, 33 (3), pp.157-161.
- Ruiz, J. & Horcajda, J. P. (2002). Differences in Virulence Factors among Clinical Isolates of *E.coli* causing Cystitis and Pyelonephritis in Women and Prostatitis in Men. *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (12), pp.4445-4449.
- Rutala, W. A. (1996). APIC guideline for selection and use of disinfectants. *American Journal of Infection Control*, 24 (4), pp.313-342.
- Safdar, N., Crnich, C. J. & Maki, D. G. (2005). The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies prevention. *Respiratory Care*, 50 (6), pp.725-739.
- Saint, S., Gool, S. D. & Lipsky, B. A. (2002). Indwelling urinary catheters: a one-point restraint? *Annals of Internal Medicine*, 137 (2), pp.125-127.
- Sandiumenge, A. *et al.* (2003). Therapy of ventilator-associated pneumonia: a patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Medicine*, 29 (6), pp.876-883.
- Sang, Y. & Blecha, F. (2008). Antimicrobial peptides and bacteriocins: alternatives to traditional antibiotics. *Animal Health Research Reviews*, 9(2), pp. 227-235.
- Santos, N. D. Q. (2004). A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 13 (n. esp.), pp.64-70.

- Santos, A. L. D. *et al.* (2007). *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43 (6), pp.413-423.
- Santos, A. S. E., Nogueira, L. A. A. & Maia, A. B. F. (2013). Pneumonia associada à ventilação mecânica: protocolo de prevenção. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, 10 (20), pp. 52-62.
- Scarpate, E. D & Cossatis, J. J. (2009). A presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -Lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Ambiente em Revista*, 4(1), pp.1-11.
- Scheld, W. M. L. D. (1998). Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. *The Journal of American Medicine Association*, 279 (5), pp.394-395.
- Seibert, G. *et al.* (2014). Nosocomial infections by *K. pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. *Einstein*, 12(3), pp. 282-286.
- Seo, M. *et al.* (2012). Antimicrobial peptides for therapeutic applications: a review. *Molecules*, 17 (10), pp.12276-12286.
- Silva, M. G. (2008). Programa Remodelado. Que novidades? *Nursing (suppl)*, 230, pp.4-7.
- Silva, J. D. *et al.* (2012). Diarreia associada ao *Clostridium difficile* - Casuística de 8 anos. *GE Jornal Português de Gastreenterologia*, 19 (6), pp. 284-289.
- Silva, S. G., Nascimento, E. R. P. & Salles, R. K. (2014). Pneumonia associada à ventilação mecânica: discursos de profissionais acerca da prevenção. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, 18 (2), pp. 290-295.
- Sreeja, S., Babu, P. R. S. & Prathab, A. G. (2012). The prevalence and the characterization of the enterococcus species from various clinical samples in a tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6(9), pp. 1486-1488.
- Spurbeck, R. R. *et al.* (2012). *Escherichia coli* isolates that carry vat, fyuA, chuA, and yfcV efficiently colonize the urinary tract. *Infection and Immunity*, 80 (12), pp. 4115-4122.
- Steck, N. *et al.* (2011). Enterococcus faecalis Metalloprotease Compromises Epithelial Barrier and Contributes to Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*, 141 (3), pp.959-971.
- Stenutz, R., Weintraub, A. & Widmalm, G. (2006). The structures of *Escherichia coli* Opolysaccharide antigens. *FEMS Microbiology Reviews*, 30 (3), pp. 382-403.
- Sousa, M. A. & Lencastre, H. (2004). Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 40, pp. 101- 111.
- Sousa, J. C. (2006). Manual de Antibióticos Antibacterianos. Porto, Ed Universidade Fernando Pessoa.
- Sousa, M. A. (2012). *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA): um pesadelo para a saúde pública. *Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP*, 4, pp. 18-30.
- Sydnor, E. R. M. & Perl, T. M. (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24 (1), pp.141-173.
- Tavares, A. P. *et al.* (2003). *Manual de Controlo de Infecção (Comissão de Controlo de Infecção do Hospital Pedro Hispano, S.A.)*, Porto, Ed. Medissa.
- Tenaillon, O. *et al.* (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), pp. 207-217.

- Tenover, T. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119 (5 Suppl 1), pp.S3-S9.
- Top, J., Willems, R. & Bonen, M. (2008). Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from comensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 52(3), pp.297-308.
- Totsika, M. *et al.*(2011).Insights into a multidrug resistant *Escherichia coli* pathogen of the globally disseminated ST131 lineage: genome analysis and virulence mechanisms. *PLoS One*, 6(10), pp. e26578
- Trabulsi, L. R. & Altherthum, F. (2005). *Microbiologia. Staphylococcus aureus.*, São Paulo, Atheneu.
- Tripathi, P. C., Gajbhiye, S. R. & Agrawal, G. N. (2014).Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter spp.*: An emerging nosocomial superbug.*Advanced Biomedical Research*, 3, pp. 13.
- Tunger, O.*et al.*(2009). Rational antibiotic use. *Journal Infect Developing Countries*, 3 (2), pp.88-93.
- Turton, J. F. *et al.*(2006).Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *Journal of Clinical Microbiology*, 44 (7), pp. 2630-2634.
- Vasconcelos, C. *et al.* (2011). Um investimento na qualidade da saúde. *Tecno hospital*, 43, pp.34-38.
- Villas Bôas, P. J. F. & Ruiz, T. (2004). Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*, 38 (3), pp.1-6.
- Vignaroli, C.*et al.*(2011). Multidrug-resistant enterococci in animal meat and faeces and co-transfer of resistance from an *Enterococcus durans* to a human *Enterococcus faecium*. *Current Microbiology*, 62 (5), pp.1438-1447.
- Vuotto, C.*et al.*(2014). Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae*.*Pathogens*, 3 (3), pp. 743–758.
- Weigelt, J., H. M. *et al.* (2004). Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections.*The American Journal of Surgery*, 188(6), pp. 760-766.
- Werner, G. *et al.*(2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance*, 13 (47), pp.1-11.
- Wilson, J. (2003). *Controlo da Infecção na Prática Clínica*, Loures, Lusociência.
- Wisplinghoff, H. *et al.* (2000). Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: 21 clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*,31 (3), pp. 690-697.
- Wong, T. H. *et al.* (2002). Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit--clinical risk factors and prognosis. *Burns*, 28 (4), pp. 349-357.
- World Health Organization (WHO). (2005). World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge: 2005-2006 / World Alliance for Patient Safety, Suíça, WHO.
- World Health Organization (WHO). (2009). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care, Genebra, WHO.

World Health Organization (WHO). (2011). *Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide*, Suíça, WHO.

Yadzir, Z. H. M. *et al.* (2012). Characterization and Identification of Newly Isolated *Acinetobacter baumannii* Strain Serdang 1 for Phenol Removal. *International Conference on Fundamental and Applied Sciences*, 1482, pp. 223-228.

Yount, N.Y. & Yeaman, M. R. (2012). Emerging themes and therapeutic prospects for anti-infective peptides. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, pp.337-360.

Zambrano, A. F. & Herrera, N. A. (2004). In vitro antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated at Hospital Dr. Leonardo Guzmán, Antofagasta, Chile. *Revista chilena de infectología*, 21 (2), pp. 117-124.

Zurita, J., Mejáz, C. & Guzmán-Blanco, M. (2010). Diagnóstico e teste de sensibilidade para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14 (supp. 2), pp. S97-S107.