

Inês Madail Marques e Silva

**Caracterização de Infecções Nosocomiais causadas por Bactérias Resistentes:  
Incidência em Portugal, Métodos de Diagnóstico e de Controlo**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016



Inês Madail Marques e Silva

**Caracterização de Infecções Nosocomiais causadas por Bactérias Resistentes:  
Incidência em Portugal, Métodos de Diagnóstico e de Controlo**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Inês Madail Marques e Silva

**Caracterização de Infecções Nosocomiais causadas por Bactérias Resistentes:  
Incidência em Portugal, Métodos de Diagnóstico e de Controlo**

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

---

(Inês Silva)

## Sumário

As Infecções Nosocomiais são um grave problema de saúde a nível mundial, produzindo endemias e epidemias. O elevado consumo de antibióticos e a transmissão microbiana das resistências nos hospitais são as principais causas do seu aparecimento, sobretudo em Unidades de Cuidados Intensivos. A transmissão de resistências nos hospitais tem levado ao aparecimento de estirpes bacterianas multirresistentes cujo tratamento é dificultado pela falta de recursos terapêuticos, o que resulta em aumento dos custos, prolongamento da hospitalização e elevadas taxas de mortalidade. As principais bactérias responsáveis pela produção e transmissão de resistências em ambiente hospitalar são bactérias de Gram positivo como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* de coagulase negativo e *Streptococcus pneumoniae*, e de Gram negativo, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

A presente dissertação de mestrado tem como objetivo uma revisão da literatura sobre infeções nosocomiais e a sua incidência em Portugal, utilizando dados epidemiológicos referentes às principais infeções nosocomiais descritas na clínica: Infeções da Corrente Sanguínea associadas a Cateteres Venosos Centrais, Infeções Urinárias associadas a Cateteres, Infeções do Sítio Cirúrgico e Pneumonia associada ao Hospital e a Ventiladores Mecânicos. Em Portugal, a taxa de consumo de antibióticos e de infeções hospitalares é superior à média europeia. Essa taxa, pode ser explicada, pela utilização de elevada quantidade de antibióticos de elevado espectro, como os carbapenemos, pelo que a utilização de antibióticos de curto espectro é preferencial. A procura por novos antibióticos como a teixobactina, é importante para aumentar o leque de opções na clínica. No entanto, a disseminação de resistências ocorre mais rapidamente do que a produção de novos fármacos, pelo que o uso sustentável dos antibióticos existentes e a toma de precauções, por parte de todos os profissionais de saúde, como a higienização das mãos e utilização de métodos de barreira são de extrema importância. O mais recente programa de prevenção e controlo de infeções face às resistências microbianas em Portugal é o PPCIRA (Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos), que em muito tem contribuído para a redução da sua incidência.

Palavras-chave: “Infeção Nosocomial”, “Resistência”, “Antibióticos”, “Prevenção”.

## Abstract

Nosocomial Infections represent an important worldwide health problem and are responsible for endemic and epidemic diseases. The increase of antibiotics consumption and resistances transmission in hospitals are the main causes of their emergence, especially in the Intensive Care Units. Transmission of resistances in hospitals has progressively led to multiresistant bacteria strains, which makes the treatment more challenging due to limited therapeutic options and results in increased costs, prolonged hospitalization and high mortality rates. The main bacteria responsible for producing and transmitting resistance in hospitals are Gram positive bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., coagulase-negative *Staphylococcus* and *Streptococcus pneumoniae*, and Gram negative bacteria such as *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.

The purpose of this thesis is to establish a review of the available literature regarding nosocomial infections, and their incidence in Portugal, using the epidemiological clinical data for the main nosocomial infections: Central line-associated bloodstream infection, Catheter-associated Urinary Tract Infection, Surgical Site Infection, Hospital acquired pneumonia and Ventilator-associated pneumonia. In Portugal, the rates for antibiotic consumption and nosocomial infections are above the mean european average. These rates can be explained by the inappropriate and excessive use of broad spectrum antibiotics, such as carbapenems, suggesting that the use of narrow spectrum antibiotics is a better choice. The research for new antibiotics, such as teixobactin, is an important measure in order to increase the options for proper treatment of bacterial infections. However, the spread of antibiotic resistances generally occurs faster than production for novel therapies, whereby the best measures that can be taken by all healthcare professionals, such as the sustainable and racional use of antibiotics, handwashing and use of barriers precautions, are of extreme importance. The most recent programme for prevention and control of microbial resistance is the PPCIRA (Programme for Prevention and Control of Infections and Antimicrobial Resistance), which has already contributed to the reduction of incidence infections.

Keywords: “Nosocomial Infection”, “Resistance”, “Antibiotics”, “Prevention”.

## **Dedicatórias**

Dedico este trabalho à memória do meu avô paterno.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, professora Cristina Pina, muito obrigada pela simpatia e por todos os conselhos dados ao longo da realização da tese, os quais foram substanciais para a sua efetivação.

Aos meus pais, um muito obrigada, pois sem eles nada disto seria possível. Obrigada por todo o vosso apoio, que foi impriscindível em todos os momentos do meu percurso académico.

Aos meus irmãos, obrigada por me ajudarem, pelos conselhos transmitidos e por estarem também sempre do meu lado.

Um obrigada muito especial a ti, Jhonny, por me teres acompanhado durante estes anos, pela paciência, pelas palavras de incentivo e, sobretudo, por acreditares em mim.

## Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Dedicatórias .....	iii
Agradecimentos .....	iv
Índice de figuras .....	vii
Índice de tabelas .....	viii
Índice de abreviaturas .....	ix
<b>I. Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos e métodos utilizados.....	4
<b>II. Caracterização de infeções nosocomiais.....</b>	<b>5</b>
2.1. Definição e enquadramento histórico .....	5
2.2. Etiologia bacteriana .....	6
2.2.1. Principais bactérias de Gram positivo causadoras de infeção nosocomial em Portugal.....	7
2.2.2. Principais bactérias de Gram negativo causadoras de infeção nosocomial em Portugal.....	8
2.3. Principais áreas assistenciais onde surgem infeções hospitalares .....	10
2.4. Tipos de infeções nosocomiais em Portugal.....	12
2.4.1. Pneumonia associada ao hospital e ventiladores mecânicos .....	13
2.4.2. Infeções do trato urinário associadas ao uso de cateteres.....	18
2.4.3. Infeções do sítio cirúrgico .....	21
2.4.4. Infeções da corrente sanguínea associadas ao uso de cateteres .....	26
<b>III. Resistências bacterianas aos antibióticos.....</b>	<b>32</b>
3.1. Resistência intrínseca e resistência adquirida .....	32
3.2. Mecanismos de resistência aos antibióticos .....	32

3.3. Teixobactina: Novo antibiótico na terapêutica? .....	40
<b>IV. Controlo e medidas preventivas das infeções nosocomiais.....</b>	<b>41</b>
4.1. Programas de prevenção e controlo na Europa .....	42
4.2. Programas de prevenção e controlo em Portugal .....	42
<b>V. Conclusão .....</b>	<b>45</b>
<b>VI. Bibliografia .....</b>	<b>47</b>
<b>VII. Anexos.....</b>	<b>56</b>

## Índice de figuras

Figura 1 – Prevalência de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde em Unidades de Cuidados Intensivos nos anos de 2011-2012 e prevalência prevista, para cada país Europeu, com intervalo de confiança de 95% .....	3
Figura 2 – Prevalência de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde em diferentes áreas assistenciais hospitalares em Portugal em 2011-2012.....	10
Figura 3 – Tipos de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde nos hospitais portugueses em todas as áreas assistenciais em 2011-2012 .....	12
Figura 4 – Mecanismos de virulência desenvolvidos pelas bactérias que lhes permitem sobreviver no trato genito-urinário .....	20
Figura 5 – Formas pelas quais se pode desenvolver uma infeção associada a cateter venoso central .....	28
Figura 6 – Principais famílias de carbapenemases .....	35
Figura 7 – Incidência de estirpes MRSA nos países europeus em 2014 .....	37

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 – Diagnóstico de pneumonia associada ao hospital e ventiladores mecânicos	16
Tabela 2 – Classificação das feridas cirúrgicas .....	22
Tabela 3 – Incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico em Portugal entre os anos de 2011 e 2014 .....	23
Tabela 4 – Técnicas de diagnóstico de infeção da corrente sanguínea associada ao uso de cateteres .....	30
Tabela 5 – Principais classes de antibióticos utilizados na terapêutica, respetivos mecanismos de ação e resistências observadas aos mesmos .....	33

## Índice de abreviaturas

CAUTI – Infecção do Trato Urinário Associada a Cateteres

CDC – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CLABSI – Infecção da Corrente Sanguínea Associada a Cateteres

CNPBCI – Campanha de Precauções Básicas do Controlo da Infecção

CTX –  $\beta$ -Lactamases com Resistência à Cefotaxima

CVC – Cateter Venoso Central

DGS – Direção-Geral de Saúde

EARS-Net – Rede de Vigilância Europeia de Resistência Antimicrobiana

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EUCAST – Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

ESBL –  $\beta$ -Lactamases de Espectro Alargado

HAP – Pneumonia Associada ao Hospital

IACS – Infecção Associada a Cuidados de Saúde

IAP – Infecção Articular Periprotética

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

ITU – Infecção do Trato Urinário

MDRO – Organismos Multirresistentes aos Antibióticos

ME – Membrana Externa

MRSA – *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina

MSIS – Sociedade Internacional de Infecção Musculoesquelética

OMS – Organização Mundial de Saúde

OXA –  $\beta$ -Lactamases com Resistência à Oxacilina

PAPA – Programa de Assistência à Prescrição Antibiótica

PBP – Proteínas Ligadoras de Penicilina

PNPRA – Programa Nacional de Prevenção da Resistência Antimicrobiana

PNSSP – *Streptococcus pneumoniae* Não-Suscetível à Penicilina

PPCIRA – Programa de Prevenção e Controlo das Infecções e Resistências aos Antimicrobianos

SCC – Cassete Cromossomal

SHV –  $\beta$ -Lactamases Sulfidril Variável

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SSI – Infecção do Sítio Cirúrgico

TEM –  $\beta$ -Lactamases Temoniera

UCI – Unidades de Cuidados Intensivos

UTI – Unidades de Terapia Intensiva

VAP – Pneumonia Associada a Ventiladores

VE – Vigilância Epidemiológica

VRE – *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina

VRSA – *Staphylococcus aureus* Resistentes à Vancomicina

## I. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define infecção nosocomial, também denominada por Infecção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS), como sendo a infecção que não está presente, nem em fase de incubação, no momento de admissão do doente no hospital. É, assim caracterizada, como uma infecção que surge durante a estância do doente no ambiente hospitalar, enquanto se encontra a receber cuidados médicos (OMS, 2002).

A infecção nosocomial ocorre pela transmissão de diferentes microorganismos, como bactérias, fungos ou vírus, em várias áreas assistenciais hospitalares. Todavia, nesta revisão bibliográfica, apenas serão consideradas as infecções nosocomiais causadas por bactérias, dado serem as responsáveis em 90% pelo seu aparecimento (Khan *et al.*, 2015).

As infecções podem ser causadas por bactérias de Gram positivo e Gram negativo. Aproximadamente 52% das infecções a nível hospitalar são provocadas por bactérias de Gram negativo e 42% por bactérias de Gram positivo. O caso muda de figura quando se tratam de infecções da corrente sistémica, sendo as infecções maioritariamente causadas por bactérias de Gram positivo (Khan *et al.*, 2015; Mohammed *et al.*, 2014; Nemoto *et al.*, 2015).

Os hospitais surgem como locais suscetíveis ao aparecimento de infecções, devido à facilidade de transmissão de bactérias resistentes. O aumento da utilização de procedimentos e equipamentos médicos invasivos, apesar de vantajosos para o tratamento de diversas afeções e patologias, contribuem para aumentar a probabilidade da sua ocorrência. Exemplos desses procedimentos e equipamentos médicos são cateteres urinários, cateteres intravasculares e ventiladores mecânicos, dado serem métodos que facilitam a entrada, e, consecutivamente, a colonização de espécies bacterianas no organismo. Doentes que façam uso de tubos nasogástricos – utilizados para alimentação parenteral –, doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), transplantados, com fibrose quística, neoplasias hematológicas, e, sobretudo, doentes com elevada exposição a antibióticos, estão mais predispostos a adquirirem uma infecção nosocomial (Sydnor e Perl, 2011).

Por estes motivos, as áreas assistenciais onde surgem a maior parte das infeções são as Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ou Unidades de Terapia Intensiva (UTI), devido à vulnerabilidade dos doentes, à evolução de resistências bacterianas por pressão seletiva pelo uso de antibióticos e à transmissão de espécies bacterianas multi-resistentes. Segundo estudos recentes de prevalências efetuados na Europa, 45% dos doentes presentes nas UCI possuem uma infeção nosocomial e 21% das restantes infeções provêm de infeções adquiridas nas UCI (Majumdar e Padiglione, 2012; Vincent, 2000).

A infeção pode resultar do ataque oportunista de bactérias originárias da própria flora comensal do doente, denominando-se de infeção nosocomial de origem endógena, ou pode ser proveniente ainda de transmissão bacteriana cruzada a partir de profissionais de saúde, outros doentes ou visitas, ou ainda do espaço hospitalar ou dispositivos médicos, denominando-se de infeção nosocomial de origem exógena (Roshni *et al.*, 2014).

As infeções hospitalares constituem um grave problema de saúde pública a nível mundial, podendo ser endémicas ou epidémicas. Nos países em desenvolvimento, como países africanos como Tanzânia e Zâmbia, a sua incidência é de três a vinte vezes maior, sendo a taxa superior a 15%, do que nos países desenvolvidos, em que a taxa é de 5 a 10%. No entanto, nem todos os países desenvolvidos têm planos para combater as resistências aos antimicrobianos. Segundo o estudo efetuado pela OMS entre 2013 e 2014, com o objetivo de analisar a situação mundial de resposta às resistências microbianas intitulado de “Worldwide country situation analysis: Response to antimicrobial resistance”, na Europa, 40% dos países possuem planos para combater as resistências aos antibióticos. Como medida de controlo, todos os países europeus participam no programa de vigilância aos antimicrobianos, EARS-Net, desenvolvido pelo Centro Europeu de Controlo de Doença (ECDC), fornecendo dados de referência europeus sobre resistências bacterianas. Mais de metade dos países possui ainda um programa nacional de prevenção e controlo de infeção (OMS, 2015; OMS, Consultado em 15/03/2016).

Segundo o relatório de 2013 praticado pela Direção-Geral de Saúde (DGS), efetuado com base no “Inquérito de Prevalência de Infeção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses em 2012”, Portugal tem uma taxa de

infecções hospitalares e de consumo de antimicrobianos superior à média europeia tendo, respetivamente, 10.6% e 45.4%, face à União Europeia, cujos valores são, respetivamente, de 6.1% e 35.8% (DGS, 2013).

O gráfico respetivo à percentagem de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde em Portugal e nos restantes países europeus nos anos de 2011 a 2012 encontra-se representado na Figura 1.

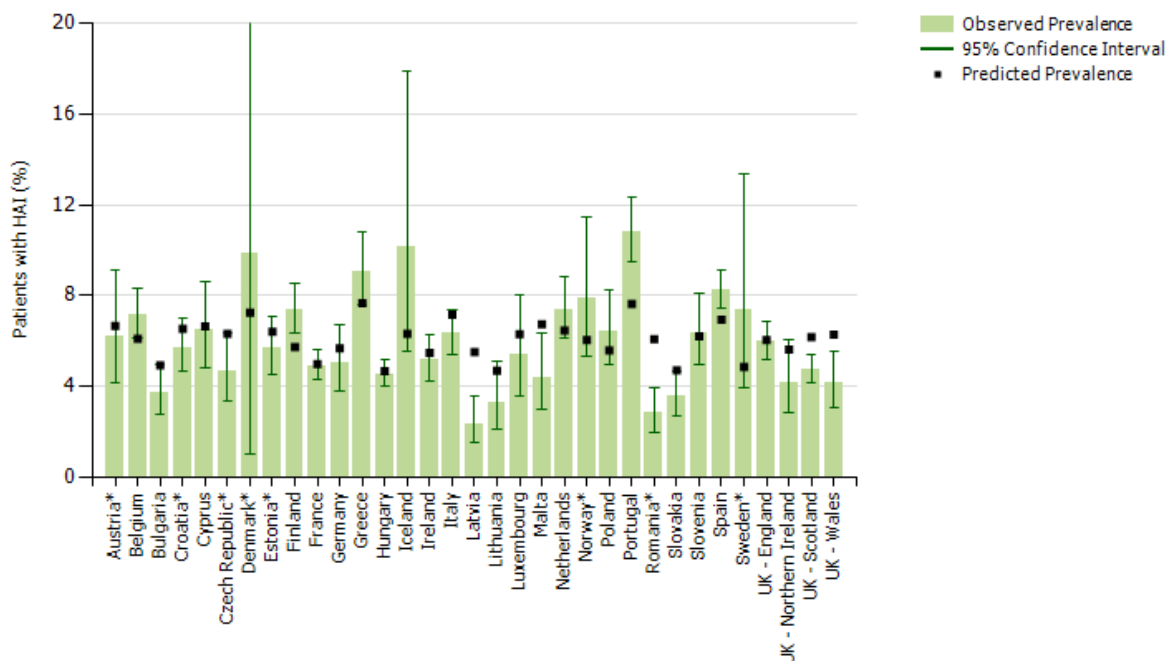


Figura 1. Prevalência de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde em Unidades de Cuidados Intensivos nos anos de 2011-2012 e prevalência prevista, para cada país Europeu, com intervalo de confiança de 95% (Adaptado de HAI-Net/ECDC, 2013).

Dado a fácil transmissão destes microorganismos no ambiente hospitalar, torna-se necessário tomar medidas de prevenção e de controlo, medidas estas que têm de ser adotadas por todos os profissionais de saúde. Uma limpeza e uma desinfeção adequadas são fundamentais para reduzir o risco de transmissão. Remover os agentes microbianos das mãos, interruptores, superfícies, botões, maçanetas e outros sítios frequentemente contactados são medidas que podem ajudar na manutenção de um ambiente limpo, livre de contaminações (Dancer, 2014).

É importante referir que o farmacêutico, a nível hospitalar, desempenha funções muito importantes na prevenção de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde,

participando ativamente na elaboração de diretrizes de como efetuar uma desinfeção e esterilização adequadas, para além de ser responsável pelo controlo do uso de antimicrobianos nos departamentos hospitalares, cuidando do armazenamento e dispensamento ao doente, em condições que limitam a transmissão de agentes infecciosos (OMS, 2002).

### **1.1. Objetivos e métodos utilizados**

O principal objetivo deste estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica atual sobre a caracterização das principais infeções nosocomiais causadas por bactérias resistentes: incidência em Portugal, métodos de diagnóstico e de controlo.

Pretende-se com este estudo, contribuir para o melhor conhecimento das principais infeções nosocomiais causadas, para que as medidas de prevenção sejam mais eficazes, de forma a formular e averiguar novas terapias de substituição.

É importante diminuir a sua ocorrência, dado que estão associadas a maiores custos, maiores tempos de internamento, menores recursos terapêuticos e grandes taxas de mortalidade e morbidade (DGS, 2016).

Para a execução da dissertação de mestrado foram utilizados como motores de busca o Pubmed, a B-On, Science direct e websites de instituições de controlo e vigilância microbiana como o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) e Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST).

O período temporal dos artigos e restante bibliografia utilizada é correspondente aos anos de 2000 a 2016.

## **II. Caracterização de infeções nosocomiais**

### **2.1. Definição e enquadramento histórico**

Definindo melhor o termo de infeção nosocomial, esta normalmente é caracterizada como sendo: uma infeção adquirida no hospital por um doente que foi internado por outra razão que não essa infeção; uma infeção que ocorre num doente internado no hospital e que não estava presente, nem em incubação, à data de admissão do doente; e ainda engloba uma infeção adquirida no hospital detetada após alta (OMS, 2002).

Torna-se importante referir que a pessoa pode contrair a infeção e não apresentar sintomas. No entanto, a infeção pode ser confirmada se houver a presença de microorganismos em fluídos corporais e em sítios específicos do corpo que normalmente são estéreis, como o sangue ou o líquido cefaloraquidiano. Existem duas exceções no que diz respeito à existência de uma infeção nosocomial, ou seja, quando a infeção é associada a uma extensão da infeção que já estava presente no momento de admissão do doente, e também quando surge uma infeção num bebé, transmitida por via placentária, e que se torna evidente apenas quarenta e oito horas após o seu nascimento (Bereket *et al.*, 2012).

A transmissão de bactérias pode ocorrer através de diferentes vias: via aérea, via por gotículas, através de contacto direto, entre a fonte de infeção e o recetor, ou contacto indireto, através de objetos contaminados (INSA, 2002).

A infeção nosocomial foi demonstrada pela primeira vez no século XIX por Holmes e Ignaz Semmelweis, sendo o ambiente hospitalar considerado propício, desde então, para o desenvolvimento de microorganismos. Holmes estava convencido de que a febre era transmitida de paciente para paciente, assim como outros investigadores científicos. Ignaz Semmelweis, pelo contrário, conseguiu explicar a sua causa quando trabalhou na primeira maternidade do hospital de Viena em Áustria. Ignaz logo se apercebeu das elevadas taxas de mortalidade das mulheres quando, após o parto, demonstravam febre puerperal. Quando Jakob Koletschka, amigo e colega de Ignaz, morreu após contacto e examinação de um cadáver, Ignaz associou aos estudantes de medicina que efetuavam os partos após a examinação de cadáveres, tendo chegado à conclusão que as elevadas

taxas de mortalidade deviam-se à transmissão de germes e à má higienização das mãos, tendo sido um forte implementador desta medida no combate às infeções hospitalares (Barroso *et al.*, 2014; Bencko e Schejbalová, 2006; Ligon, 2001).

## 2.2. Etiologia bacteriana

Vários agentes etiológicos são responsáveis por causar Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde, como bactérias de Gram positivo como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* de coagulase negativo, *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp., e bactérias de Gram negativo como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Bacillus cereus* e *Legionella* (Khan *et al.*, 2015).

A Sociedade de Doenças Infecciosas Norte Americana (Infectious Diseases Society of America – IDSA) refere através do acrónimo “ESKAPE” as principais espécies bacterianas responsáveis por causar infeções nosocomiais: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (Boucher *et al.*, 2009).

A ECDC no seu “Annual Epidemiological report” refere também as bactérias nosocomiais multirresistentes encontradas em unidades de saúde, que representam maiores ameaças na Europa e em Portugal: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* de coagulase negativo (ECDC, 2014).

Algumas das grandes preocupações a nível hospitalar são estirpes de *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (VRE), *Klebsiella pneumoniae*, estirpes da família *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemasas (KPC-CRE) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Weiss *et al.*, 2015).

### **2.2.1. Principais bactérias de Gram positivo causadoras de infecção nosocomial em Portugal**

#### ***i. Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria comensal de Gram positivo que normalmente coloniza a pele, nariz e trato gastrointestinal. Esta bactéria pode causar infecções menos severas como infecções da pele e tecidos moles, ou infecções mais severas, como endocardite, bacteriemia, sepsis e osteomielite. *S. aureus* é responsável por causar elevado número de infecções a nível nosocomial, principalmente infecções da corrente sanguínea, infecções do trato respiratório, como pneumonia, e infecções do sítio cirúrgico.

Infecções provocadas por estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes, principalmente à meticilina (MRSA), consistem num problema grave de saúde, uma vez que se revelam resistentes a vários antibióticos (CDC, 2013; Jenkins *et al.*, 2015).

#### ***ii. Staphylococcus de coagulase negativo***

As bactérias *Staphylococcus* de coagulase negativo são as principais responsáveis por causar bacteriemia. *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus haemolyticus* são as espécies bacterianas mais isoladas do sangue. Estas espécies são, também responsáveis, por causar infecções após artroplastias. *Staphylococcus* de coagulase negativo fazem parte da microbiota da pele humana, atacando o hospedeiro quando as defesas estão diminuídas, causando infecções graves em doentes imunocomprometidos (Becker *et al.*, 2014; Martínez-Meléndez *et al.*, 2016).

#### ***iii. Enterococcus spp.***

As espécies bacterianas *Enterococcus* spp. de Gram positivo pertencem à flora bacteriana normal do trato gastrointestinal, mas podem causar uma grande variedade de infecções como: endocardite, bacteriemia, meningite, infecções urinárias e infecções do sítio cirúrgico. Estirpes de *Enterococcus faecalis* conferem elevado nível de resistências

aos aminoglicosídeos, enquanto que estirpes de *Enterococcus faecium* conferem elevada resistência à vancomicina (ECDC, 2014).

**iv. *Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria de Gram positivo responsável por causar pneumonia nosocomial e infeção da corrente sanguínea. Esta bactéria tem demonstrado elevada resistência à penicilina (ECDC, 2014).

**2.2.2. Principais bactérias de Gram negativo causadoras de infeção nosocomial em Portugal**

**i. *Klebsiella pneumoniae***

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* é também uma das bactérias responsáveis por provocar infeções hospitalares, como infeções da corrente sanguínea e das vias respiratórias. Consiste numa bactéria de Gram negativo patogénica, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, que pode colonizar o trato gastrointestinal, faringe e pele. Tem revelado elevada resistência às cefalosporinas de terceira geração e carbapenemos, o que deixa a colistina como única opção terapêutica (Khan *et al.*, 2015; OMS, 2016).

**ii. *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* torna-se também um desafio para a saúde pública de grande importância, dada a resistência aos antibióticos conferida pela produção de  $\beta$ -Lactamases de Espectro Alargado e de carbapenemases, assim como *Klebsiella pneumoniae*. Esta bactéria de Gram negativo é uma das principais causas de surgimento de Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos (VAP) (Viehman *et al.*, 2014).

**iii. *Pseudomonas aeruginosa***

É uma bactéria de Gram negativo não fermentativa, causando maioritariamente infeções em doentes imunocomprometidos, sendo responsável por causar elevadas taxas de mortalidade. Pode colonizar os rins, trato urinário e trato respiratório superior, causando várias infeções como infeções do sítio cirúrgico, infeções do trato urinário, pneumonia e bacteriemia. Em 2012, foram isoladas estirpes com resistência aos aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e carbapenemos (ECDC, 2014; Khan *et al.*, 2015).

**iv. *Escherichia coli***

Estirpes resistentes de *Escherichia coli*, principalmente com resistência às fluoroquinolonas, são das bactérias de Gram negativo que mais causam infeções hospitalares, principalmente infeções do trato urinário (OMS, 2016; Rath e Padhy, 2015).

### 2.3. Principais áreas assistenciais onde surgem infeções nosocomiais

Apesar da transmissão de Organismos Multirresistentes aos Antibióticos (MDRO) ser mais frequentemente documentada em Unidades de Cuidados Intensivos, existem outras áreas onde também são reportados. As unidades de cuidados continuados, queimados e neonatais são alguns exemplos dessas áreas assistenciais (CDC, 2009). Em Portugal, algumas das principais especialidades onde surgem infeções nosocomiais estão representadas na Figura 2.

Em 2012, a prevalência de Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde foi superior nas UCI, reabilitação, cirurgia e serviços de medicina geral, tendo sido mais reduzida no serviço de pediatria, obstetrícia, ginecologia e psiquiatria (DGS, 2013).

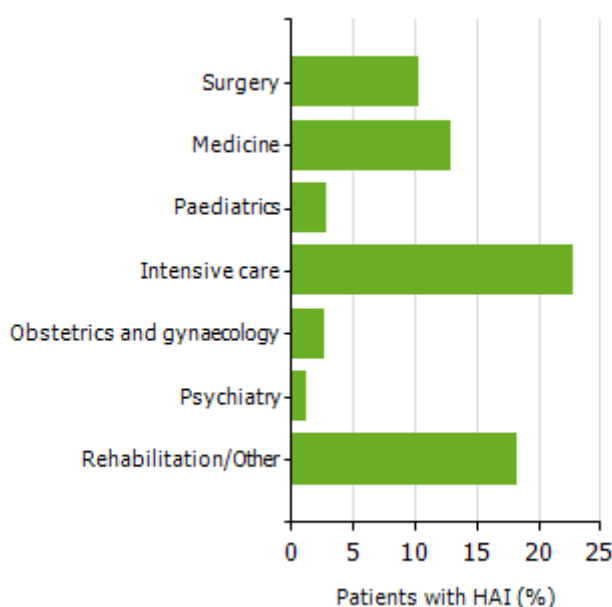


Figura 2. Prevalência de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde em diferentes áreas assistenciais hospitalares em Portugal em 2011-2012 (Adaptado de HAI-Net/ECDC, 2013).

Mais de 20% das infeções são adquiridas nas UCI estão associadas com taxas consideráveis de mortalidade e elevados custos, dado a condição patológica dos doentes e à utilização de procedimentos invasivos, como cateteres e ventiladores mecânicos. Por

esse motivo, serão consideradas maioritariamente as infeções nosocomiais que prevalecem nestas unidades (Brusselsaers *et al.*, 2011).

Pacientes que se integram em serviços de reabilitação também possuem elevado risco de sofrerem uma infeção, dado que a maior parte são doentes com idade avançada e possuem certas disfunções associadas (High *et al.*, 2009).

Idades extremas (infância e idade geriátrica) estão associadas a menor resistência face a infeções, assim como portadores de doenças crónicas e lesões na pele e mucosas, o que conduz ao aparecimento de infeções nas especialidades de pediatria, neonatos e geriatria (INSA, 2002).

Os recém-nascidos que se encontram em Unidades Intensivas de Neonatais (UIN) são facilmente acometidos por infeções nosocomiais, dado a imaturidade dos seus sistemas orgânicos, imaturidade do seu sistema imunitário, baixo peso ao nascimento, pouco tempo gestacional ou ainda devido ao uso de cateteres intravasculares e hospitalização prolongada (Christina *et al.*, 2015).

Por sua vez, doentes com idade superior a 65 anos revelam maior incidência de infeções nosocomiais, dado a diminuição das defesas do sistema imunitário, mobilidade condicionada, incontinência, disfagia, doenças crónicas e desnutrição (Özdemir e Dizbay, 2015).

Durante procedimentos cirúrgicos há elevado risco de contaminação bacteriana, estando este risco diretamente relacionado com o tipo de procedimento cirúrgico, tipo de ferida cirúrgica criada, grau de contaminação da sala de operações e fatores de risco do próprio doente, tópicos que irão ser abordados posteriormente (Reichman e Greenberg, 2009).

## 2.4. Tipos de infeções nosocomiais

Existem várias Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde, sendo que, as mais prevalentes são as Infecções da Corrente Sanguínea Associada a Cateteres Venosos Centrais (CLABSI), Infecções do Trato Urinário Associadas a Cateteres (CAUTI), Infecções do Sítio Cirúrgico (SSI) e Pneumonia Associada ao Hospital (HAP) e Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos (VAP) (CDC, 2014).

São também exemplo de infeções nosocomiais, apesar da sua menor incidência, as infeções gastrointestinais, a maioria provocada por *Clostridium difficile*, e infeções da pele e tecidos moles (DGS, 2013).

Em Portugal, a pneumonia e infeções do trato respiratório inferior são as mais prevalentes, seguidas de infeções do trato urinário, infeções do sítio cirúrgico, infeções da corrente sanguínea, infeções gastrointestinais, infeções sistémicas e infeções dos tecidos moles e pele – Figura 3 (DGS, 2013).

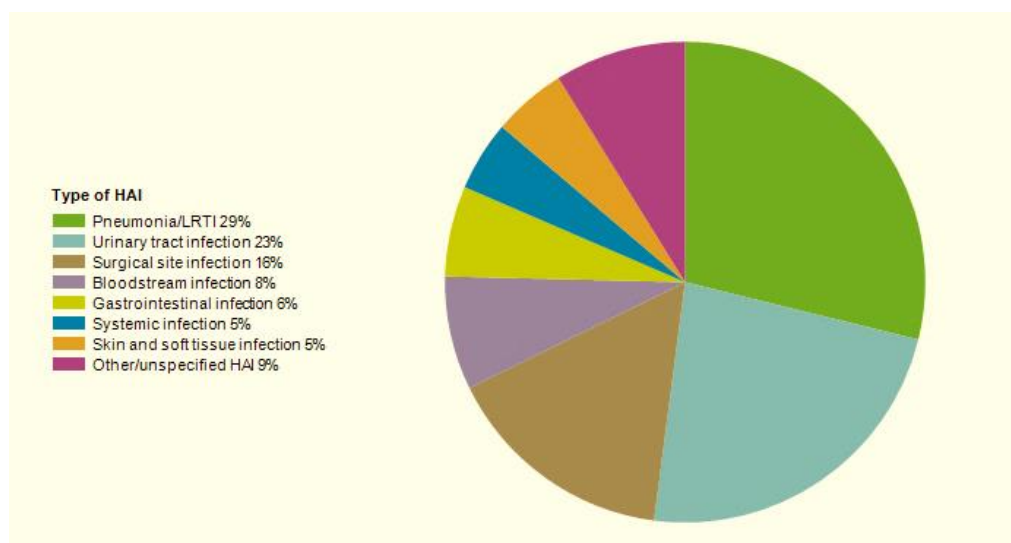


Figura 3. Tipos de Infecções Associadas a Cuidados de Saúde nos hospitais portugueses em todas as áreas assistenciais em 2011-2012 (Adaptado de HAI-Net/ECDC, 2013).

As bactérias responsáveis por causar infeções nosocomiais são diferentes, caso se tratem de Infecções Associadas ao uso de Cateteres Venosos Centrais (CLABSI), Infecções do Trato Urinário Associadas a Cateteres (CAUTI), Infecções do Sítio

Cirúrgico (SSI), Pneumonia Associada ao Hospital (HAP) ou Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos (VAP). Normalmente, os cocos de Gram positivo são os principais causadores de infeções da corrente sanguínea e infeções do sítio cirúrgico, as *Enterobacteriaceae* são responsáveis por causar maioritariamente infeções do trato urinário, como *Escherichia. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, as bactérias de Gram negativo não fermentadoras por causarem pneumonia associada a ventiladores, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, e bactérias anaeróbias, como *Clostridium difficile*, por causarem infeções gastrointestinais (ECDC, 2013).

#### **2.4.1. Pneumonia Associada ao Hospital (HAP) e Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos (VAP)**

É considerada Pneumonia Associada ao Hospital (HAP) quando surge pneumonia após 48h a admissão do doente. Já a Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos é uma infeção adquirida no hospital, que surge 48 horas ou mais após a colocação de um tubo endotraqueal (Badawy *et al.*, 2015; Trubiano e Padiglione, 2015).

Normalmente, a Pneumonia Associada aos Hospitais é menos severa, no entanto, indivíduos com HAP podem desenvolver também graves consequências como falha respiratória, derrames pleurais, choque séptico, falha renal e empiema, e caso a infeção tenha origem nas UCI, observam-se taxas de mortalidade similares às provocadas por Pneumonia Associada a Ventiladores Mecânicos (Kalil *et al.*, 2016).

A presença de tubo endotraqueal em doentes a receber ventilação mecânica, dificulta a eliminação mucociliar e o reflexo da tosse, promovendo a acumulação de secreções traqueobronquiais, e, conseqüentemente, o risco de se desenvolver pneumonia. Para além disso, o seu uso provoca a colonização de bactérias endógenas da orofaringe no trato respiratório inferior por microaspiração (Gil-Perotin *et al.*, 2012).

Outras fontes de inóculo descritas, para além da orofaringe, são a área subglótica, seios nasais e trato gastrointestinal (Hellyer *et al.*, 2016).

A produção de biofilmes bacterianos intraluminais no tubo endotraqueal é um importante fator que leva ao desenvolvimento de pneumonia, tendo-se de recorrer à nebulização de antibióticos para a sua erradicação (Zolfaghari e Wyncoll, 2011).

A Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica pode ser classificada em precoce (quando o tempo de hospitalização é inferior a 5 dias) ou em tardia (quando o tempo de hospitalização é superior a 5 dias). O tipo de microorganismos que são responsáveis pelo desenvolvimento da infeção, depende diretamente do tempo de permanência do ventilador mecânico. Geralmente, a pneumonia precoce está associada a um melhor prognóstico, dado as bactérias responsáveis serem sensíveis aos antibióticos, enquanto que a pneumonia tardia é frequentemente causada por microorganismos resistentes, sendo mais difícil de tratar e estando associada a elevadas taxas de mortalidade (Restrepo *et al.*, 2013).

As bactérias responsáveis por causar infeção precoce são sobretudo *Streptococcus pneumoniae* e outras espécies de *Streptococcus*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina, bacilos entéricos de Gram negativo sensíveis a antibióticos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. e *Serratia marcescens*. As bactérias responsáveis por causar pneumonia tardia são *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -Lactamases de Espectro Alargado (ESBL). Bactérias endógenas da orofaringe, como *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* de coagulase negativo e *Neisseria*, também são responsáveis por provocar pneumonia (Kalanuria *et al.*, 2014).

Em Portugal, em 2012, as principais espécies bacterianas responsáveis por causar pneumonia foram *Pseudomonas aeruginosa* (19.9%), *Staphylococcus aureus* (19.9%), *Acinetobacter* spp. (14.1%) e *Klebsiella* spp. (11.0%). Em menor percentagem foram reportadas as espécies *Enterobacter* spp. (8.4%), *Escherichia coli* (6.9%), *Serratia* spp. (3.5%), *Enterococcus* spp. (0.9%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (2.3%) (ECDC, 2014).

## **i. Diagnóstico**

Deve-se suspeitar de pneumonia associada a ventiladores mecânicos ou de pneumonia associada ao hospital quando se observam infiltrados ou fluídos no interior dos alvéolos pulmonares, febre, leucocitose e produção de secreções traqueobronquiais purulentas (Koenig e Truwit, 2006).

Existe um sistema de diagnóstico deste tipo de infeção nosocomial que é efetuado tendo em conta os resultados clínicos, fisiológicos, radiológicos e microbiológicos (Tabela 1). Neste sistema, são analisados os seguintes parâmetros: temperatura, número de leucócitos no sangue, alterações nas secreções traquiais, presença ou não de infiltrados, presença ou não de crescimento bacteriano e nível de oxigenação. Cada parâmetro está associado a uma pontuação, que indicará, ou não, a presença de pneumonia. A pontuação final é distribuída numa escala de 0 a 12, sendo considerada pneumonia quando a pontuação obtida se verifica superior a 6 pontos. No entanto, este teste não é totalmente fidedigno, tendo uma sensibilidade e especificidade de 65 e 64%, respetivamente (Kalanuria *et al.*, 2014).

Tabela 1. Diagnóstico de pneumonia associada ao hospital e ventiladores mecânicos (Adaptado de Kalanuria *et al.*, 2014).

Parâmetro	Resultado	Pontuação
Temperatura (°Celsius)	36.5-38.4 °C	0
	38.5-38.9 °C	1
	≤ 36 ou ≥ 39 °C	2
Leucócitos (células/mm <sup>3</sup> )	4,000-11,000/mm <sup>3</sup>	0
	< 4,000 ou > 11,000/mm <sup>3</sup>	1
	≥ 500	2
Secreções traqueais	Nenhuma	0
	Poucas/Não-purulentas	1
	Purulentas	2
Radiograma ao torax	Sem infiltrado	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2
Cultura microbiana	Nenhum ou pouco crescimento	0
	Crescimento considerável	1
	Crescimento considerável e visualização na coloração de gram	2
Oxigenação	> 240 ou Síndrome da insuficiência respiratória aguda	0
	≤ 240 e ausência de Síndrome da insuficiência respiratória aguda	2

## ii. Fatores de risco

Alguns dos aspetos que contribuem para a contração de pneumonia associada a ventiladores são a sedação continuada, cabeça pouco elevada na cama e doenças severas (Gianakis *et al.*, 2015).

A elevação da cabeça na cama a um ângulo de 30-45° demonstrou que a aspiração traqueobronqueal era diminuída, assim como a incidência de pneumonia. A sedação do

doente é universal, para assegurar o máximo conforto dos doentes perante a colocação e uso do tubo endotraqueal. No entanto, a sua administração continuada está relacionada a maiores tempos de utilização de ventilação mecânica, o que aumenta a probabilidade de ocorrer infecção, pelo que a interrupção da sedação é recomendada. Outra recomendação para prevenção da infecção é efetuar a drenagem das secreções subglóticas, que se acumulam neste local, devido a microaspiração, através da utilização de tubos endotraqueais com cateteres de sucção. A troca de circuito de gases deve ser efetuada com pouca frequência, já que, é também um fator, que está relacionado à maior propensão de pneumonia, dado a excessiva manipulação do ventilador por parte dos profissionais de saúde (Hellyer *et al.*, 2016).

### **iii. Tratamento**

Um tratamento efetivo requer uma concentração de antibiótico nos pulmões que exceda a Concentração Mínima Inibitória (CMI) da bactéria. Alguns antibióticos, como as fluoroquinolonas, penetram bem nos pulmões quando administrados por via intravenosa (IV), no entanto, outros antibióticos como  $\beta$ -lactâmicos, colistina, aminoglicosídeos e glicopéptidos, como a vancomicina, têm fraca penetração nos pulmões, e doses superiores destes mesmos antibióticos estão relacionadas com reações adversas e toxicidade. Deste modo, a administração de antibioterapia por aerossol tem-se mostrado vantajosa, dado que promove a penetração do antibiótico no local, o que facilita a sua distribuição nos tecidos sem que ocorra toxicidade (Bassetti *et al.*, 2016).

## **2.4.2. Infecções do Trato Urinário Associadas a Cateteres (CAUTI)**

### **i. Definição**

De acordo com o Centro de Controlo de Doenças (CDC) e com o Centro Europeu do Controlo de Doenças (ECDC), classifica-se como Infecção do Trato Urinário (ITU) associada ao uso de cateter quando se verifica a presença de  $\geq 10^5$ /ml UFC de pelo menos uma espécie bacteriana na urina, quando o cateter está a ser utilizado por tempo superior a 2 dias, na presença de sintomas clínicos, ou na ausência deles, com a presença no sangue de  $\geq 100.000$  UCF/ml relativos à mesma bactéria isolada da urina (CDC, 2016; ECDC, 2010).

As bactérias de Gram negativo são as principais causadoras de Infecções do Trato Urinário (ITU), a maior parte delas associadas a cateterização uretral. Após o segundo dia de cateterização, estima-se que o risco para que se desenvolva uma bacteriúria aumenta 5 a 10% por dia (Iacovelli *et al.*, 2014).

Associada à cateterização do trato urinário existe uma agravante quando a infeção atinge a corrente sanguínea, apesar da prevalência ser reduzida (<1%), sendo causa de elevadas taxas de morbilidade (30%) associadas a infeções sistémicas secundárias (Lam *et al.*, 2014).

### **ii. Fatores de risco**

Para além da cateterização prolongada, o uso de antibióticos sistémicos, existência de infeções ativas noutros locais, diabetes mellitus, malnutrição e/ou elevada creatinina são alguns exemplos de fatores que aumentam a probabilidade de ocorrer uma ITU. O sexo do indivíduo também condiciona o seu aparecimento, sendo as mulheres geralmente mais afetadas do que os homens (Parida e Mishra, 2013).

Por outro lado, a bacteriemia associada à infeção urinária é normalmente associada a diferentes fatores de risco, sendo mais prevalente no sexo masculino, em pacientes que estão a fazer uma terapia imunossupressora, pacientes com historial de doença maligna, fumadores e doentes que permanecem algum tempo no hospital após o aparecimento de bacteriúria (Chenoweth e Saint, 2013).

O inapropriado uso de cateteres é um fator que está relacionado com o aparecimento de infeções nosocomiais. Os cateteres devem ser utilizados em situações exclusivas, só quando indicados e retirados quando já não são necessários. A algaliação é aconselhada somente em casos de retenção urinária, obstrução da bexiga, casos de pre-operatório de cirurgias urológicas ou de estruturas contíguas, recolhas de urina para análises em doentes com historial clínico agravado, para melhorar o conforto em pacientes em fase terminal, em pacientes com incontinência devido a feridas abertas na região sacral ou perineal e em pacientes que requerem a imobilização prolongada (Meddings *et al.*, 2014).

Para alguns casos é possível optar por outras alternativas à cateterização urinária a longo termo. Exemplos dessas alternativas são ultrassons de bexiga portátil e cateterização intermitente, que se demonstrou eficaz em doentes com bexiga neurogénica. O cateter preservativo é também uma alternativa, para doentes do sexo masculino, que não tenham retenção urinária nem obstrução na saída da bexiga (Chenoweth e Saint, 2013).

### **iii. Patogénese**

Geralmente, os microorganismos causam infeção do trato urinário associada a cateteres quando alcançam a bexiga, pela sua ascensão pelo canal da uretra, através do períneo. Na maior parte dos casos (66%), as bactérias migram no biofilme pela superfície externa do cateter. Nestes casos, as bactérias são bactérias endógenas da flora intestinal e do períneo. Numa menor percentagem (34%), estas infeções são adquiridas por contaminação intraluminal, sendo as bactérias causadoras de origem exógena, ou seja, transmitidas pelos profissionais de saúde (Chenoweth e Saint, 2013).

As bactérias são detentoras de mecanismos de virulência que lhes permitem sobreviver e ascender ao longo do trato urinário. Possuem adesinas que reconhecem recetores no epitélio da bexiga, como integrinas e uroplaquinas, que favorecem a sua colonização. Produzindo biofilmes, as bactérias conseguem resistir ao efeito dos antimicrobianos e proteger-se da defesa imunitária do hospedeiro. São ainda capazes de produzir toxinas e proteases (o que leva à libertação de nutrientes pelas células

hospedeiras) e de sintetizar sideróforos para aquisição de ferro, conseguindo, assim, as condições necessárias para que ocorra a sua multiplicação. Deste modo, conseguem chegar aos rins mais facilmente, colonizando o seu epitélio, cuja aderência é facilitada pela presença de adesinas, pili e flagelos. Atravessando a barreira epitelial renal, podem chegar à corrente sanguínea e produzir bacteriemia (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Alguns dos mecanismos de virulência acima descritos, encontram-se exemplificados na Figura 4.

*Pseudomonas aeruginosa* e *Morganella morganii* produzem uma série de proteases como é o caso da elastase LasB, peptidase PrpL e protease alcalina AprA (Lassek *et al.*, 2015).

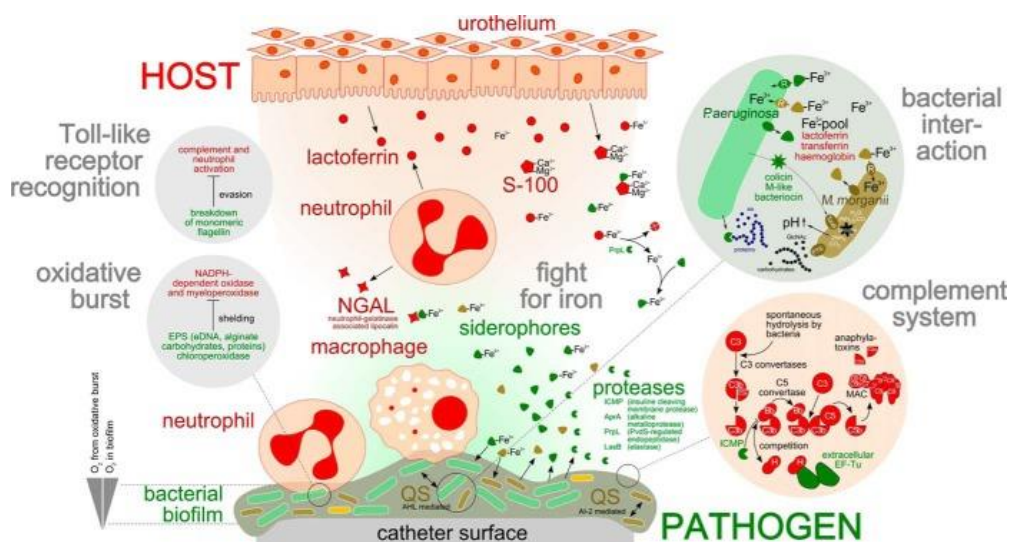


Figura 4. Mecanismos de virulência desenvolvidos pelas bactérias que lhes permitem sobreviver no trato genito-urinário (Adaptado de Lassek *et al.*, 2015).

Em Portugal, as principais espécies bacterianas que estão relacionadas com o aparecimento de infeções do trato urinário associadas ao uso de cateteres são *Escherichia coli* (20.3%), *Enterococcus* spp. (20.3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (16.2%). Em menor percentagem foram documentadas *Klebsiella* spp. (10.8%), *Enterobacter* spp. (9.5%), *Proteus* spp. (4.1%), *Morganella* spp. (2.7%), *Staphylococcus* de coagulase negativo (1.4%) e *Acinetobacter* spp. (1.4%) (ECDC, 2014).

Nas infeções causadas por bactérias do género *Proteus* spp. ocorre a formação de encrustações de minerais no interior dos cateteres, dado que as espécies pertencentes a

este género têm a capacidade de produzir a urease, responsável pela hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amónia. A amónia é altamente tóxica para o urotélio, pelo que propicia a sua destruição. A hidrólise é responsável ainda por aumentar o pH urinário, o que leva à precipitação de cristais de cálcio, precipitados de fosfato de magnésio e amónia, dando origem a biofilmes cristalinos. Estes, conferem proteção relativamente à atividade antibacteriana e ao sistema imunitário do hospedeiro, para além de bloquearem a drenagem da urina através dos ureteres, provocando o seu refluxo e originando pielonefrite, choque e septicemia (Chenoweth e Saint, 2013; Flores-Mireles *et al.*, 2015).

### **2.4.3. Infecções do Sítio Cirúrgico (SSI)**

#### **i. Definição**

A Infecção do Sítio Cirúrgico (SSI) consiste na infecção que advém de um procedimento cirúrgico, ocorrendo perto ou no local de incisão num prazo de 30 dias após a operação, ou de 90 dias, no caso de implantes. O CDC e o Sistema Nacional de Infecção Nosocomial define SSI, quando se observam os seguintes critérios: exsudado purulento visível no local cirúrgico; cultura positiva obtida do local após sutura da ferida; diagnóstico de infecção pelo cirurgião; sítio cirúrgico que requer reabertura após surgimento de sinais e sintomas como sudorese, rubor e calor (Diaz e Newman, 2015).

Em 1964, a Academia Nacional de Ciências introduziu um sistema de classificação da ferida procedente da operação, consoante o grau de contaminação microbiano em limpa, limpa-contaminada, contaminada e suja (Mioton *et al.*, 2013). A classificação das feridas cirúrgicas encontra-se explícita na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação das feridas cirúrgicas (Adaptado de CDC, 2016).

<b>Limpa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ferida não infetada.</li><li>• Não há abordagem dos tratos respiratório, geniturinário, digestivo ou orofaringe.</li><li>• Primariamente fechadas ou drenagem fechada, se necessária.</li><li>• Trauma não penetrante.</li></ul>
<b>Limpa-contaminada</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Há abordagem dos tratos respiratório, geniturinário, digestivo ou orofaringe.</li><li>• Situações controladas e sem contaminação não usual.</li></ul>
<b>Contaminada</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Feridas traumáticas recentes (com menos de 4 horas), abertas.</li><li>• Contaminação grosseira durante cirurgia de trato digestivo, manipulação de via biliar ou geniturinária na presença de bile ou urina infetadas.</li><li>• É encontrada durante a cirurgia a presença de inflamação aguda não purulenta.</li></ul>
<b>Suja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Feridas traumáticas antigas com tecido desvitalizado, corpos estranhos ou contaminação fecal.</li><li>• Trauma penetrante há mais de 4 horas.</li><li>• Vísceras perfuradas ou secreção purulenta encontradas durante a cirurgia.</li></ul>

As infeções do sítio cirúrgico podem ainda ser classificadas em incisional superficial, se acometem a pele e o tecido subcutâneo; incisional profunda, quando envolvem tecidos moles profundos, como o músculo e fáscia; muito profundas, no caso de infeções que envolvem órgãos e cavidades corporais, estando, estas últimas, relacionadas com taxas de mortalidade e custos mais elevados (Chopra *et al.*, 2011).

Os procedimentos cirúrgicos mais comuns que levam ao aparecimento de SSI, segundo um estudo efetuado na Universidade Duke nos Estados Unidos, são as cirurgias do cólon, hérnias, cesarianas, artroplastias do joelho e da anca, cirurgias do peito e abdómen e cirurgias da coluna (laminectomias) (Lewis *et al.*, 2013).

Em Portugal, as principais cirurgias e taxas de infeções que advêm das mesmas, desde o ano de 2011 até 2014, estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico em Portugal entre os anos de 2011 e 2014 (Adaptado de DGS, 2016).

	<b>Cólon e reto</b>	<b>Biliar</b>	<b>Prótese de anca</b>	<b>Prótese de joelho</b>
<b>2011</b>	20,7%	2,2%	1,7%	3,4%
<b>2012</b>	23,7 %	2,2%	1,5%	2,3%
<b>2013</b>	16,6%	2,0%	0,8%	2,0%
<b>2014</b>	17,2%	2,4%	0,6%	1,3%
<b>Variação 2011-2014</b>	Redução de 17%	Aumento de 9%	Redução de 65%	Redução de 62%

Geralmente, a taxa de ocorrência de infeção é superior quando se efetua uma cirurgia ao cólon, quando comparada com a colocação de próteses no joelho ou no quadril, no entanto, as artroplastias são mais difíceis de serem tratadas e, normalmente, requerem a substituição e remoção da prótese, antibioterapia sistémica prolongada e reabilitação devido à mobilidade condicionada (Diaz e Newman, 2015).

## ii. Fatores de risco

Existem alguns fatores de risco que se encontram associados ao aparecimento de Infecção do Sítio Cirúrgico (SSI), como idades extremas, desnutrição, obesidade, diabetes mellitus, fumadores, resposta imune alterada, terapia com corticosteróides, recente procedimento cirúrgico e hospitalização prolongada. A profilaxia com antibióticos é justificada em doentes neutropénicos, malnutridos ou que fazem imunossupressores. No entanto, para além da profilaxia antibacteriana, outros aspetos devem ser considerados para diminuição de SSI, como técnica e experiência do cirurgião, duração da operação, higienização da sala de operações, esterilização dos instrumentos que irão ser utilizados durante a cirurgia; preparação pré-operatória do doente, como antissepsia da pele e remoção adequada dos pêlos; e monitorização

perioperatória do doente, como o controlo da temperatura (normoterapia) e glicemia, que se deve apresentar inferior a 200 mg/dL (Bratzler *et al.*, 2013).

A profilaxia com antibióticos tem de ser efetuada num tempo determinado para que seja reduzida a probabilidade de se adquirir uma SSI. Antibióticos administrados muito cedo ou muito depois reduzem a sua eficácia e aumentam o risco de se adquirir uma infeção (SIGN, 2008).

A norma 031/2013, relativa à Profilaxia Antibiótica Cirúrgica na Criança e no Adulto, indica que a profilaxia antibiótica deve ser efetuada nos 60 minutos que antecedem a operação, ou nos 120 minutos antes, no caso do antibiótico ser a vancomicina. A dose de antibiótico que é administrada e respetivo intervalo entre as doses, estão tabelados e dependem diretamente da classe de antibiótico (Norma 031/2013 de 31 de Dezembro) (Anexo 1).

Os microorganismos causadores de infeção dependem do tipo de ferida que se observa. As bactérias isoladas após procedimentos limpos são sobretudo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* de coagulase negativo (*Staphylococcus epidermidis*). Em procedimentos limpos-contaminados, incluindo procedimentos abdominais e coração, rim e transplantações de fígado, os organismos predominantes são bacilos de Gram negativo, *Enterococcus* e bactérias da flora comensal (Bratzler *et al.*, 2013).

Nos dois tipos de procedimentos é recomendada a profilaxia com antibiótico, sendo a cefazolina o antibiótico de primeira escolha para profilaxia de cirurgias limpas e para a maioria de cirurgias limpas-contaminadas (Norma 031/2013 de 31 de Dezembro) (Anexo 2).

### **iii. Infecções periprotéticas**

As infeções associadas a artroplastias mais prevalentes são as do joelho e do quadril. No entanto, estão relatadas outras infeções recorrentes de artroplastias, nomeadamente no ombro, anca e cotovelo. A infeção pode ocorrer durante a cirurgia de colocação da prótese ou nas cirurgias de revisão. A perda de cimento ósseo, existência de fratura periprotética, fratura do material protetético, má posição do implante, deslocação ou

instabilidade do implante são alguns dos fatores que requerem cirurgias adicionais (Tande e Patel, 2014).

Existem dois tipos de infeção, exógena e hematogénica, correspondendo a infeção exógena à infeção que ocorre durante a cirurgia primária ou durante a fase inicial pós-operatória, e a hematogénica à infeção que normalmente é detetada com o aparecimento de sintomas após um período significativo da cirurgia (Becker *et al.*, 2016).

A Sociedade Internacional de Infeção Musculoesquelética (MSIS) indica alguns sinais e sintomas clínicos, na altura de se efetuar o diagnóstico de uma infeção associada a próteses articulares. Pode-se, então, considerar uma Infeção Articular Periprotética (IAP), na presença de drenagem a comunicar com a prótese, na presença de um agente patogénico em dois ou mais tecidos diferentes ou fluídos (presentes na prótese articular), detetado através de cultura bacteriana, ou na existência de três dos cinco sinais seguintes: elevada taxa de sedimentação dos eritrócitos e elevada proteína-c reativa no soro; elevado número de leucócitos no líquido sinovial ou alterações ao teste da esterase leucocitária; elevado número de células polimorfonucleares no líquido sinovial; resultado positivo numa análise histológica do tecido periprotético; resultado positivo numa análise de uma cultura bacteriana (Shahi e Parvizi, 2015).

As principais fontes de contaminação são sobretudo a pele do doente e os tecidos moles. Existem alguns fatores de risco associados como diabetes mellitus, obesidade, artrite reumatóide, hipercolesterolemia, malnutrição, doença pulmonar, anemia, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, tromboembolismo venoso, alcoolismo, entre outros (Shahi e Parvizi, 2015).

O controlo da infeção é conseguido através de técnica assética e experiência do cirurgião. O tratamento geralmente requer antibioterapia venosa ou oral, tratamento cirúrgico, como desbridamento, retenção da prótese, remoção do implante e substituição por um novo, ou no pior dos casos, amputação e artrodese (Tande e Patel, 2014).

#### **2.4.4. Infecções da Corrente Sanguínea Associadas a Cateteres Venosos Centrais (CLABSI)**

##### **i. Definição**

O Centro de Controlo de Doenças (CDC) define Infecção da Corrente Sanguínea Associada a Cateteres Venosos Centrais como a infeção que surge quando um agente patogénico é isolado a partir de uma cultura sanguínea de um determinado doente que apresenta sinais e sintomas de infeção, no momento de inserção de um cateter, ou após 48h a sua inserção. Trata-se, assim, de uma infeção que se desenvolve pela entrada de bactérias na corrente sanguínea, através de Cateteres Venosos Centrais (CDC, 2010).

Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) consistem em cateteres intravasculares que terminam no coração, ou perto dele, ou num dos grandes vasos, como a artéria aorta, pulmonar, veia cava superior ou inferior, veia basílica, cefálica, subclávia, femural ou umbilical (ECDC, 2010).

São dispositivos médicos essenciais no tratamento de doentes hospitalizados e em grave estado de saúde. Para além disso, possibilitam aos profissionais de saúde melhorar a praticabilidade clínica, uma vez que facilitam o acesso venoso, permitindo fazer colheitas de sangue, efetuar infusões de medicação e monitorizações hemodinâmicas. No entanto, este tipo de cateteres é considerado como sendo a principal causa de infeção hospitalar associada a infeções da corrente sanguínea (Chopra *et al.*, 2013).

As infeções da corrente sanguínea podem ser classificadas em primárias ou secundárias, podendo produzir-se bacteriemia como infeção posterior a qualquer uma das infeções hospitalares referidas. Quando se tratam de infeções provocadas por CVC, denominam-se de infeções da corrente sanguínea primárias, dado a causa de infeção não estar associada a outro local do corpo (DGS, 2010).

A Infecção da Corrente Sanguínea associada a cateteres leva ao aumento dos custos, ao prolongamento do tempo de hospitalização e ainda ao incremento das taxas de mortalidade. Num estudo recente efetuado em 322 camas de hospitais portugueses,

entre 2009 e 2012, as infeções da corrente sanguínea associada a cateteres resultaram aproximadamente em custos adicionais de 7930.84€ a 11,230.42€, associados a uma hospitalização prolongada de 20 a 25 dias, para além do tempo considerado previsto, e numa alteração da taxa de mortalidade de 8.58% a 18.18% (Fiorentino, 2014).

## ii. Patogénese

Existem quatro formas possíveis (Figura 5) para se desenvolver uma infeção associada a este tipo de cateteres:

- a) A primeira, pode ocorrer por migração das bactérias através do tubo do cateter, atravessando a ferida criada pela sua inserção. Estas bactérias podem ser originárias da flora bacteriana do doente, do desinfetante contaminado ou das mãos dos profissionais de saúde. A entrada da bactéria pode ocorrer durante a inserção, se o cateter já estiver contaminado, ou por posterior contaminação, se o cateter permitir a migração da mesma até ao local da ferida;
- b) A segunda via de infeção é através do canhão do cateter, que pode ficar contaminado com as mãos dos profissionais de saúde, durante a administração de infusões, por exemplo, ou pela flora bacteriana dos doentes;
- c) A terceira via é através do sangue do doente, quando já se encontra contaminado;
- d) Finalmente, a quarta via ocorre por contaminação da infusão, por via extrínseca ou intrínseca, pelo administrador da infusão ou pelo próprio fluído/medicação contaminado(a), respetivamente (Gahlot *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2015).

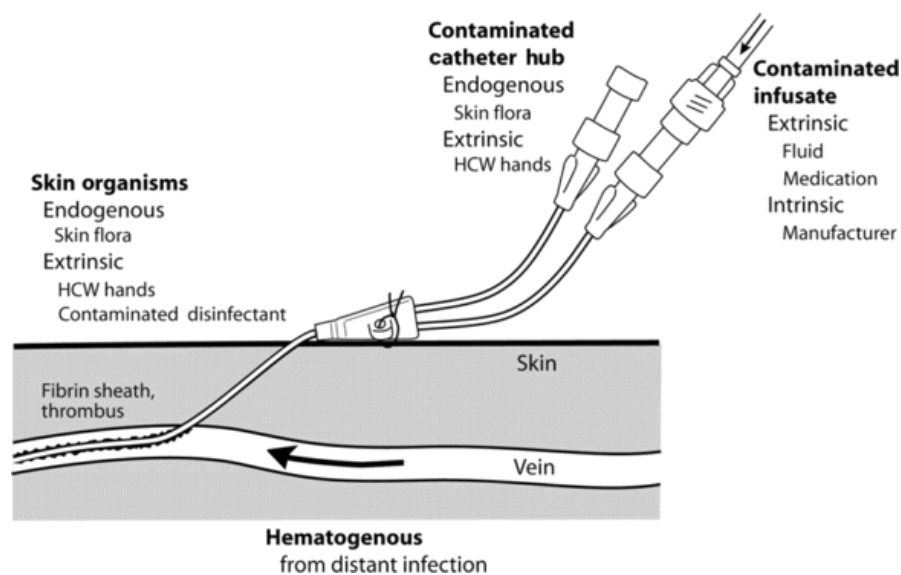


Figura 5. Formas pelas quais se pode desenvolver uma infecção associada a cateter venoso central (Adaptado de Latif *et al.*, 2015).

Posteriormente, a colonização das bactérias nos Cateteres Venosos Centrais é facilitada pelo desenvolvimento de biofilmes nas suas superfícies. Os biofilmes, consistem, assim, numa defesa natural das bactérias para sobreviverem e resistirem aos antibióticos. As bactérias *Staphylococcus* spp. são reconhecidas como sendo as principais responsáveis pela formação de biofilmes em cateteres, principalmente estirpes MRSA. *Staphylococcus aureus* adere à superfície do cateter, devido às proteínas de superfície de que possui na parede celular, iniciando a colonização ao produzir biofilmes, podendo estes ser formados 24h após a inserção do cateter, servindo como porta de entrada, posteriormente, na corrente sanguínea (Esposito *et al.*, 2013).

### iii. Espécies bacterianas responsáveis por causar infecções da corrente sanguínea associada a cateteres intravasculares em Portugal

Com base no “Annual epidemiological report” efetuado pela ECDC em 2014, em Portugal, as bactérias responsáveis por causar infeção sistémica associada ao uso de cateteres nas UCI são *Staphylococcus* de coagulase negativo (15.0%), *Klebsiella* spp. (12.7%), *Staphylococcus aureus* (11.7%) e *Enterococcus* spp. (11.3%). Outras espécies reportadas no mesmo estudo, embora em menor percentagem, foram *Pseudomonas* spp.

(9.4%), *Enterobacter* spp. (9.4%), *Escherichia coli* (7.0%), *Serratia* spp. (4.7%) e *Acinetobacter* spp. (3.8%) (ECDC, 2014).

#### iv. Fatores de risco e métodos de diagnóstico

Os fatores que estão associados ao aparecimento destas infeções são vários. Os de maior risco são a hospitalização prolongada antes da cateterização venosa, duração prolongada da cateterização, colonização microbiana no local de inserção, colonização microbiana no canhão do cateter, inexperiência do operador ou fraca implementação de boas práticas para a inserção do cateter, presença de neutropenia, nutrição parenteral totalmente administrada pelo cateter, inadequada manutenção após a sua inserção e o tipo de cateter. A escolha do local de inserção também é um importante fator, estando a veia subclávia relacionada a um menor risco de contaminação, sendo referida como a melhor via de cateterização central venosa pelo “Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee”, sendo a veia jugular e femural consideradas as de maior risco (Chopra *et al.*, 2013).

Deve-se suspeitar de infeção da corrente sanguínea, quando se observa uma resposta anti-inflamatória associada ao uso de cateteres intravasculares. A presença de temperatura inferior a 36°C ou superior a 38°C, frequência cardíaca superior a 90/minuto, frequência respiratória superior a 20/minuto ou número de leucócitos inferior a 4000/ $\mu\text{L}$  ou superior a 12000/ $\mu\text{L}$  são alguns parâmetros clínicos indicativos de infeção (Shah *et al.*, 2013).

O diagnóstico laboratorial pode ser efetuado sem a retirada do cateter ou com a retirada do cateter, como pode ser observado na Tabela 4. A infeção está presente, quando se verifica(m) (Gahlot *et al.*, 2014):

- a) Uma hemocultura positiva da veia periférica, com a clara evidência que o cateter é a fonte;
- b) Manifestações clínicas de infeção como febre, calafrios, hipotensão ou sinais clínicos no local de saída do cateter como prurido, drenagem purulenta e transpiração;
- c) Uma cultura positiva da ponta do cateter semi-quantitativa ( $>15$  UFC/segmento do cateter) ou quantitativa ( $>10^3$  UFC/segmento do cateter), respeitante ao

mesmo microorganismo isolado do sangue periférico. Estes procedimentos requerem a retirada do cateter.

Outros métodos foram formulados com vista a evitar a retirada do cateter, que, por vezes, demonstra-se desnecessária. Exemplos desses métodos são hemoculturas qualitativas e hemoculturas quantitativas obtidas a partir do cateter venoso central e por punção venosa periférica. Obtém-se resultado positivo para infeção da corrente sanguínea associada ao uso de cateteres quando nas hemoculturas qualitativas se observa hemocultura positiva do cateter venoso central duas horas mais cedo em relação à amostra periférica e quando, nas hemoculturas quantitativas, se observa um crescimento 5 ou mais vezes superior na amostra do cateter venoso central do que na amostra periférica (Chopra *et al.*, 2013).

Tabela 4. Técnicas de diagnóstico de infeção da corrente sanguínea associada ao uso de cateteres (Adaptado de Gahlot *et al.*, 2014).

	<b>Ensaio</b>	<b>CLABSI</b>
<b>Técnicas que envolvem a retirada do cateter</b>	Cultura da ponta do cateter semi-quantitativa	>15 UFC/segmento do cateter
	Cultura da ponta do cateter quantitativa	>10 <sup>3</sup> UFC/segmento do cateter
<b>Técnicas que não envolvem a retirada do cateter</b>	Hemoculturas qualitativas	Cultura positiva da amostra do CVC ≤ 2 horas que amostra periférica
	Hemoculturas quantitativas	Racio >5:1 CVC vs amostra periférica

## v. Tratamento

O tipo de tratamento que é dado depende de vários fatores, como da gravidade da infeção, do agente causador e dos fatores de risco. O tratamento aconselhado é antibioterapia com vancomicina no caso de infeção por MRSA, dado a sua multi-resistência à maioria dos antibióticos. A daptomicina é normalmente utilizada como tratamento de segunda escolha, sendo utilizada quando existe uma concentração mínima inibitória  $>1\mu\text{g/mL}$  à vancomicina. O linezolid não é recomendado como tratamento de primeira escolha, no entanto, tem sido utilizado em alguns casos de bacteriemia, tendo-se demonstrado eficaz em alguns deles. Contra bacilos de Gram negativo podem ser utilizadas cefalosporinas de 4<sup>a</sup> geração (cefepima), carbapenemos, combinação de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamases (piperacilina com tazobactam) com ou sem um aminoglicosídeo, dependendo da situação em questão (Gahlot *et al.*, 2014; Shah *et al.*, 2013).

O elevado uso de antimicrobianos como a vancomicina no tratamento de bacteriemia causada por MRSA tem levado ao aparecimento de resistências a este antibiótico, criando estirpes resistentes à vancomicina (VRSA). Estas resistências têm por base a transferência horizontal de genes resistentes *vanA* através de estirpes de *Enterococcus*. Este gene de resistência leva à diminuição da atividade dos glicopéptidos vancomicina e teicoplanina, pela produção de resíduos intermediários na formação do peptidoglicano bacteriano, aos quais os antimicrobianos não se conseguem ligar (Fraimow e Tsigrelis, 2011; Sousa, 2005).

Nas estirpes de *Staphylococcus* de coagulase negativo há maior incidência de resistências aos glicopéptidos. Ocorre mais em *S. haemolyticus* e *S. epidermidis* (Sousa, 2005).

### **III. Resistências bacterianas aos antibióticos**

#### **3.1. Resistência intrínseca e resistência adquirida**

As resistências bacterianas demonstradas aos antibióticos podem ter diferentes etiologias, surgindo, assim, os termos de resistência intrínseca e resistência adquirida. A resistência intrínseca das bactérias deve-se à existência de genes no seu genoma bacteriano que lhes confere um fenótipo de resistência, que lhe é inerente. Tal facto, leva a que haja diferentes respostas aos antibióticos consoante o género, a espécie e a estirpe bacteriana em questão. Exemplo de resistência intrínseca é a resistência aos antibióticos daptomicina, vancomicina e teicoplanina por bactérias de Gram negativo, devido à presença da Membrana Externa (ME) que impede a sua difusão através da mesma (Blair *et al.*, 2015; Davies e Davies, 2010; Fraimow e Tsigrelis, 2011).

No entanto, as bactérias têm-se demonstrado resistentes aos antibióticos devido, não só às suas características de resistência intrínsecas, mas também devido a resistências adquiridas, como mutações cromossomais no genoma bacteriano e transmissão bacteriana de genes de resistência através de transferência horizontal, como genes que codificam para  $\beta$ -lactamases, amplificando, assim, a necessidade de adoção de medidas de controlo (Blair *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2015; Ruppé *et al.*, 2015).

O mecanismo de transferência horizontal de genes tem sido a principal causa da evolução e transmissão das resistências aos antibióticos, nomeadamente aos  $\beta$ -lactâmicos por bactérias entéricas em hospitais. A transferência de genes pode ocorrer por intermédio de elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposões, integrões ou bacteriófagos. As capacidades genéticas das bactérias de desenvolverem resistências têm sido beneficiadas pelo uso abusivo de antibióticos, o que se verifica nos hospitais, despoletando o aparecimento de genes de resistência. Estes genes, quando transmitidos por transferência horizontal, levam ao desencadeamento de múltiplos mecanismos de resistência (Davies e Davies, 2010; Giedraitienė *et al.*, 2011).

#### **3.2. Mecanismos de resistência aos antibióticos**

Os principais antibióticos utilizados na terapêutica e respetivo alvo de ação e mecanismo de resistência estão indicados na Tabela 5. Existem diversos mecanismos de

resistência desenvolvidos pelas bactérias e que são responsáveis pela inativação do antibiótico, como a ativação de enzimas de degradação do antibiótico, modificação do alvo do antibiótico, alteração da permeabilidade da membrana ao antibiótico, ativação de bombas de efluxo para expelir o antibiótico e a produção de biofilmes (Khameneh *et al.*, 2016; Sousa, 2005).

Tabela 5. Principais classes de antibióticos utilizados na terapêutica, respetivos mecanismos de ação e resistências observadas aos mesmos (Adaptado de Davies e Davies, 2010).

Classe de antibióticos	Exemplos	Alvo	Tipo de resistência
Beta-lactâmicos	Penicilinas (ampicilina), cefalosporinas (cefamicina), carbapenemos (meropenem), monobactamos (aztreonam)	Biossíntese de peptidoglicano	Hidrólise, efluxo, alteração do alvo
Aminoglicosídeos	Gentamicina, estreptomicina, espectinomicina	Tradução	Fosforilação, acetilação, nucleotidilação, efluxo, alteração do alvo
Glicopéptidos	Vancomicina, teicoplanina	Biossíntese de peptidoglicano	Inibição da biossíntese de peptidoglicano
Tetraciclina	Minociclina, tigeciclina	Tradução	Monooxigenação, efluxo, alteração de alvo
Macrólidos	Eritromicina, azitromicina	Tradução	Hidrólise, glicosilação, fosforilação, efluxo, alteração do alvo
Lincosamidas	Clindamicina	Tradução	Nucleotidilação, efluxo, alteração do alvo
Streptograminas	Sinercida	Tradução	Lise C-O, acetilação, efluxo, alteração do alvo
Oxazolidinonas	Linezonida	Tradução	Efluxo, alteração do alvo
Fenicóis	Cloranfenicol	Tradução	Acetilação, efluxo, alteração do alvo
Quinolonas	Ciprofloxacina	Replicação de DNA	Acetilação, efluxo, alteração do alvo
Pirimidinas	Trimetropim	Metabolismo C1	Efluxo, alteração do alvo
Sulfonamidas	Sulfametoxazol	Metabolismo C1	Efluxo, alteração do alvo
Rifamicinas	Rifampicina	Transcrição	Ribolisação-ADP, efluxo, alteração do alvo
Lipopeptidos	Daptomicina	Membrana celular	Alteração do alvo
Péptidos catiónicos	Colistina	Membrana celular	Efluxo, alteração do alvo

**i. Produção de enzimas de degradação dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos ( $\beta$ -lactamases)**

Tanto bactérias de Gram positivo como bactérias de Gram negativo são capazes de produzir  $\beta$ -lactamases, sendo as  $\beta$ -lactamases produzidas por bactérias de Gram positivo excretadas para o meio ambiente, e as produzidas por bactérias de Gram negativo retidas no periplasma (Sousa, 2005).

No entanto, a produção de  $\beta$ -lactamases é mais comum em bactérias de Gram-negativo, dado a utilização abusiva da classe de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em hospitais, como cefalosporinas, penicilinas e carbapenemos, em infeções causadas por este tipo de bactérias (Bush e Jacoby, 2010).

As  $\beta$ -lactamases são enzimas responsáveis por hidrolisar o anel  $\beta$ -lactâmico de penicilinas, cefalosporinas, monobactamos e carbapenemos. As primeiras a surgir foram as  $\beta$ -lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1 que hidrolisavam penicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas e algumas cefalosporinas. A resposta para estas resistências foi produzir: cefalosporinas de 3ª geração, como ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima; monobactamos, como o aztreonamo; e carbapenemos, como o imipenemo. No entanto, mutações nas TEM e SHV deram origem a  $\beta$ -Lactamases de Espetro Alargado (ESBL), com resistência às cefalosporinas de 3ª geração e ao aztreonamo, deixando os carbapenemos como principal opção terapêutica. Mas pelo seu uso terapêutico frequente, foram descritas outras  $\beta$ -lactamases que levam, também, à falha deste antibiótico e de todos os  $\beta$ -lactâmicos, as carbapenemases (Fraimow e Tsigrelis, 2011).

As principais bactérias que se demonstram responsáveis pela produção de carbapenemases são as pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e as não fermentadoras, como *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* (Ruppé *et al.*, 2015). Os tipos de carbapenemases mais conhecidos estão descritos na Figura 6.

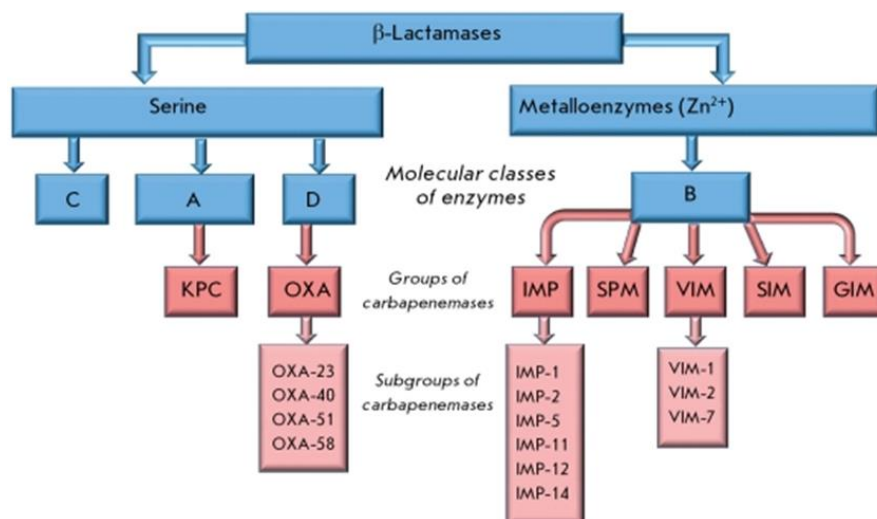


Figura 6. Principais famílias de carbapenemases (Adaptado de Ulyashova *et al.*, 2010).

São aceites, atualmente, dois principais sistemas de classificação de  $\beta$ -lactamases. Um deles, proposto por Ambler em 1980, divide as  $\beta$ -lactamases por classes, consoante o centro ativo enzimático que possuem: Classes A, C e D –  $\beta$ -lactamases contendo serina no seu centro ativo (serino- $\beta$ -lactamases); Classe B –  $\beta$ -lactamases contendo iões de zinco no seu centro ativo (metalo- $\beta$ -lactamases). O ataque aos  $\beta$ -lactâmicos são, por isso, diferentes. Enquanto que as serino- $\beta$ -lactamases requerem a formação de um intermediário acil-enzima para hidrolisar os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, as metalo- $\beta$ -lactamases fazem-no pelo ataque direto ao anel  $\beta$ -lactâmico. O segundo esquema, proposto por Bush, Jacoby e Medeiros em 1995, considerou o perfil do substrato e dos inibidores com a sua estrutura molecular (Bush e Jacoby, 2010).

A maior parte das ESBL integra a classe A do esquema de Ambler, com exceção da família OXA, que integra a classe D (Rawat e Nair, 2010).

*Klebsiella pneumoniae* e *E.coli* são as principais bactérias produtoras de ESBL, mas têm vindo a ser isoladas também a partir de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* (Kassakian e Mermel, 2014; Sousa, 2005).

Como já referido, a maioria das ESBL são derivadas da TEM-1, TEM-2 e SHV-1, por mutações pontuais no centro ativo. A primeira ESBL, denominada de SHV-2, foi identificada na Europa em 1980 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae*. No entanto, em 1989 foi isolado outro tipo de ESBL, que não derivava da TEM nem da SHV, e que

degradava mais facilmente a cefotaxima do que a ceftazidima, as  $\beta$ -lactamases CTX-M (Lahlaoui *et al.*, 2014).

A família OXA são um tipo de ESBL que são isoladas com menor frequência. O seu nome deve-se à sua capacidade de hidrolisar a oxacilina e cloxacilina, sendo, no entanto, fracamente inibidas pelo ácido clavulânico. Este tipo está presente sobretudo em *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (Amelia *et al.*, 2016).

Para além das famílias de  $\beta$ -lactamases referidas, existe uma outra que se demonstra resistente a penicilinas, cefalosporinas de largo espectro, cefamicinas e aztreonamo – as  $\beta$ -Lactamases AmpC. Estas  $\beta$ -lactamases são resistentes ainda aos inibidores de  $\beta$ -lactamases. No entanto, são inibidas pelo ácido fenil borónico e pela cloxacilina (Mansouri *et al.*, 2014).

As  $\beta$ -lactamases AmpC são indutíveis em bactérias como *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (Fraimow e Tsigrelis, 2011; Sousa, 2005).

Apesar destas  $\beta$ -lactamases serem as mais descritas e terem maior importância clínica, existem outras não oriundas da TEM e SHV como as PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1, TLA-1, SFO-1 e GES-1 (Sousa, 2005).

## ii. Modificação do alvo dos antibióticos $\beta$ -lactâmicos (Penicillin Binding Proteins)

Algumas bactérias são responsáveis pela alteração ou pela produção de Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBP – Penicillin Binding Proteins), o que impede a ligação desta classe de antibióticos às bactérias, especificamente na síntese da camada de peptidoglicano. *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias responsáveis por este mecanismo de resistência. As estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) conferem resistência a todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, devido à presença do gene *mecA*, e também a alguns não  $\beta$ -lactâmicos, devido à tipagem da cassette cromossomal (SCC) do gene *mec* normalmente descrita em infeções hospitalares ser do tipo I, II e III, que confere também resistência a esse tipo de antibióticos. O gene *mecA* é responsável pela produção de PBP alteradas e com pouca afinidade para os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. É importante referir que *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias mais

preocupantes dentro do setor hospitalar, sendo o agente responsável por causar 47-52% das infeções a nível sistémico e por causar 50% de todas as infeções a nível nosocomial (Marzec e Bessesen, 2016; Sousa, 2005; Yu *et al.*, 2012).

Na maioria dos países europeus, a prevalência de MRSA decresceu nos últimos anos, tendo-se notado uma estabilização. No entanto, no “Annual Epidemiological 2014” efetuado pela ECDC, referente a dados epidemiológicos de 2012, consta que alguns países ainda se mantêm com taxas superiores a 25%, sendo Portugal um deles com uma taxa  $\geq 50\%$  (ECDC, 2014).

Mesmo assim, entre os anos de 2011 e 2014, observou-se uma redução da taxa de resistência de *Staphylococcus aureus* em Portugal de 54.6% para 47.4% (DGS, 2016). Na Figura 7, pode-se observar a incidência de MRSA em Portugal e nos restantes países europeus no ano de 2014.

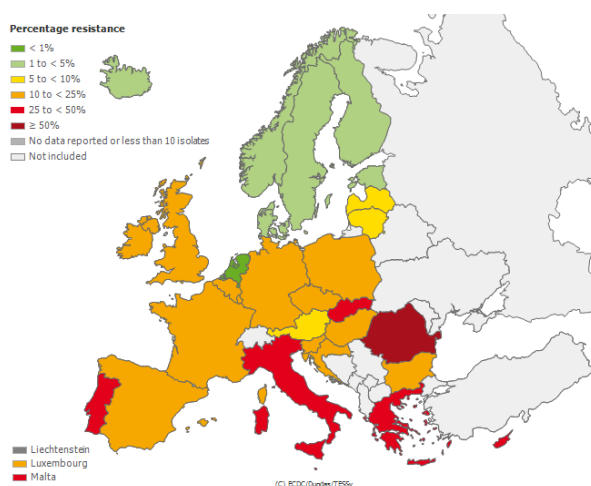


Figura 7. Incidência de estirpes MRSA nos países europeus em 2014 (Adaptado de EARS-Net/ECDC, 2016).

Em estirpes de *Streptococcus pneumoniae* também pode ocorrer modificação do alvo do antibiótico  $\beta$ -lactâmico, as quais poderão ter 6 PBP: PBP<sub>1a</sub>, PBP<sub>1b</sub>, PBP<sub>2a</sub>, PBP<sub>2x</sub>, PBP<sub>b</sub> e PBP<sub>3</sub>. Mutações nas PBP levam ao aparecimento de estirpes resistentes à penicilina (PNSSP), sendo consideradas as PBP<sub>1a</sub>, PBP<sub>2x</sub> e PBP<sub>2b</sub> mutantes, as que conferem maior resistência à Penicilina (Sousa, 2005).

### **iii. Alterações na permeabilidade da membrana externa das bactérias de Gram negativo**

Ao contrário das bactérias de Gram positivo, as bactérias de Gram negativo contêm na sua composição uma membrana externa. A membrana externa das bactérias de Gram negativo é composta por canais de porinas, lipopolissacarídeos e por uma bicamada de fosfolípidos. Os antibióticos podem atravessar esta membrana através da bicamada de fosfolípidos, no caso de antibióticos hidrofóbicos, como macrólidos, ou por difusão através dos canais de porinas, no caso de antibióticos hidrofílicos, como  $\beta$ -lactâmicos. Devido a características intrínsecas das bactérias ou a mutações nos canais de porina, a permeabilidade da membrana externa pode ser alterada, conferindo resistência aos antibióticos (Delcour, 2009; Epanand *et al.*, 2016).

Algumas bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli* possuem porinas monoméricas, o que leva à difusão mais lenta dos antibióticos (Sousa, 2005).

A permeabilidade da membrana pode ser ainda alterada por mutações no canal de porinas, como no canal OprD de *Pseudomonas aeruginosa*. Os carbapenemos conseguem atravessar este canal, no entanto, na sua ausência ou pela modificação da sua expressão, *Pseudomonas* pode conferir resistência aos carbapenemos (Shaikh *et al.*, 2015).

### **iv. Bombas de efluxo**

Algumas bactérias poderão ainda ser detentoras de outro mecanismo de resistência, ao conterem “sistemas de membrana dependentes de energia” para expelir moléculas para fora da célula. Este sistema foi descoberto em 1978 em estirpes de *Escherichia coli*, quando se observava o decréscimo de tetraciclina no seu meio intracelular, tendo-se descoberto que se devia à sua expulsão pela bactéria, através de bombas de efluxo, para o meio extracelular. Posteriormente, foi observado também este sistema em *Pseudomonas aeruginosa* e, atualmente, já foram identificados vários sistemas de efluxo observados em várias bactérias de Gram negativo e Gram positivo. A sua expressão é diferente nos dois tipos de bactérias: nas bactérias de Gram positivo apenas se verifica um único polipeptídeo localizado na membrana citoplasmática; enquanto que, nas de Gram negativo, se observam bombas de efluxo com uma organização

tripartida, pela presença de peptídeos na membrana interna, externa e espaço periplasmático (Fernández e Hancock, 2012).

Os genes que codificam para as bombas de efluxo podem-se encontrar em plasmídeos ou cromossomas. Várias famílias foram descritas até à atualidade de acordo com a sua composição, fonte de energia, substrato e número de espaços transmembranares: família RND (*Resistance-Nodulation-Division*), família MFS (*Major Facilitator Superfamily*), família ABC (*ATP-Binding-Cassette*), família SMR (*Small Multidrug Resistance*) e a família MATE (*Multidrug and Toxic Compound Extrusion*) (Sun *et al.*, 2014).

#### v. **Biofilmes**

Os biofilmes consistem em agregados de células bacterianas aderentes a superfícies bióticas ou abióticas, rodeadas por uma matriz extracelular, contendo substâncias poliméricas de origem microbiana como ácidos nucleicos, proteínas, polissacarídeos e lípidos (Pérez-Zárate *et al.*, 2015).

O aumento das resistências aos antibióticos face ao desenvolvimento de biofilmes, deve-se à fraca penetração do antibiótico, à sua interação com constituintes do biofilme, crescimento lento ou atingimento da fase estacionária dos microorganismos no biofilme, ao stress oxidativo ou à formação de células persistentes (Sousa, 2005).

A formação de biofilmes e a comunicação entre espécies bacterianas é assegurada devido ao sistema de “quorum sensing” de que possuem, que regula a expressão de genes, em resposta a flutuações na densidade populacional bacteriana. Estes microorganismos, que detêm esta capacidade, produzem e libertam sinais químicos, moléculas denominadas de auto-indutores, que aumentam em concentração em resposta à densidade populacional. Exemplos dessas moléculas são as N-Acil homoserina lactonas, produzidas por bactérias de Gram negativo, oligopéptidos, produzidos por bactérias de Gram positivo, e autoindutores-2, produzidos pelos dois tipos de bactérias. Esta capacidade de “quorum sensing” está relacionada com a modulação da expressão de genes, associada à produção de enzimas, virulência, metabolitos e ao desenvolvimento de biofilmes (Zhang *et al.*, 2015).

### **3.3. Teixobactina: Novo antibiótico na terapêutica?**

O aparecimento de multirresistências bacterianas tem-se demonstrado superior à descoberta de novos antibióticos com a eficácia e segurança necessárias para a sua erradicação. Neste âmbito, a procura de novas alternativas com vista a serem introduzidas na terapêutica é um processo em constante desenvolvimento científico. Recentemente, foi descoberta uma nova molécula que mostrou ser efetiva em espécies de *Staphylococcus aureus* resistentes e outras bactérias de Gram positivo, a Teixobactina (Ling *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação deste novo antibiótico parece ser a inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular, sendo os seus principais alvos o lípido II, precursor do peptidoglicano, e o lípido III, precursor do ácido teicóico. Tal entende-se que esta molécula seja inefetiva em bactérias de Gram negativo, dado a ausência de ácido teicóico e a presença da membrana externa, que as protege da sua ação (Kåhrström, 2015).

No entanto, ainda não está comprovada a segurança deste antibiótico, tendo ainda que se proceder a ensaios clínicos. Para tal, é necessário que a teixobactina seja formulada de forma a ficar ativa *in vivo* e atuar no local da infeção. Testes toxicológicos têm de ser efetuados para detetar possíveis reações adversas ou interações possíveis com este novo antimicrobiano (Piddock, 2015).

#### **IV. Controlo e prevenção de infeções nosocomiais**

As resistências aos agentes antimicrobianos têm despoletado o uso de terapias de última linha como os carbapenemos e outros antimicrobianos que revelaram ter alguma nefrotoxicidade e neuroxicidade – as polimixinas. Este fator, aliado às elevadas taxas de mortalidade e morbidade, requer a implementação de programas e medidas de prevenção e de controlo nas unidades de saúde. Estas medidas, passam por reduzir o uso de antimicrobianos, reduzir o seu inapropriado uso e incitar o controlo da infeção. Para reduzir o uso de antibióticos devem-se efetuar periodicamente campanhas de sensibilização à população e efetuar campanhas educacionais aos profissionais de saúde. O apropriado uso dos antibióticos passa pela escolha do antibiótico que mais se adequa, pelo uso de combinações vantajosas, considerando, também, a farmacocinética e farmacodinâmica do antibiótico, pois algumas das suas características têm-se mostrado mais propícias ao aparecimento de resistências. Já medidas de controlo da infeção incluem a higienização das mãos, a utilização de métodos de barreira e a antibioterapia profilática (Soothill *et al.*, 2013).

Existem medidas que podem ser tomadas para evitar a colonização de bactérias resistentes no momento da inserção dos cateteres e após a sua inserção. Antes da sua inserção é recomendada a lavagem e limpeza das mãos com sabões contendo antisépticos e/ou géis à base de álcool, sendo importante haver a advertência e um programa educacional para os profissionais de saúde responsáveis por efetuar a inserção. Os kits para aplicação do cateter devem ter todo o material necessário, incluindo gaze esterilizada e gluconato de clorhexidina a 2%. É muito importante efetuar a correta desinfeção da pele do doente e da pessoa responsável por realizar a inserção do cateter, assim como a desinfeção do próprio cateter. A utilização de clorhexidina como antiséptico tem-se demonstrado muito eficaz no combate das bactérias. Os profissionais de saúde devem utilizar ainda todas as precauções de barreira necessárias como touca, máscara, bata e luvas. Após a inserção do cateter, outras medidas de higiene e precaução podem ser tomadas, como a desinfeção dos canhões dos cateteres com um antiséptico apropriado, remoção do cateter quando já não é necessário (requerendo uma revisão periódica), limpeza da pele dos doentes com a solução de clorhexidina em vez de água e sabão, utilização de uma esponja de gluconato de clorhexidina no local de

inserção do cateter e cremes antibióticos de uso tópico de iodina de povidona, no caso de cateteres de pacientes a fazer hemodiálise, que se têm mostrado benéficos em relação à clorhexidina. Também se pode efetuar instilação de doses supra-fisiológicas de antibióticos intravenosos ou soluções anti-efetivas para o lúmen do cateter como vancomicina, cefalosporinas, taurolidina, EDTA, etanol, que reduzem a probabilidade de contaminação em doentes em risco de desenvolver infeção associada a cateteres (Chopra *et al.*, 2013; Martínez-Reséndez *et al.*, 2014).

#### **4.1. Programas de Prevenção e controlo na Europa**

Na Europa, a maior intervenção de vigilância epidemiológica é a Rede de Vigilância Europeia da Resistência Antimicrobiana (EARS-Net) coordenada e financiada pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de doenças (ECDC). Esta é responsável pela recolha de dados através de laboratórios clínicos e microbiológicos, distribuídos por todos os países europeus, referentes ao aparecimento de isolados bacterianos e respetiva suscetibilidade aos antimicrobianos. A prevalência e vigilância de infeções associadas aos cuidados de saúde possui uma rede específica também coordenada pela ECDC, a Rede de Vigilância de Infeções associadas aos cuidados de saúde (HAI-Net) (ECDC, Consultado em 01/07/2016).

Para que haja a correta vigilância epidemiológica de resistências e infeções bacterianas, foi desenvolvido um protocolo pelo ECDC para que todos os hospitais europeus possam enviar os dados referentes ao seu surgimento na unidade hospitalar. Para tal, é necessário o preenchimento de um questionário onde estão expressos os dados do hospital e do doente em causa (Anexo 3) (ECDC, 2012).

#### **4.2. Programas de Prevenção de resistências microbianas em Portugal**

Em Portugal, existem alguns programas de prevenção das resistências aos antibióticos e programas de Vigilância Epidemiológica (VE) que visam diminuir a sua incidência. Em 2013, surgiu o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), que resultou da fusão do Programa Nacional de Controlo da Infeção (PNCI) com o Programa Nacional de Prevenção da

Resistência Antimicrobiana (PNPRA), anteriormente criados. Este programa mais recente engloba várias competências, como o Programa de Assistência à Prescrição Antibiótica (PAPA), que consiste na revisão e validação das prescrições médicas, com o objetivo de anular prescrições inapropriadas de antibióticos e assim promover o seu uso racional. Engloba também a Campanha de Precauções Básicas do Controlo da Infecção (CNPBCI), evitando a contração e transmissão das resistências microbianas, e a Vigilância Epidemiológica (VE) que permite conhecer a incidência das resistências a nível nacional em todas as unidades de saúde (DGS, 2016).

O PPCIRA foi criado pelo Despacho n.º 2902/2013 de 22 de fevereiro, onde é referido como programa de saúde prioritário, indicando que todos os hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e que integrem a rede nacional de prestação de cuidados de saúde devem garantir uma Comissão de Controlo de Infecção, e os Conselhos de Administração dos mesmos devem garantir a aprovação de um Plano Operacional de Prevenção e Controlo da Infecção (Despacho n.º 2902/2013).

A Comissão de Controlo de Infecção desempenha várias atividades, nomeadamente: vigilância epidemiológica das resistências aos antimicrobianos; monitorização dos consumos de antimicrobianos; emanação de orientações técnico-normativas; promoção da formação dos profissionais de saúde e da educação e informação ao público (Despacho n.º 20729/2008).

Graças ao PPCIRA, pôde-se observar que em Unidades de Cuidados Intensivos portuguesas a pneumonia associada a ventilação por 1000 dias de intubação desceu de 11.2% para 7.1%, a infeção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central em UCI desceu de 2.1% para 1.9% e a bacteriemia causada por MRSA desceu de 0.22% para 0.16%. A incidência de infeções do sítio cirúrgico também diminuíram (DGS, 2016).

Com vista a reforçar a vigilância epidemiológica e diminuir a prevalência das resistências microbianas foi criada a norma n.º 004/2013 de 21/02/2013 pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) e pela Direção-Geral de Saúde (DGS). Segundo esta norma, os microorganismos isolados têm de ser notificados por parte de

todos os laboratórios de microbiologia portugueses pertencentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) à Direção-Geral de Saúde (DGS) (Anexos 4 e 5). O protocolo é diferente quando se tratam de “microorganismos alerta” e de “microorganismos problema”. Enquanto que os “microorganismos problema” são muito frequentes nas unidades de saúde, sendo necessário apenas a sua notificação, os “microorganismos alerta” tratam-se de microorganismos menos prevalentes nas unidades de saúde e com padrões de resistência peculiares, requerendo para além da notificação, o envio da estirpe em cultura pura ao Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) (INSRJ, Consultado em 05/07/2016).

Devido ao sistema de implementação do PPCIRA, os laboratórios de microbiologia portugueses começaram a reger-se pelos testes de suscetibilidade microbiana efetuados pelo Comité Europeu de testes de suscetibilidade aos Antimicrobianos (Anexo 6) (DGS, 2016).

## V. Conclusão

A maior parte das infeções nosocomiais surgem em unidades de cuidados intensivos, o que conduz a elevadas taxas de mortalidade, prolongamento da hospitalização e elevados custos. As principais infeções nosocomiais que surgem em Portugal são as infeções da corrente sanguínea associada a cateteres, infeções do trato urinário associadas a cateteres, infeções do sítio cirúrgico e pneumonia associada ao hospital e a ventiladores. Das infeções mencionadas anteriormente, a pneumonia é a infeção que causa maior preocupação pública, dado a taxa de incidência da mesma em Portugal ser a mais elevada (29%) (ECDC, 2014).

Em Portugal, a taxa de consumo de antibióticos e a taxa de infeção nosocomial é superior à média europeia, sendo de 10.6% e 45.4%, respetivamente. A explicação para tal pode ser o grande consumo de antibióticos de elevado espetro como carbapenemos. Estes representam, em alguns casos, a última alternativa terapêutica, pelo que o seu uso deve ser restrito a situações em que outros antibióticos não surtiram efeito (DGS, 2016).

O elevado consumo de antimicrobianos potencia a capacidade das bactérias para conferir resistências aos mesmos. As principais bactérias responsáveis pela produção e transmissão de resistências em ambiente hospitalar são bactérias de Gram positivo, como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* de coagulase negativo, *Enterococcus* e *Streptococcus pneumoniae*, e de Gram negativo como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii* (ECDC, 2014; Khan *et al.*, 2015).

Vários mecanismos estão na base do aparecimento de resistências bacterianas aos antibióticos como produção de enzimas de degradação, alteração do alvo, alteração da permeabilidade da membrana externa de bactérias de Gram negativo, bombas de efluxo e biofilmes (Fraimow e Tsigrelis, 2011).

A emergência de resistências bacterianas aumenta a necessidade de melhorar os mecanismos de vigilância existentes e proceder a um uso mais apropriado dos antibióticos (DGS, 2016).

Devem ser consideradas ainda boas práticas de controlo de infeção como: higiene das mãos, utilização de equipamento de proteção individual, descontaminação do

equipamento, recolha segura de resíduos, práticas seguras na preparação e administração de injetáveis (DGS, 2016).

A profilaxia bacteriana é apenas recomendada em pre-operatório para prevenção de infeções do sítio cirúrgico, sobretudo em doentes neutropénicos, desnutridos ou a receber terapias imunossupressoras (Bratzler *et al.*, 2013).

## VI. Bibliografia

Despacho n.º 20729/2008. D. R. 2.ª Série. 152(07/08/2008) 35140.

Despacho n.º 2902/2013. D. R. 2.ª Série. 38(22-02-2013) 7179.

Amelia, A., Nugroho, A. e Harijanto, P. N. (2016). Diagnosis and Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum b-Lactamase. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*, 48 (2), pp. 156-166.

Badawy, M. S., *et al.* (2015). Evaluation of risk factors of ventilator associated pneumonia on outcome of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64 (4), pp. 799-803.

Barroso, H., Meliço-Silvestre, A. e Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica*. Lisboa: Lidel - Edições Técnicas, Lda.

Bassetti, M., *et al.* (2016). Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Annals of Intensive Care*, 6, pp. 35.

Becker, K., Heilmann, C. e Peters, G. (2014). Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (4), pp. 870-926.

Becker, R., *et al.* (2016). Periprosthetic Joint Infection Treatment in Total Hip and Knee Arthroplasty. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 26 (1), pp. 20-33.

Bencko, V. e Schejbalová, M. (2006). From Ignaz Semmelweis to the Present: Crucial Problems of Hospital Hygiene. *Indoor Built Environ*, 15 (1), pp. 3-7.

Bereket, W., *et al.* (2012). Update on bacterial nosocomial infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 (8), pp. 1039-1044.

Blair, J. M. A., *et al.* (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13 (1), pp. 42-51.

Boucher, H. W., *et al.* (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 48 (1), pp. 1-12.

Bratzler, D. W., *et al.* (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.*, 70, pp. 195-283.

Brusselsaers, N., Vogelaers, D. e Blot, S. (2011). The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of Intensive Care*, 1 (47), pp. 1-7.

Bush, K. e Jacoby, G. A. (2010). Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54 (3), pp. 969-976.

CDC. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). [Em linha]. Disponível em: [http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro\\_1.html](http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_1.html) [Consultado em 01/07/2016].

CDC. Central Line-associated Bloodstream Infections: Resources for Patients and Healthcare Providers. [Em linha]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/HAI/bsi/CLABSI-resources.html> [Consultado em 30/06/2016].

CDC. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. [Em linha]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [Consultado em 20/09/2016].

CDC. Types of Healthcare-associated Infections. [Em linha]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/HAI/infectionTypes.html> [Consultado em 15/02/2016].

CDC. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI] Events. [Em linha]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/7pscCAUTICurrent.pdf> [Consultado em 17/07/2016].

Chenoweth, C. e Saint, S. (2013). Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics*, 29 (1), pp. 19-32.

Chopra, T., *et al.* (2011). Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, 10 (3), pp. 317-328.

Chopra, V., *et al.* (2013). Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections: Brief Update Review. In: AHRQ (ed.) *Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), pp. 88-109.

Christina, N., *et al.* (2015). Risk Factors for Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICU). *Health Science Journal*, 9 (2), pp. 1-6.

Dancer, S. J. (2014). Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination. *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (4), pp. 665-690.

Davies, J. e Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 74 (3), pp. 417-433.

Delcour, A. H. (2009). Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochimica et biophysica acta*, 1794 (5), pp. 808-816.

DGS. Vigilância Epidemiológica da Infecção Nosocomial da Corrente Sanguínea [Em linha]. Disponível em: [file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/i013655%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/i013655%20(1).pdf) [Consultado em 03/07/2016].

DGS. Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses. [Em linha]. Disponível em: <file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/i019020.pdf> [Consultado em 27/06/2016].

DGS. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. [Em linha]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/Relat%C3%B3rio.pdf> [Consultado em 23/05/2016].

Diaz, V. e Newman, J. (2015). Surgical Site Infection and Prevention Guidelines: A Primer for Certified Registered Nurse Anesthetists. *AANA Journal*, 83 (1), pp. 63-68.

ECDC. HAIICU Protocol v1.01 STANDARD and LIGHT. [Em linha]. Disponível em: [http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/calls/Procurement%20Related%20Documents/5\\_ECD\\_C\\_HAIICU\\_protocol\\_v1\\_1.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/calls/Procurement%20Related%20Documents/5_ECD_C_HAIICU_protocol_v1_1.pdf) [Consultado em 18/07/2016].

ECDC. Inquérito de Prevalência de Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde e Utilização de Antimicrobianos nos Hospitais de Agudos na Europa [Em linha]. Disponível em: [file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/i017265%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/i017265%20(1).pdf) [Consultado em 19/09/2016].

ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. [Em linha]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> [Consultado em 06/07/2016].

ECDC. Annual epidemiological report - Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. [Em linha]. Disponível em: <file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf> [Consultado em 05/07/2016].

ECDC. Surveillance Networks. [Em linha]. Disponível em: [http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/surveillance\\_networks.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/surveillance_networks.aspx) [Consultado em 01/07/2016].

Epanand, R. M., *et al.* (2016). Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1858 (5), pp. 980-987.

Esposito, S., *et al.* (2013). Central venous catheter-related biofilm infections: An up-to-date focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1 (2), pp. 71-78.

Fernández, L. e Hancock, R. E. W. (2012). Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25 (4), pp. 661-681.

Fiorentino, F. (2014). *Hospital-acquired infections: a cost estimation for CLABSI in Portugal*. Tese de Mestrado, Nova School of Business and Economics.

Flores-Mireles, A. L., *et al.* (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13 (5), pp. 269-284.

Fraimow, H. S. e Tsigrelis, C. (2011). Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. *Critical Care Clinics*, 27 (1), pp. 163-205.

Gahlot, R., *et al.* (2014). Catheter-related bloodstream infections. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 4 (2), pp. 162-167.

Gianakis, A., *et al.* (2015). Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia. *Journal of Trauma Nursing*, 22 (3), pp. 125-131.

Giedraitienė, A., *et al.* (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina*, 47 (3), pp. 137-146.

Gil-Perotin, S., *et al.* (2012). Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Critical Care*, 16 (3), pp. R93-R93.

Hellyer, T. P., *et al.* (2016). The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Intensive Care Society*, 0 (0), pp. 1-6.

High, K. P., *et al.* (2009). Clinical Practice Guideline for the Evaluation of Fever and Infection in Older Adult Residents of Long-Term Care Facilities: 2008 Update by the

Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48 (2), pp. 149-171.

Iacovelli, V., *et al.* (2014). Nosocomial urinary tract infections: a review. *Urologia Journal*, 81 (4), pp. 222-227.

INSA. Prevenção de infecções Adquiridas no hospital. [Em linha]. Disponível em: [http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/man\\_oms.pdf](http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/man_oms.pdf) [Consultado em 20/08/2016].

INSRJ. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. [Em linha]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx> [Consultado em 05/07/2016].

Jenkinsa, A., *et al.* (2015). Differential Expression and Roles of Staphylococcus aureus Virulence Determinants during Colonization and Disease. *mBio*, 6 (1), pp. 1-10.

Kåhrström, C. T. (2015). Antimicrobials: A new drug for resistant bugs. *Nature Reviews Microbiology*, 13 (3), pp. 126-127.

Kalanuria, A. A., Zai, W. e Mirski, M. (2014). Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care*, 18 (2), pp. 1-8.

Kalil, A. C., *et al.* (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, 63 (5), pp. e61-e111.

Kassakian, S. Z. e Mermel, L. A. (2014). Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrobial Resistance and Control*, 3 (1), pp. 9-9.

Khameneh, B., *et al.* (2016). Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microbial Pathogenesis*, 95, pp. 32-42.

Khan, H. A., Ahmad, A. e Mehboob, R. (2015). Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5 (7), pp. 509-514.

Koenig, S. M. e Truwit, J. D. (2006). Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Reviews*, 19 (4), pp. 637-657.

Lahlaoui, H., Khalifa, A. B. H. e Moussa, M. B. (2014). General review: Epidemiology of Enterobacteriaceae producing CTX-M type extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44 (9), pp. 400-404.

Lam, T. B. L., *et al.* (2014). Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 23 (9), pp. 1-3.

Lassek, C., *et al.* (2015). A Metaproteomics Approach to Elucidate Host and Pathogen Protein Expression during Catheter-Associated Urinary Tract Infections (CAUTIs). *Mol Cell Proteomics.*, 14 (4), pp. 989-1008.

Latif, A., Halim, M. S. e Pronovost, P. J. (2015). Eliminating Infections in the ICU: CLABSI. *Current Infectious Disease Reports*, 17 (7), pp. 1-9.

Lewis, S. S., *et al.* (2013). Assessing the Relative Burden of Hospital-Acquired Infections in a Network of Community Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 34 (11), pp. 1229-1230.

Ligon, B. L. (2001). Historical Moments in the Recognition of Hand Hygiene for Control of Infections: A Short Biography of Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865). *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 12 (2), pp. 154-159.

Ling, L. L., *et al.* (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 517 (7535), pp. 455-459.

Majumdar, S. S. e Padiglione, A. A. (2012). Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 13 (5), pp. 204-208.

Mansouri, S., *et al.* (2014). Characterization of AmpC, CTX-M and MBLs types of  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases in Kerman, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 7 (2), pp. e8756.

Martínez-Meléndez, A., *et al.* (2016). Molecular epidemiology of coagulase-negative bloodstream isolates: detection of *Staphylococcus epidermidis* ST2, ST7 and linezolid-resistant ST23. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20 (5), pp. 419-428.

Martínez-Reséndez, M. F., *et al.* (2014). Impact of daily chlorhexidine baths and hand hygiene compliance on nosocomial infection rates in critically ill patients. *American Journal of Infection Control*, 42 (7), pp. 713-717.

Marzec, N. S. e Bessesen, M. T. (2016). Risk and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia among patients admitted with and without MRSA nares colonization. *American Journal of Infection Control*, 44 (4), pp. 405-408.

Meddings, J., *et al.* (2014). Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review. *BMJ Quality & Safety*, 23 (4), pp. 277-289.

Mioton, L. M., *et al.* (2013). The Relationship between Preoperative Wound Classification and Postoperative Infection: A Multi-Institutional Analysis of 15,289 Patients. *Archives Plastic Surgery*, 40 (5), pp. 522-529.

Mohammed, M., *et al.* (2014). Nosocomial Infections: An Overview. *International Research Journal of Pharmacy*, 5 (1), pp. 7-12.

Nemoto, T., *et al.* (2015). Factors predicting the cause and prognosis of central line-associated bloodstream infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21 (2), pp. 118-122.

OMS. Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide. [Em linha]. Malta: Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/whocdscsreph200212.pdf?ua=1> [Consultado em 30/06/2016].

OMS. WHO report finds systems to combat antibiotic resistance lacking [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance-lacking/en/> [Consultado em 13/03/2016].

OMS. Antimicrobial resistance. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> [Consultado em 20/09/2016].

OMS. Evidence for Hand Hygiene Guidelines [Em linha]. Disponível em: [http://www.who.int/gpsc/tools/faqs/evidence\\_hand\\_hygiene/en/](http://www.who.int/gpsc/tools/faqs/evidence_hand_hygiene/en/) [Consultado em 15/03/2016].

Özdemir, K. e Dizbay, M. (2015). Nosocomial infection and risk factors in elderly patients in intensive care units. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 5 (1), pp. 38-43.

Parida, S. e Mishra, S. K. (2013). Urinary tract infections in the critical care unit: A brief review. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 17 (6), pp. 370-374.

Pérez-Zárate, P., *et al.* (2015). Risk factors and biofilm detection on central venous catheters of patients attended at tertiary hospital. *Micron*, 78, pp. 33-39.

Piddock, L. J. V. (2015). Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70 (10), pp. 2679-2680.

Rath, S. e Padhy, R. N. (2015). Prevalence of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in an Indian teaching hospital and adjoining communities. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 10 (4), pp. 504-508.

Rawat, D. e Nair, D. (2010). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram Negative Bacteria. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2 (3), pp. 263-274.

Reichman, D. E. e Greenberg, J. A. (2009). Reducing Surgical Site Infections: A Review. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2 (4), pp. 212-221.

Restrepo, M. I., *et al.* (2013). Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respiratory care*, 58 (7), pp. 1220-1225.

Roshni, P. R., *et al.* (2014). Nosocomial Infections - An Overview. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 4 (2), pp. 291-297.

Ruppé, É., Woerther, P. e Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*, 5, pp. 21.

Shah, H., *et al.* (2013). Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *The Neurohospitalist*, 3 (3), pp. 144-151.

Shahi, A. e Parvizi, J. (2015). Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 3 (2), pp. 72-81.

Shaikh, S., *et al.* (2015). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22 (1), pp. 90-101.

SIGN. Antibiotic prophylaxis in surgery. [Em linha]. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf> [Consultado em 20/08/2016].

Soothill, G., Hu, Y. e Coates, A. (2013). Can We Prevent Antimicrobial Resistance by Using Antimicrobials Better?. *Pathogens*, 2 (2), pp. 422.

Sousa, J. C. (2005). *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Porto: Universidade Fernando Pessoa.

Sun, J., Deng, Z. e Yan, A. (2014). Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 453 (2), pp. 254-267.

Sydnor, E. R. M. e Perl, T. M. (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24 (1), pp. 141-173.

Tande, A. J. e Patel, R. (2014). Prosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (2), pp. 302-345.

Trubiano, J. A. e Padiglione, A. A. (2015). Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16 (12), pp. 598-602.

Ulyashova, M., *et al.* (2010). Oligonucleotide Microarray for the Identification of Carbapenemase Genes of Molecular Classes A, B, and D. *Acta Naturae*, 2 (3), pp. 101-109.

Viehman, J. A., Nguyen, M. e Doi, Y. (2014). Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Drugs*, 74 (12), pp. 1315-1333.

Vincent, J. L. (2000). Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *Intensive Care Medicine*, 26 (Suppl 1), pp. S3-S8.

Weiss, J., *et al.* (2015). Evaluation of the NanoCHIP® Infection Control Panel test for direct detection and screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE). *Infection*, 43 (3), pp. 331-338.

Yu, F., *et al.* (2012). Virulence gene profiling and molecular characterization of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 74 (4), pp. 363-368.

Zhang, L., Brownlie, J. C. e Rickard, C. (2015). Biofilms and intravascular catheter related bloodstream infections. In: A. Méndez-Vilas (ed.) *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. Badajoz: Formatex, pp. 405-412.

Zolfaghari, P. S. e Wyncoll, D. L. A. (2011). The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, 15 (5), pp. 310-310.

## VII. Anexos

Anexo 1 – Doses recomendadas e intervalos em que deve ser administrada profilaxia cirúrgica.

**Table 1.  
Recommended Doses and Redosing Intervals for Commonly Used Antimicrobials for Surgical Prophylaxis**

Antimicrobial	Recommended Dose		Half-life in Adults With Normal Renal Function, hr <sup>19</sup>	Recommended Redosing Interval (From Initiation of Preoperative Dose), hr <sup>c</sup>
	Adults <sup>a</sup>	Pediatrics <sup>b</sup>		
Ampicillin-sulbactam	3 g (ampicillin 2 g/sulbactam 1 g)	50 mg/kg of the ampicillin component	0.8-1.3	2
Ampicillin	2 g	50 mg/kg	1-1.9	2
Aztreonam	2 g	30 mg/kg	1.3-2.4	4
Cefazolin	2 g 3 g for pts weighing ≥120 kg	30 mg/kg	1.2-2.2	4
Cefuroxime	1.5 g	50 mg/kg	1-2	4
Cefotaxime	1 g <sup>d</sup>	50 mg/kg	0.9-1.7	3
Cefoxitin	2 g	40 mg/kg	0.7-1.1	2
Cefoetan	2 g	40 mg/kg	2.8-4.6	6
Ceftriaxone	2 g <sup>e</sup>	50-75 mg/kg	5.4-10.9	NA
Ciprofloxacin <sup>f</sup>	400 mg	10 mg/kg	3-7	NA
Clindamycin	900 mg	10 mg/kg	2-4	6
Ertapenem	1 g	15 mg/kg	3-5	NA
Fluconazole	400 mg	6 mg/kg	30	NA
Gentamicin <sup>g</sup>	5 mg/kg based on dosing weight (single dose)		2.5 mg/kg based on dosing weight	2-3
Levofloxacin <sup>f</sup>	500 mg	10 mg/kg	6-8	NA
Metronidazole	500 mg	15 mg/kg	6-8	NA
	Neonates weighing <1200 g should receive a single 7.5-mg/kg dose			

*Continued on next page*

Table 1 (continued)				
Antimicrobial	Recommended Dose		Half-life in Adults With Normal Renal Function, hr <sup>19</sup>	Recommended Redosing Interval (From Initiation of Preoperative Dose), hr <sup>c</sup>
	Adults <sup>a</sup>	Pediatrics <sup>b</sup>		
Moxifloxacin <sup>r</sup>	400 mg	10 mg/kg	8-15	NA
Piperacillin-tazobactam	3.375 g	Infants 2-9 mo: 80 mg/kg of the piperacillin component Children >9 mo and ≤40 kg: 100 mg/kg of the piperacillin component	0.7-1.2	2
Vancomycin	15 mg/kg	15 mg/kg	4-8	NA
<i>Oral antibiotics for colorectal surgery prophylaxis (used in conjunction with a mechanical bowel preparation)</i>				
Erythromycin base	1 g	20 mg/kg	0.8-3	NA
Metronidazole	1 g	15 mg/kg	6-10	NA
Neomycin	1 g	15 mg/kg	2-3 (3% absorbed under normal gastrointestinal conditions)	NA

<sup>a</sup>Adult doses are obtained from the studies cited in each section. When doses differed between studies, expert opinion used the most-often recommended dose.  
<sup>b</sup>The maximum pediatric dose should not exceed the usual adult dose.

<sup>c</sup>For antimicrobials with a short half-life (e.g., cefazolin, cefoxitin) used before long procedures, redosing in the operating room is recommended at an interval of approximately two times the half-life of the agent in patients with normal renal function. Recommended redosing intervals marked as "not applicable" (NA) are based on typical case length; for unusually long procedures, redosing may be needed.

<sup>d</sup>Although FDA-approved package insert labeling indicates 1 g,<sup>14</sup> experts recommend 2 g for obese patients.

<sup>e</sup>When used as a single dose in combination with metronidazole for colorectal procedures.

<sup>f</sup>While fluorquinolones have been associated with an increased risk of tendinitis/tendon rupture in all ages, use of these agents for single-dose prophylaxis is generally safe.  
<sup>g</sup>In general, gentamicin for surgical antibiotic prophylaxis should be limited to a single dose given preoperatively. Dosing is based on the patient's actual body weight. If the patient's actual weight is more than 20% above ideal body weight (IBW), the dosing weight (DW) can be determined as follows: DW = IBW + 0.4(actual weight - IBW).

Anexo 2 – Recomendações de antibióticos para a profilaxia cirúrgica consoante o tipo de cirurgia.

Table 2. Recommendations for Surgical Antimicrobial Prophylaxis			
Type of Procedure	Recommended Agents <sup>a,b</sup>	Alternative Agents in Pts With $\beta$ -Lactam Allergy	Strength of Evidence <sup>c</sup>
<b>Cardiac</b>			
Coronary artery bypass	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, <sup>d</sup> vancomycin <sup>d</sup>	A
Cardiac device insertion procedures (e.g., pacemaker implantation)	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, vancomycin	A
Ventricular assist devices	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, vancomycin	C
<b>Thoracic</b>			
Noncardiac procedures, including lobectomy, pneumonectomy, lung resection, and thoracotomy	Cefazolin, ampicillin–sulbactam	Clindamycin, <sup>d</sup> vancomycin <sup>d</sup>	A
Video-assisted thoracoscopic surgery	Cefazolin, ampicillin–sulbactam	Clindamycin, <sup>d</sup> vancomycin <sup>d</sup>	C
<b>Gastrointestinal<sup>a</sup></b>			
Procedures involving entry into lumen of gastrointestinal tract (bariatric, pancreaticoduodenectomy)	Cefazolin	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
Procedures without entry into gastrointestinal tract (antireflux, highly selective vagotomy) for high-risk patients	Cefazolin	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
<b>Biliary tract</b>			
Open procedure	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan, ceftriaxone, <sup>†</sup> ampicillin–sulbactam <sup>†</sup>	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
<b>Laparoscopic procedure</b>			
Elective, low-risk <sup>k</sup>	None	None	A
Elective, high-risk <sup>k</sup>	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan, ceftriaxone, <sup>†</sup> ampicillin–sulbactam <sup>†</sup>	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
		Metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	
<b>Appendectomy for uncomplicated appendicitis</b>	Cefoxitin, cefotetan, cefazolin + metronidazole	Clindamycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
		Metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	
<b>Small intestine</b>			
Nonobstructed	Cefazolin	Clindamycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	C

Table 2 (continued)

Type of Procedure	Recommended Agents <sup>a,b</sup>	Alternative Agents in Pts With $\beta$ -Lactam Allergy	Strength of Evidence <sup>c</sup>
Obstructed	Cefazolin + metronidazole, cefoxitin, ceforetan	Metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	C
Hernia repair (hernioplasty and herniorrhaphy)	Cefazolin	Clindamycin, vancomycin	A
Colorectal <sup>a</sup>	Cefazolin + metronidazole, cefoxitin, ceforetan, ampicillin-sulbactam, <sup>1</sup> ceftriaxone + metronidazole, <sup>4</sup> ertapenem	Clindamycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup> , metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
Head and neck	None	None	B
Clean	None	Clindamycin <sup>d</sup>	C
Clean with placement of prosthesis (excludes tympanostomy tubes)	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin <sup>d</sup>	C
Clean-contaminated cancer surgery	Cefazolin + metronidazole, cefuroxime + metronidazole, ampicillin-sulbactam	Clindamycin <sup>d</sup>	A
Other clean-contaminated procedures with the exception of tonsillectomy and functional endoscopic sinus procedures	Cefazolin + metronidazole, cefuroxime + metronidazole, ampicillin-sulbactam	Clindamycin <sup>d</sup>	B
Neurosurgery			
Elective craniotomy and cerebrospinal fluid-shunting procedures	Cefazolin	Clindamycin, <sup>4</sup> vancomycin <sup>4</sup>	A
Implantation of intrathecal pumps	Cefazolin	Clindamycin, <sup>4</sup> vancomycin <sup>4</sup>	C
Cesarean delivery	Cefazolin	Clindamycin + aminoglycoside <sup>e</sup>	A
Hysterectomy (vaginal or abdominal)	Cefazolin, ceforetan, cefoxitin, ampicillin-sulbactam <sup>h</sup>	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside <sup>e</sup> or aztreonam or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>	A
Metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or Metronidazole + aminoglycoside <sup>e</sup> or fluoroquinolone <sup>h,i</sup>			
Ophthalmic			
Topical neomycin-polymyxin B-gramicidin or fourth-generation topical fluoroquinolones (gatifloxacin or moxifloxacin) given as 1 drop every 5–15 min for 5 doses <sup>2</sup>		None	B
Addition of cefazolin 100 mg by subconjunctival injection or intracameral cefazolin 1–2.5 mg or cefuroxime 1 mg at the end of procedure is optional			
Orthopedic			
Clean operations involving hand, knee, or foot and not involving implantation of foreign materials	None	None	C
Spinal procedures with and without instrumentation	Cefazolin	Clindamycin, <sup>4</sup> vancomycin <sup>4</sup>	A

Continued on next page

Anexo 3 – Registo do hospital para a ECDC.



European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use  
Formulário H (dados do Hospital)

Código do Hospital :

Datas do inquérito : De  /  /  a:  /  /   
dd / mm / ano dd / mm / ano

Lotação do Hospital (nº total de camas)

Número de camas de agudos

Número de camas de UCI

Foram excluídas enfermarias ?  Não  
 Sim, por favor especificar tipo de enfermarias excluídas:  
\_\_\_\_\_

Nº total camas nas enfermarias incluídas:

Nº total de doentes incluídos:

Tipo de Hospital  Primário  
 Secundário  
 Terciário  
 Especializado, especificar  
Tipo de especialização : \_\_\_\_\_

Below. To be filled/checked by national coordinator

O hospital integra a amostra representativa nacional ?  
 Não  Sim  Desconhece

	Número	Ano dados	Enf. Incluídas Total (1)
Número de altas/admissões por ano			Inc Tot
Número de dias de internamento por ano			
Consumo anual de SABA litros/ano			Inc Tot
Número de quartos no hospital			Inc Tot
Número de quartos individuais no hospital			
Número de enfermeiros de CI a TI			Inc Tot
Número de médicos de CI a TI			

(1) Dados colhidos apenas nas enfermarias incluídas (Inc. = recomendado) ou de todo o hospital (Tot); se todas as enfermarias foram incluídas no IPI (Inc=Tot), registre "Inc"

Dados aplicam-se :  Apenas um hospital  
 Centro Hospitalar

Protocolo de IPI:  Standard

Comentários/observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



Estudo de Prevalência Europeia de Infecções Hospitalares e Uso de Antimicrobianos  
Formulário A. (dados do doente)

Dados do doente (registar para todos os doentes)

Código do Hospital

Enfermaria/Unidade  Especialidade enferm

Data do estudo  /  /  dd/mm/yyyy

Número do doente: \_\_\_\_\_

Idade anos: \_\_\_\_\_ anos; Ano se < 2 anos de idade : \_\_\_\_\_ meses

Sexo: M F Data de admissão no hospital :  /  /   
dd/mm/yyyy

Especialidade do médico assistente

Cirurgia após admissão:  
O Não O Cirurgia minimamente invasiva/não-NHSN  
O Cirurgia NHSN O Desconhece

Pontuação McCabe : O Doença não-fatal  
O Doença fatal a przo  
O Doença rapidamente fatal  
O Desconhece

Cateter vascular central : O Não ,O Sim O Desconhece

Cateter vascular periférico : O Não ,O Sim O Desconhece

Cateter Urinário: O Não ,O Sim O Desconhece

Intubação: O Não ,O Sim O Desconhece

Tem prescrição antimicrobiano(s)<sup>(1)</sup>: O Não O Sim SE SIM

Tem IH activa <sup>(2)</sup>: O Não O Sim

Antimicrobiano (nome generico ou marca)	Via	Indicação	Diagnóstico (local)	Motivo no processo

Via: P: parentérica, O: oral, R: rectal, I: inalação; Indicação: CI - LI - HI: tratamento para infecção de comunidade (CI), infecção adquirida nos cuidados continuados/intermédios (LI) ou infecção hospitalar (HI); profilaxia cirúrgica: SP1: dose única, SP2: um dia, SP3: >1 dia; MP: profilaxia médica; O: outra; UI: indicação desconhecida; Diagnóstico: ver lista, só para intenção de tratamento Motivo registado no processo: Y/N

	IH 1		IH 2		IH 3	
Código da infecção						
Dispositivo invasivo presente antes do início da infecção <sup>(3)</sup>	O Sim O Não O Desconhece		O Sim O Não O Desconhece		O Sim O Não O Desconhece	
Presente na admissão	O Sim O Não		O Sim O Não		O Sim O Não	
Data do início <sup>(4)</sup>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	
Origem da infecção	O hospital actual O outro hospital O outra origem/ desc		O hospital actual O outro hospital O outra origem/ desc		O hospital actual O outro hospital O outra origem/ desc	
Se ICS: origem <sup>(5)</sup>						
	Cod-MO	R <sup>(6)</sup>	Cod-MO	R <sup>(6)</sup>	Cod-MO	R <sup>(6)</sup>
Microrganismo 1						
Microrganismo 2						
Microrganismo 3						

(1) Na altura do estudo, excepto na profilaxia cirúrgica 24h antes das 8:00 de manhã do dia do estudo; Se sim, registar dados sobre uso de antimicrobianos; (2) Infecção com início ≥ Dia 3, OU cumpre critérios ILC (cirurgia há menos de 30d1ano), OU alta de hospital de agudos há <48h, OU ICD e alta de hospital de agudos < 28 dias OU início < Dia 3 após dispositivo/procedimento invasivo D1 ou D2 E cumpre critérios de IH no dia do estudo OU doente recebe tratamento para IH E cumpre critérios de IH entre D1 do tratamento e no dia do estudo; Se SIM, registar dados de IH

(3) Dispositivo relevante (intubação na PN, CVCPVC na ICS, cateter urinário na IU) nas 48 h antes do início da infecção (mesmo se intermitente), 7 dias na IU; (4) Só nas infecções não presentes/ativas na admissão (dd/mm/yyyy); (5) C-CVC, C-PVC, S-PUL, S-UTI, S-DIG, S-SSI, S-SST, S-OTH, UO, UNK; (6) Marcador de RAM Q,1,2 or 9, ver tabela

Anexo 4 – Registo dos laboratórios.



VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS RESISTÊNCIAS AOS  
ANTIMICROBIANOS

REGISTO DOS LABORATÓRIOS

**Dados do Laboratório:**

- Hospitalar
- Privado

Nome do Laboratório ou Hospital onde está  
sediado: \_\_\_\_\_

Código do Laboratório (EARS-Net, caso  
exista): \_\_\_\_\_

Região de  
Saúde: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Código Postal e Localidade:  
\_\_\_\_\_

—

Hospital(is) associado(s) ao Laboratório (A, B, ...)\*:

Caracterização de Infecções Nosocomiais causadas por Bactérias Resistentes: Incidência em Portugal,  
Métodos de Diagnóstico e de Controlo

Código EARS-Net	Designação	Código Postal/Localidade	Tipo de Hospital**
PT___A			
PT___B			
PT___C			
PT___D			
PT___E			
PT___F			
PT___G			

\* Apenas aplicável a Laboratórios hospitalares

\*\* Tipo de Hospital (de acordo com critérios da OMS):

1. Nível primário, hospital distrital ou de primeiro nível de referência:
  - a) Tem capacidade entre 30 e 200 camas
  - b) Tem algumas especialidades: a medicina, principalmente interna, obstetrícia/ginecologia, pediatria e cirurgia geral, ou só a clínica geral; serviços de laboratório limitados, de uso geral.
2. Nível secundário ou hospital de província:
  - a) Tem capacidade entre 200 a 800 camas
  - b) Altamente diferenciados por função, com 10 a 15 especialidades clínicas.
3. Nível terciário, hospital central ou regional:
  - a. Tem capacidade entre 300 e 1500 camas.
  - b. Com pessoal técnico e equipamento altamente especializado, por exemplo, cardiologia, UCI e unidades de imagem especializadas;
  - c. Serviços clínicos são altamente diferenciados por função; podem ter atividades de ensino;
4. Hospital especializado, por exemplo, militar, pediátrico, etc.

### Dados Microbiológicos:

1) Qual(is) o(s) método(s)/técnica(s) que utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

Método de difusão em disco

Determinação da CIM

Automatizados. Quais?

---

Comerciais. Quais?

---

Outros.

Quais? \_\_\_\_\_

—

Observações:

2) Quais as normas de interpretação que utiliza na determinação da suscetibilidade aos antibióticos?

EUCAST  CLSI  SFM

BSAC  Outros. Quais?

---

3) O Laboratório realiza controlo de qualidade (CQ) na área da determinação da suscetibilidade aos antibióticos:

CQ Interno. Qual(is) e qual a periodicidade? \_\_\_\_\_

CQ Externo. Qual(is) e qual a periodicidade?

---

\_\_\_\_\_  
Assinatura (e carimbo respetivo ou do Hospital)

(Diretor Técnico do Laboratório, ou função  
equivalente)





Anexo 6 – Países europeus que utilizam os critérios da EUCAST.

