

Andreia Sofia Teixeira Correia

## **Epidemias bacterianas emergentes do século XXI**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2015



Epidemias bacterianas emergentes do século XXI

Andreia Sofia Teixeira Correia

# **Epidemias bacterianas emergentes do século XXI**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2015

Andreia Sofia Teixeira Correia

## **Epidemias bacterianas emergentes do século XXI**

**Assinatura do aluno:** \_\_\_\_\_

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

## Resumo

As doenças infecciosas distantes de serem um problema do passado têm aumentado drasticamente nestes últimos anos, causando epidemias emergentes, quer de origem bacteriana ou vírica ou de outros tipos de microrganismos. Esta dissertação tem como objetivo uma pesquisa atual bibliográfica sobre o estudo de algumas epidemias bacterianas emergentes do século XXI, como a Tuberculose, Cólera, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e Meningite Meningocócica, bem como os seus dados epidemiológicos.

A Tuberculose é uma das doenças mais antigas, que apresenta uma elevada taxa de mortalidade e com o passar do tempo tem vindo a aumentar a nível mundial. A TB é causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium tuberculosis* que normalmente afeta os pulmões e outros órgãos. O tratamento, a prevenção e o diagnóstico precoce são pontos essenciais, para ter um bom desfecho para o doente.

A Cólera tem-se propagado pelo mundo desde o século XX. Esta doença caracteriza-se por uma diarreia aguda grave que é causada pela bactéria *Vibrio cholerae*. O seu tratamento se for realizado precocemente é tratado facilmente, com apenas hidratação com sais orais. A prevenção é uma medida essencial para ter um bom prognóstico, e evitar surtos emergentes desta infeção.

Devido à sua virulência, *Staphylococcus aureus* é responsável por infeções graves adquiridas em hospital e na comunidade. Na maioria das vezes esta infeção é assintomática, mas pode causar infeções graves até mesmo fatais. Devido às resistências aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e de outros tipos de antibióticos, e também devido ao aumento do número crescente de quadros infecciosos de MRSA, houve necessidade de novos antibióticos como o linezolid, as cefasloporinas de 5ª geração no combate a estas infeções. As medidas de prevenção são essenciais, visto que se não forem realizadas pode haver progressão da doença. Além de um estudo científico constante dos mecanismos de resistências desta bactéria, ser essencial.

A meningite bacteriana é um grave problema de Saúde Pública devido à alta incidência em crianças. A meningite meningocócica é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* que origina um processo inflamatório das meninges.

Há algum tempo atrás a mortalidade era elevada, mas com o advento da antibioterapia reduziu significativamente. As vacinas fizeram com que ocorresse uma mudança bastante significativa na epidemiologia desta patologia, e mais uma vez a prevenção é essencial.

**Palavras-chave:** Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Cólera, *Vibrio cholerae* MRSA, *Staphylococcus aureus*, Meningite meningocócica, *Neisseria meningitidis*.

## Abstract

Distant infectious diseases of being a past problem has increased dramatically in recent years, causing epidemics. Infectious diseases, far from being a problem of the past, have drastically increased in recent years, causing either bacterial, viral or other microorganisms epidemics. This dissertation has the objective of a current research bibliography about the study of some emerging epidemics of the XXI century, such as tuberculosis, cholera, *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (MRSA) and Meningococcal meningitis, as well as their epidemiology data.

Tuberculosis is one of the oldest diseases, which has a high mortality rate and over time has been increasing worldwide. TB is caused by bacteria called *Mycobacterium tuberculosis* which commonly affects the lungs and other organs. Treatment, prevention and early diagnosis are essential points to have a good outcome for the patient.

Cholera has spread to the world from the twentieth century, from the primordial reservoir in India. This disease is characterized by severe acute diarrhea which is caused by the bacterium *Vibrio cholera*. Your treatment if performed early is easily treated with only oral hydration salts. Prevention is an essential measure to have a good prognosis, and avoid emerging outbreaks of this infection.

Because of its virulence, *Staphylococcus aureus* responsible for serious infections acquired in hospital and in the community. Most of the time this infection is asymptomatic, but can cause serious infections even fatal. Due to the resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics and other antibiotics, and also the rise of the increasing number of infectious frames MRSA, there was need for new antibiotics as linezolid, the 5th generation cefasloporinas to fight these infections. Preventive measures are essential, because if not done can be no disease progression. In addition to a constant scientific study of the mechanisms of resistance of this bacterium, is essential.

Bacterial meningitis is a major public health problem due to the high incidence in children. Meningococcal meningitis is caused by the bacterium *Neisseria meningitidis* which causes an inflammatory process of the meninges. Some time ago the mortality was high, but with the advent of antibiotics reduced significantly.

Vaccines made to occur with a highly significant change in the epidemiology of this disease, and again prevention is essential.

**Keywords:** Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Cholera, *Vibrio cholerae* MRSA, *Staphylococcus aureus*, Meningococcal meningitis, *Neisseria meningitidis*.

## **Agradecimentos**

À vida, por todas as oportunidades que me deu até hoje...

O meu maior agradecimento à Professora Dr.<sup>a</sup> Cristina Pina pelo apoio, simpatia, atenção e pela sua disponibilidade.

Aos meus pais, irmãs, tia e avós que ao longo do meu percurso académico, sempre me apoiaram nas decisões que entendi serem as melhores, dando-me muitas vezes o suporte necessário para continuar com o meu trabalho.

Ao meu namorado, que me apoiou incondicionalmente e proporcionou momentos de distração e de lazer.

Às minhas amigas Sofia e Salomé pela paciência, apoio e ajuda nesta fase.

Os mais sinceros agradecimentos a todos que demonstraram amizade, companheirismo e espírito de interajuda.

A todos, um muito obrigado!

## Índice

<b>I. Introdução</b> .....	1
<b>II. Tuberculose</b> .....	4
2.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos.....	4
2.2. Características da bactéria.....	8
2.3. Vias de Transmissão.....	10
2.4. Diagnóstico.....	12
2.5. Tratamento.....	16
2.6. Prevenção.....	19
<b>III. Cólera</b> .....	22
3.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos.....	22
3.2. Características da bactéria.....	24
3.3. Vias de Transmissão.....	26
3.4. Diagnóstico.....	27
3.5. Tratamento.....	29
3.6. Prevenção.....	31
<b>IV. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina</b> .....	32
4.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos.....	32
4.2. Características da bactéria.....	34
4.3. Vias de Transmissão.....	36
4.4. Diagnóstico.....	38
4.5. Tratamento.....	40
4.6. Prevenção.....	41
<b>V. Meningite Meningocócica</b> .....	42
5.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos.....	42
5.2. Características da bactéria.....	44
5.3. Vias de Transmissão.....	45
5.4. Diagnóstico.....	46
5.5. Tratamento.....	49
5.6. Prevenção.....	51
<b>VI. Conclusão</b> .....	53
<b>VII. Bibliografia</b> .....	54

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Casos estimados de Tuberculose, 2011 Adaptado (WHO, 2012a).....	5
<b>Figura 2</b> - A prevalência do VIH estimado em novos casos de Tuberculose de 2011 Adaptado (WHO, 2012a).....	5
<b>Figura 3</b> - Países que haviam notificado pelo menos um caso de Tuberculose Multidroga resistente (MDR-TB) até ao final de 2011 Adaptado (WHO, 2012a).....	6
<b>Figura 4</b> - Distribuição geográfica em Portugal da taxa de incidência de TB por 100 mil pessoas 2004-2012 Adaptado (MDS, 2010).....	6
<b>Figura 5</b> – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> observada em microscopia eletrónica (imagem da esquerda), colónias de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> no meio de cultura Lowenstein-Jensen (imagem da direita), Adaptado (CDC, 2013b).....	8
<b>Figura 6</b> - Coloração Ziehl-Neelsen indicando a existência da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> corada de vermelho Adaptado (CDC, 2005).....	9
<b>Figura 7</b> – Transmissão da tuberculose pessoa a pessoa, os pontos vermelhos representam os bacilos de tuberculose, Adaptado (CDC, 2013b).....	11
<b>Figura 8</b> - Desenvolvimento da infeção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Adaptado (Knechel, 2009).....	11
<b>Figura 9</b> - Coloração Ziehl-Neelsen indicando a existência da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> corada de vermelho (imagem da esquerda),adaptado de (CDC, 2013b), Técnica de coloração auramina-rodamina indicando a existência da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (imagem da direita), Adaptado (Zhang <i>et al.</i> , 1998).....	14
<b>Figura 10</b> – Radiografia de toráx exemplo de um caso com tuberculose, Adaptado (CDC, 2013b).....	15
<b>Figura 11</b> - Pirâmide demonstrativa do controlo da infeção hospitalar, Adaptado (WHO, 2009).....	20
<b>Figura 12</b> - Cólera, áreas de notificação de surtos, 2010-2013 Adaptado (WHO, 2013).....	22
<b>Figura 13</b> - <i>Vibrio cholerae</i> visualizada ao microscópio eletrónico Adaptado (Bacteriology, 2012), Meio TCBS inoculado com <i>V.cholerae</i> Adaptado (CDC, 2015), Gram-negativo de <i>V. cholerae</i> Adaptado (CDC, 1979).....	25

<b>Figura 14-</b> Crescimento de <i>V.cholerae</i> no meio TCBS; Reação de <i>V.cholerae</i> no meio Kligler; Teste Oxidase positivo (cor púrpura) de <i>V.cholerae</i> ; Teste de aglutinação positivo de anti-soros para o soro-grupos O1 <i>V.cholerae</i> (imagem da esquerda), teste sem aglutinação (imagem direita), Adaptado (CDC, 2000).....	28
<b>Figura 15-</b> Electromicrofotografia de <i>S.aureus</i> (primeira imagem), Coloração de Gram de <i>S.aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> microscopia ótica (última imagem) Adaptado ( <i>Bacteriology</i> , 2008) .....	35
<b>Figura 16 -</b> Modo de transmissão cruzada, Adaptado (Litio, 2010).....	36
<b>Figura 17-</b> Cinturão da meningite Africano Adaptado (WHO, 2011a).....	42
<b>Figura 18-</b> Coloração de Gram de <i>Neisseria meningitidis</i> (imagem da esquerda), <i>N.meningitidis</i> vista do microscópio eletrônico, Adaptado (WHO, 2011a).....	44
<b>Figura 19-</b> Mecanismo de patogênese de <i>Neisseria meningitidis</i> adaptado (Caesar N. <i>et al.</i> , 2013).....	45
<b>Figura 20-</b> Coloração de Gram do LCR com diplococos de Gram-negativo de <i>N. meningitidis</i> Adaptado (Murray P. <i>et al.</i> , 2006).....	47
<b>Figura 21-</b> Colónias de <i>N.meningitidis</i> em agar de sangue Adaptado (CDC, 2011b).....	47
<b>Figura 22-</b> Teste de Kovac com resultado positivo para <i>N. meningitidis</i> Adaptado (CDC, 2011b).....	48
<b>Figura 23-</b> Provas de identificação de <i>Neisseria meningitidis</i> Adaptado (CDC, 2011b).....	48

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1-</b> Dosagem dos medicamentos anti-tuberculose, Adaptado (WHO, 2009).....	17
<b>Tabela 2 –</b> Quantidade da solução de sais de reidratação oral a administrar durante as primeiras 4 horas, Adaptado (OMS, 2006).....	29
<b>Tabela 3-</b> Antibioterapia usada no tratamento da <i>Neisseria meningitidis</i> Adaptado (Faria S. e Farhat C., 2000).....	50

## **Abreviaturas**

**APA** - Água Peptonada Alcalina

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**B.A.A.R.** - Bacilos Álcool-Ácido Resistentes

**BCG** - Bacillus calmette-Guérin, vacina contra a Tuberculose

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**CDC** - Centers for Disease Control and Prevention

**LCR** - Líquido Cefalorraquidiano

**MDR-TB** - Tuberculose Multidroga resistente

**MRSA** - Staphylococcus aureus resistente à meticilina

**MSA** - Manitol Salt Agar

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**ORS** - Sais de Reidratação Oral

**PCR** - Reação em Cadeia de Polimerase

**PNV** - Plano Nacional de Vacinação

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TB** - Tuberculose

**TCBS** - Agar de Tiosulfato-Citrato-Sais Biliares-Sacarose

**UV** - Ultravioleta

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

As epidemias emergentes designam-se como doenças que ocorrem novamente numa população ou que, se já existem, têm um aumento drástico na sua incidência ou distribuição geográfica, por outras palavras as epidemias emergentes são aquelas cuja ocorrência em seres humanos tem sido elevada nos últimos vinte anos ou ameaça aumentar num futuro imediato (Luna, 2002);(de Almeida, 2007).

Nos últimos anos as doenças infecciosas distantes de ser um problema do passado, têm reemergido com elevada incidência, em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, convertendo-se em problemas de Saúde Pública reconhecido pela OMS (Organização Mundial de Saúde). As doenças infecciosas retratam uma ameaça permanente para a saúde e meios de subsistência das pessoas em todos os lugares. Neste âmbito temos as epidemias bacterianas como por exemplo a Tuberculose, Cólera, as infeções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e a Meningite Meningocócica, mas também as epidemias virais como o VIH, varíola, SARS-coronavírus ou do vírus influenza H5N1, Ébola, febre amarela e a Malária (de Almeida, 2007; Suárez Larreinaga e Berdasquera Corcho, 2000);(Ormerod, 2005; WHO, 2015; Tabish e Syed, 2015).

Para uma melhor compreensão das doenças emergentes infecciosas no século XXI é indispensável o conhecimento de três grandes domínios científicos: da fisiologia humana, da microbiologia e do ambiente (Waldvogel, 2004).

Os principais fatores relacionados com a emergência e reemergência das doenças infecciosas são fatores demográficos, fatores sociais e políticos, fatores económicos, fatores ambientais, fatores relacionados com o desempenho do sector de saúde pública e fatores relacionados com as mudanças e adaptações dos microrganismos (de Almeida, 2007; Luna, 2002).

Os fatores demográficos retratam que a população mundial continua a crescer em grandes proporções, aproximadamente 70 milhões por ano, existindo 6 biliões de habitantes no planeta (Luna, 2002).

Estes valores significam num mundo subdesenvolvido uma aglomeração intensa, com populações grandes num lugar bastante reduzido, saneamento inadequado em relação ao

abastecimento de água e sistemas de esgotos sanitários, falta de infraestruturas urbanas e agressão do meio ambiente. Todos estes fatores criam condições privilegiadas para a proliferação e disseminação de determinados microrganismos (de Almeida, 2007).

Dentro dos fatores sociais e políticos podemos referir as guerras, que quando acontecem levam a grandes deslocamentos populacionais em massa e os refugiados que sobrevivem ficam em condições degradantes como o que está a acontecer na Europa, que posteriormente levam a condições favoráveis à emergência e reemergência de algumas doenças. As migrações internas e internacionais também são uma condição para a disseminação de doenças (Waldvogel, 2004).

Os fatores económicos podem gerar uma disseminação de doenças de uma forma fácil e rápida dada a rapidez das viagens internacionais e o grande incremento do comércio internacional. Os fatores ambientais estão associados à emergência e reemergência de doenças devidos a grandes projetos de engenharia, autoestradas e expansão agrícola (Waldvogel, 2004; de Almeida, 2007).

Outros fatores são as alterações climáticas que têm vindo a ocorrer a nível mundial, como o aquecimento global, secas e inundações que parecem ter bastante influência na emergência e reemergência de doenças (Waldvogel, 2004),

Os fatores relacionados com a saúde geram situações de emergência, reemergência e disseminação de doenças, visto que existem grandes falhas no sector de saúde pública como por exemplo redução dos programas de promoção de saúde e prevenção da doença, nomeadamente na vacinação, falhas no saneamento básico (Waldvogel, 2004).

Os fatores relacionados com a mudança e adaptação dos microrganismos são relativos a cada espécie microbiana apresenta a sua própria taxa de mutação que pode levar à emergência de doenças. E também os hospitais são locais vulneráveis à emergência de novos agentes resistentes estando relacionados com três aspetos: as vítimas de infeções graves, pessoas mais suscetíveis como os imunodeprimidos e uso generalizado de antibiótico (Luna, 2002).

O uso generalizado dos antibióticos leva ao aparecimento de multirresistências bacterianas. A necessidade de novos agentes antimicrobianos baseados em estratégias terapêuticas inovadoras tornou-se indispensável devido ao aparecimento e evolução de resistências a antibióticos por parte de microrganismos como *Staphylococcus aureus* ou *Mycobacterium tuberculosis* (de Almeida, 2007), entre outros.

A prevenção é uma medida essencial, pelo que os governos deveriam investir cada vez mais não só na vigilância epidemiológica e na vacinação mas também na educação em saúde, para que ocorram modificações de comportamentos que, muitas vezes, colocam as pessoas em risco de infeção (Luna, 2002).

Esta dissertação tem como objetivo uma pesquisa atual bibliográfica sobre o estudo de algumas epidemias bacterianas emergentes do século XXI, como a Tuberculose, Cólera, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e Meningite Meningocócica bem como os seus dados epidemiológicos. Estes microrganismos despertam um elevado interesse devido às suas características excecionais de mutação, de adaptação ao ambiente em que vivem, em particular ao meio animal ou humano.

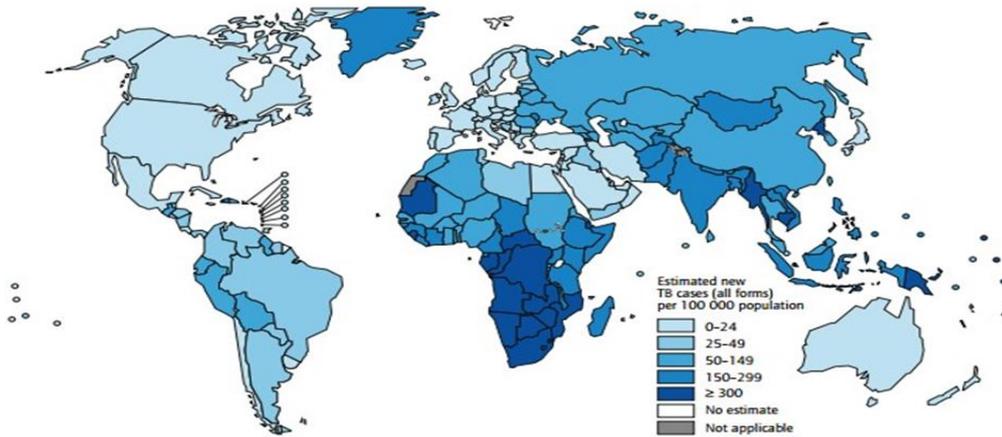
## II. Tuberculose

### 2.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bactéria é um bacilo, mais conhecido por bacilo Koch ou BK, que foi descoberto em 24 de março de 1882 pelo alemão Heinrich Robert Koch (1843-1910). A tuberculose é uma doença conhecida há muito tempo, há mais de 6 mil anos, mas somente nos últimos anos é que a ciência pôde ajudar os doentes, no que se refere ao tratamento. Passado mais de 600 anos, encontrou-se a cura mas, mesmo assim a tuberculose mata anualmente milhões de pessoas (PiconIII, 2007).

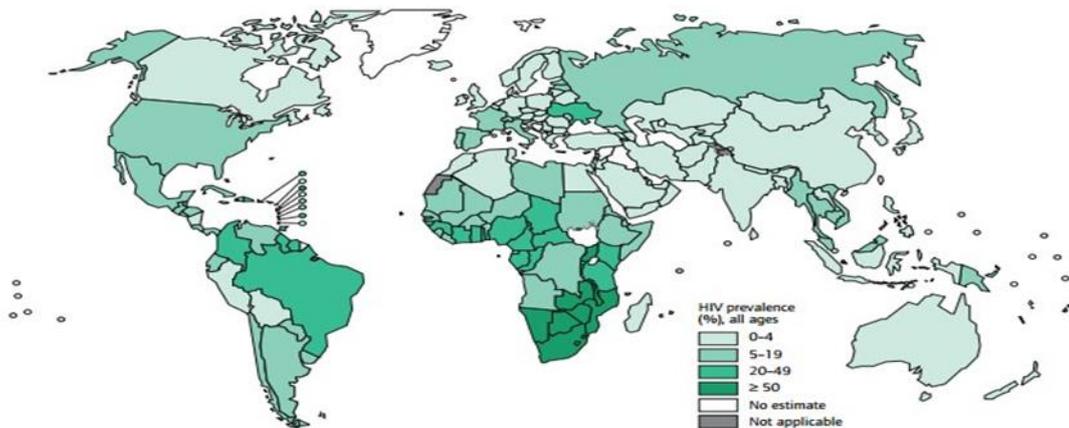
O agente etiológico da tuberculose desenvolveu resistências aos medicamentos que servem para o tratamento desta. Um dos maiores problemas de saúde em vários países (Moçambique, Índia, China, Indonésia, Bangladesh, Nigéria, Paquistão, África do Sul, Filipinas, Federação da Rússia, Etiópia, Kenia, RD Congo, Vietname, Tanzânia, Brasil, Tailândia, Zimbábwe, Camboja, Myanmar, Uganda e Afeganistão) é a elevada resistência aos medicamentos contra a tuberculose e contra a tuberculose multidroga-resistente (MDR-TB), principalmente em países em que haja elevada prevalência do VIH (PiconIII, 2007).

A Tuberculose (TB) é a segunda maior causa de doença e de mortes em todo o mundo. No ano 2011, a nível mundial houve uma elevada incidência, principalmente na parte sul do continente Africano em que são estimados mais de 300 casos, por outro lado Portugal e América do Norte situam-se nos 0 a 20 casos estimados, como se pode visualizar na Figura 1.



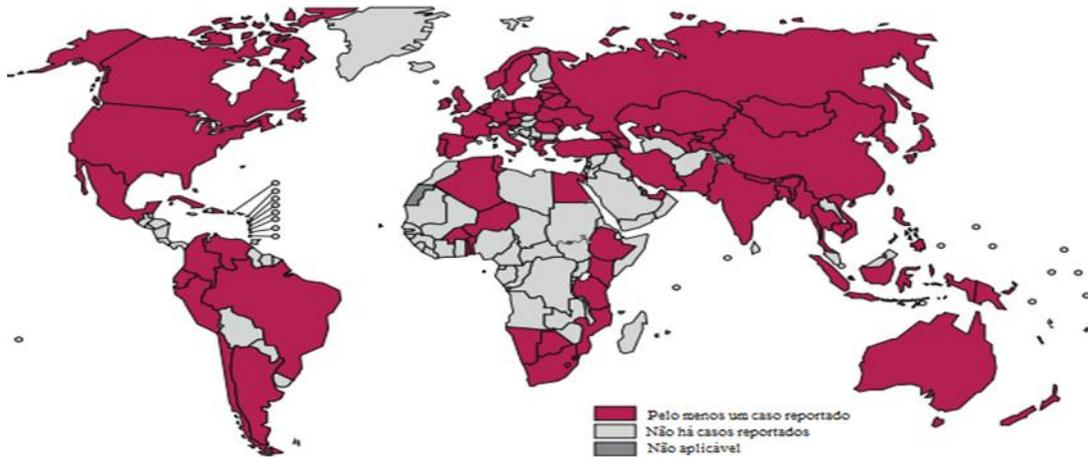
**Figura 1** - Casos estimados de Tuberculose, 2011 Adaptado (Organization, 2012).

No ano 2011, houve uma elevada prevalência do VIH estimado em novos casos de Tuberculose, em que na parte sul do continente Africano continua a ter maior incidência com mais de 50 novos casos e Portugal situa-se nos 5-19 casos estimados da prevalência de VIH em casos de Tuberculose, Figura 2.



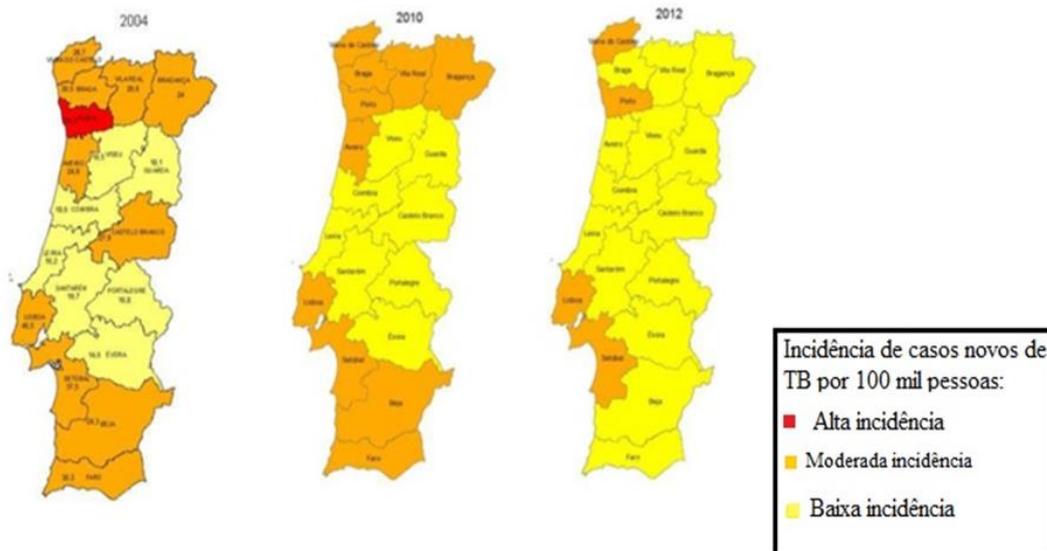
**Figura 2** - A prevalência do VIH estimado em novos casos de Tuberculose de 2011 Adaptado (WHO, 2012a).

A Tuberculose multidroga-resistente (MDR-TB) até ao final do ano 2011, a nível mundial houve pelo menos um caso notificado, incluindo Portugal, Figura 3.



**Figura 3** - Países que haviam notificado pelo menos um caso de Tuberculose Multidroga-resistente (MDR-TB) até ao final de 2011 Adaptado (WHO, 2012a).

Em Portugal tem se verificado um decréscimo nas regiões de alta incidência cerca de 50 casos por 100 mil habitantes. Enquanto nas cidades Porto, Lisboa e Sétubal demonstram uma incidência intermédia de tuberculose, mais de vinte casos por cem mil habitantes e menos de cinquenta casos por cem mil habitantes, Figura 4 (MDS, 2010).



**Figura 4-** Distribuição geográfica em Portugal da taxa de incidência de TB por 100 mil pessoas 2004-2012 Adaptado (MDS, 2010) .

Em 2012, um terço da população em todo o mundo, que vive com VIH encontra-se infetado com o bacilo da tuberculose, embora ainda não se encontre doente com a tuberculose ativa (WHO, 2009; PiconIII, 2007; WHO, 2008). Aproximadamente 320 000 pessoas morreram de tuberculose no ano 2012, associada ao VIH, cerca de 20% das mortes entre pessoas com o VIH são devido à tuberculose (PiconIII, 2007).

As pessoas que têm VIH e que estão infetados com tuberculose, estão 30 vezes mais propensos a desenvolver tuberculose ativa do que aquelas que não estão infetadas com o VIH (PiconIII, 2007).

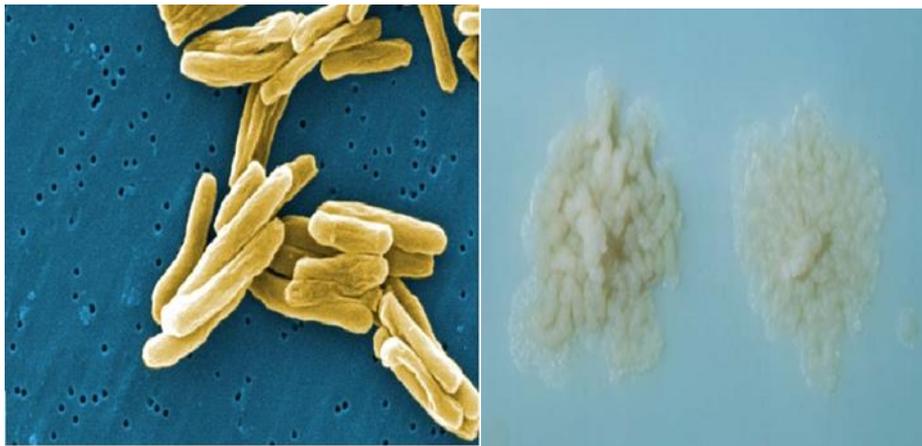
A tuberculose multirresistente (MDR-TB) está associado quando as bactérias não respondem a um tratamento de primeira linha, em que são usados os antibióticos de primeira escolha e os mais eficazes que são a isoniazida, rifampicina, pirazinamida (MDS, 2010; PiconIII, 2007).

## 2.2. Características da bactéria

A tuberculose (TB) é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que pertence à família *Micobacteriaceae* e género *Mycobacterium*. A *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo reto ou ligeiramente curvo, com estrutura bacilar ou cocobacilar, Figura 5 (Ferreira e Sousa, 2000).

Possui as seguintes características (Campos, 2006):

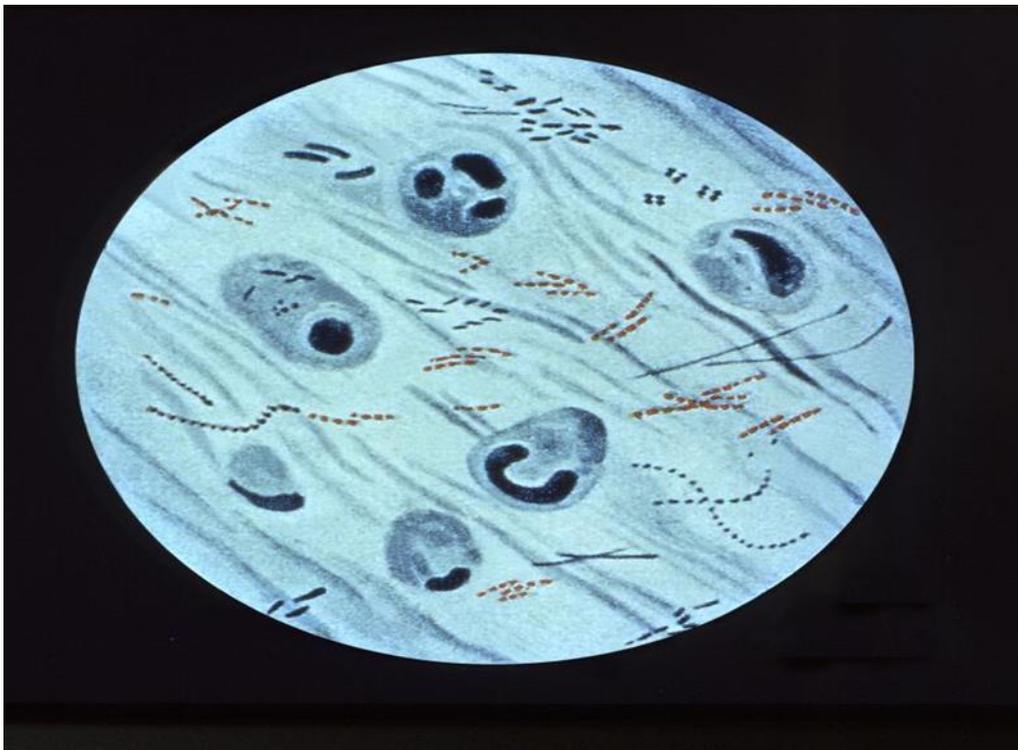
- ❖ Não possui cápsula;
- ❖ Não forma esporos;
- ❖ Imóvel;
- ❖ Aeróbia;
- ❖ Possui a parede celular rica em lípidos (ex. ácidos micólicos);
- ❖ O seu crescimento é lento entre a 2 a 60 dias;
- ❖ Patogénicos obrigatórios, oportunistas e saprófitas;
- ❖ Microflora do ambiente (ex. solo, água doce e salgada);
- ❖ Infeta humanos e animais;
- ❖ Coloniza as vias respiratórias e digestivas;
- ❖ Crescimento em meios ricos e seletivos (ex. Lowenstein-Jensen, Figura 5).



**Figura 5** – *Mycobacterium tuberculosis* observada em microscopia eletrónica (imagem da esquerda), colónias de *Mycobacterium tuberculosis* no meio de cultura Lowenstein-Jensen (imagem da direita) Adaptado (CDC, 2013b).

Esta bactéria possui algumas resistências o que faz dela bastante particular e patogénica. Algumas resistências da *M. tuberculosis* é a sua parede celular que é rica em lípidos sobretudo ácidos micólicos, formando uma barreira hidrofóbica que faz com que se torne impermeável à coloração de Gram, ao frio e ao calor, à desidratação, aos agentes químicos e aos antibióticos hidrófilos (Jankute *et al.*, 2012).

Esta bactéria quando corada com fucsina a quente mantém os corantes, depois das sucessivas lavagens com álcool e ácido, que por sua vez são utilizadas na técnica de Ziehl-Neelsen a bactéria *M.tuberculosis* fica com coloração avermelhada (Figura 6), daí a designação de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (B.A.A.R) (Jankute *et al.*, 2012).



**Figura 6-** Coloração Ziehl-Neelsen indicando a existência da *Mycobacterium tuberculosis* corada de vermelho Adaptado (CDC, 2005).

### 2.3. Vias de Transmissão

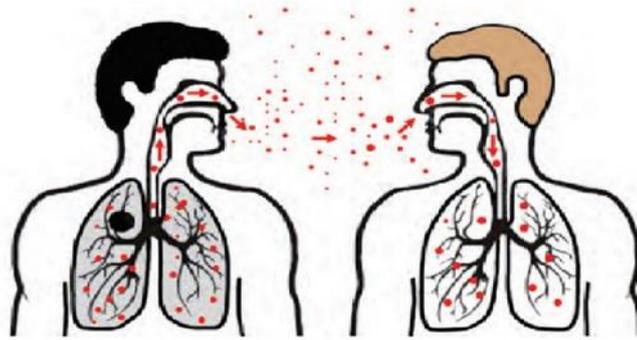
A tuberculose é transmitida principalmente por via aérea, através do ar (Figura 7). As pessoas infetadas com tuberculose pulmonar ou laríngea com baciloscopia positiva ao tossir, espirar ou cuspir, originam cerca de 3.500 gotículas de aerossóis, que não são visíveis a olho nu. As gotículas contêm bacilos da tuberculose, designadamente bacilos de Koch como referido anteriormente (Ferreira e Sousa, 2000).

Existem dois tipos de gotículas as de pequena dimensão e as de maior dimensão. As de pequena dimensão são as responsáveis pela transmissão da tuberculose, principalmente em salas ou ambientes com pouca ou mesmo nenhuma ventilação. As gotículas de maior dimensão, devido à sua dimensão e peso, caem no solo ou, se forem inaladas por alguém vão ficar depositadas nas vias superiores, enquanto as gotículas de menor dimensão e mais leves ficam em suspensão no ar durante algumas horas ou, então serão inaladas por alguém (Ferreira e Sousa, 2000; Fogel, 2015).

Os doentes com tuberculose pulmonar/laríngea com baciloscopia positiva conseguem transmitir a infeção a 10-12 pessoas por ano. Dessas 10-12 pessoas, 10% com VIH negativo e 50% com VIH positivo desenvolvem a tuberculose. Os doentes com tuberculose, mas com baciloscopia negativa também transmitem tuberculose mas apenas a 1-2 pessoas por ano (Ferreira e Sousa, 2000; Fogel, 2015).

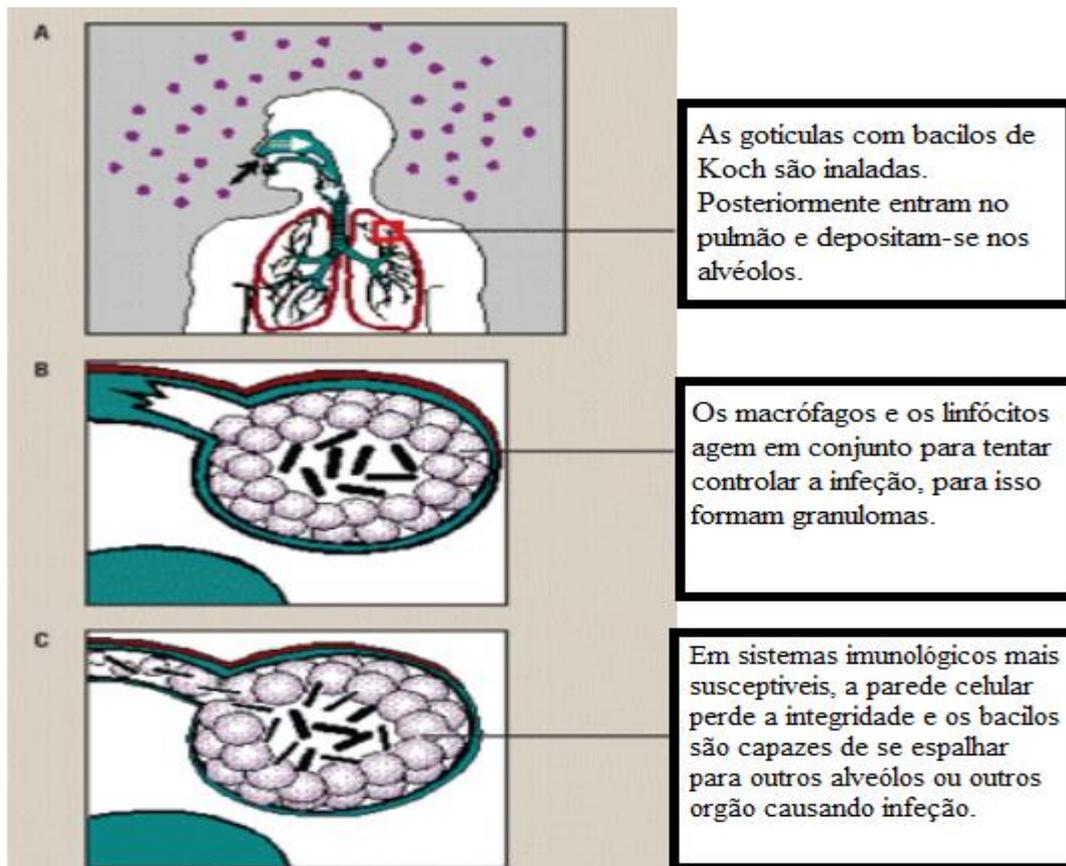
O sol é um fator importante contra transmissão da tuberculose, porque através dos raios ultravioleta (UV) consegue-se eliminar um bacilo de Koch em 5 minutos, mantendo a casa bem ventilada e deixando entrar os raios UV constitui uma medida eficaz contra a tuberculose (Fogel, 2015).

A medida mais correta para se quebrar a transmissão da tuberculose é diagnosticar e tratar rapidamente os casos de TB sobretudo os que têm baciloscopia positiva (Ferreira e Sousa, 2000).



**Figura 7** – Transmissão da tuberculose pessoa a pessoa, os pontos vermelhos representam os bacilos de tuberculose Adaptado (CDC, 2013b).

A infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é iniciada quando o bacilo Koch chega aos alvéolos pulmonares, podendo espalhar-se pelos nódulos linfáticos. Quando atingem estes nódulos passam para a corrente sanguínea onde à desenvolvimento da infecção, Figura 8 (Knechel, 2009).



**Figura 8-** Desenvolvimento da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* Adaptado (Knechel, 2009).

## 2.4. Diagnóstico

### Diagnóstico clínico

Quando existe suspeita de doentes com tuberculose pulmonar pode-se realizar três tipos de exames: clínicos, laboratoriais e radiológicos. O exame bacteriológico de expectoração (direto ou cultura) serve de confirmação de um caso de TB pulmonar.

Existem dois tipos de sintomas, os sintomas respiratórios e os constitucionais (Singh e Kant, 2002).

Os sintomas respiratórios, quando suspeitos de TB são tosse com duração de duas ou mais semanas, expectoração, hemoptises, dor torácica e dispneia (Jou, 1997).

Os sintomas constitucionais mais frequentes são febre, anorexia, emagrecimento, suores noturnos e astenia. Perante estes sintomas o médico não pode afirmar que se está perante um caso de tuberculose, porque estas manifestações clínicas não são específicas da tuberculose (Singh e Kant, 2002).

Algumas doenças respiratórias (como o asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite crónica) apresentam uma sintomatologia semelhante, portanto não deve-se diagnosticar casos de tuberculose com base em sintomas clínicos (Sun S. *et al.*, 2015).

Quando o médico se depara com um doente com estas manifestações clínicas é obrigatório a realização de duas baciloscopias da expectoração do doente em causa que são realizadas em dois dias (WHO, 2008).

A recolha da primeira amostra é realizada na primeira consulta, amostra imediata, a recolha da segunda amostra é feita em casa, quando o doente acorda de manhã, amostra matinal (Jou, 1997).

## Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial divide-se em duas partes: no **exame direto** (Baciloscopia) e no **exame cultural** (Jou, 1997).

Nos casos de TB pulmonar o meio de diagnóstico mais usado é o exame direto de expetoração (baciloscopia). O exame direto tem a vantagem de ser uma técnica simples, barata e rápida. Este exame pode ser usado em TB extrapulmonar (em qualquer líquido corporal ou material de biópsia), mas tem a desvantagem de ter pouca rentabilidade (Fogel, 2015).

A coloração mais usada em todo o mundo no exame direto é a coloração Ziehl-Neelsen e a sua realização é obrigatória para o diagnóstico da TB pulmonar, se o doente não conseguir expetorar faz-se a pesquisa no suco gástrico (Jou, 1997; Zhang *et al.*, 1998).

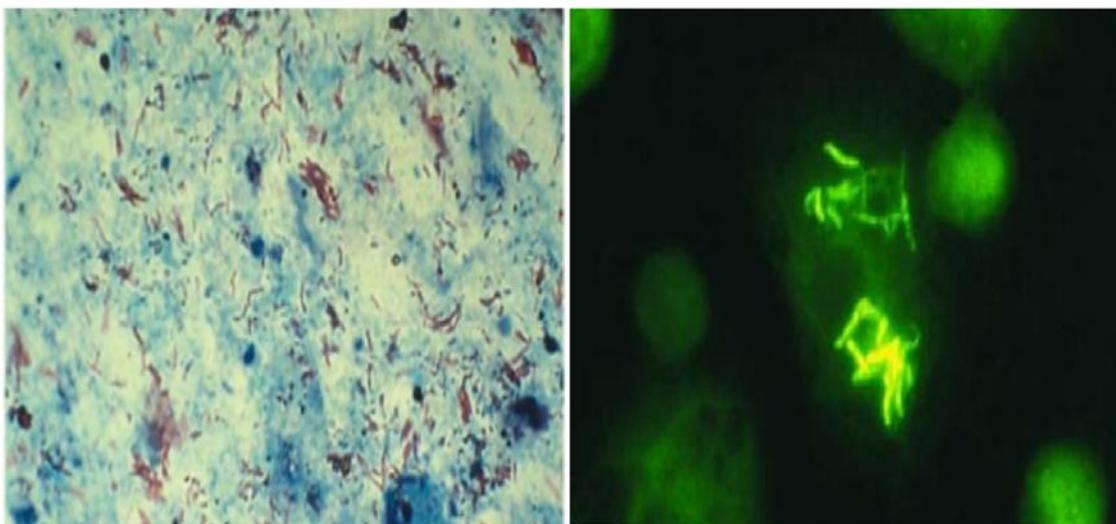
A coloração com auramina-rodamina (microscópio de fluorescência) só se justifica num laboratório com pelo menos 50 amostras por dia, com a vantagem de ter uma maior rentabilidade. As amostras positivas com a coloração de auramina-rodamina devem ser submetidas à técnica de Ziehl-Neelsen (Singh e Kant, 2002; Fogel, 2015).

No **exame direto** para se obter um resultado positivo é necessário que hajam 10 mil bacilos/ml de expetoração, ou seja, a sensibilidade deste exame direto de expetoração é de apenas 50-60% (Zhang *et al.*, 1998; WHO, 2008).

A prioridade num laboratório são os casos positivos que são as fontes de infeção, mas nem sempre os resultados são fiáveis e o médico em questão deve ter uma opinião crítica perante algumas situações, repetir os exames diretos e verificar se o controlo de qualidade das lâminas usadas nos exames é realizado de forma correta (WHO, 2008, 2009; M *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 1998).

No **exame cultural** a sensibilidade é de 80-85%, pois necessita de apenas 10 bacilos por ml de expetoração. Devido há grande sensibilidade deste exame a cultura de expetoração informa de certeza um caso de TB (Fogel, 2015).

Este exame tem como desvantagem em ser uma técnica mais complicada e dispendiosa que o exame direto, os resultados também só se encontram disponíveis após 3 a 12 semanas (Zhang *et al.*, 1998).

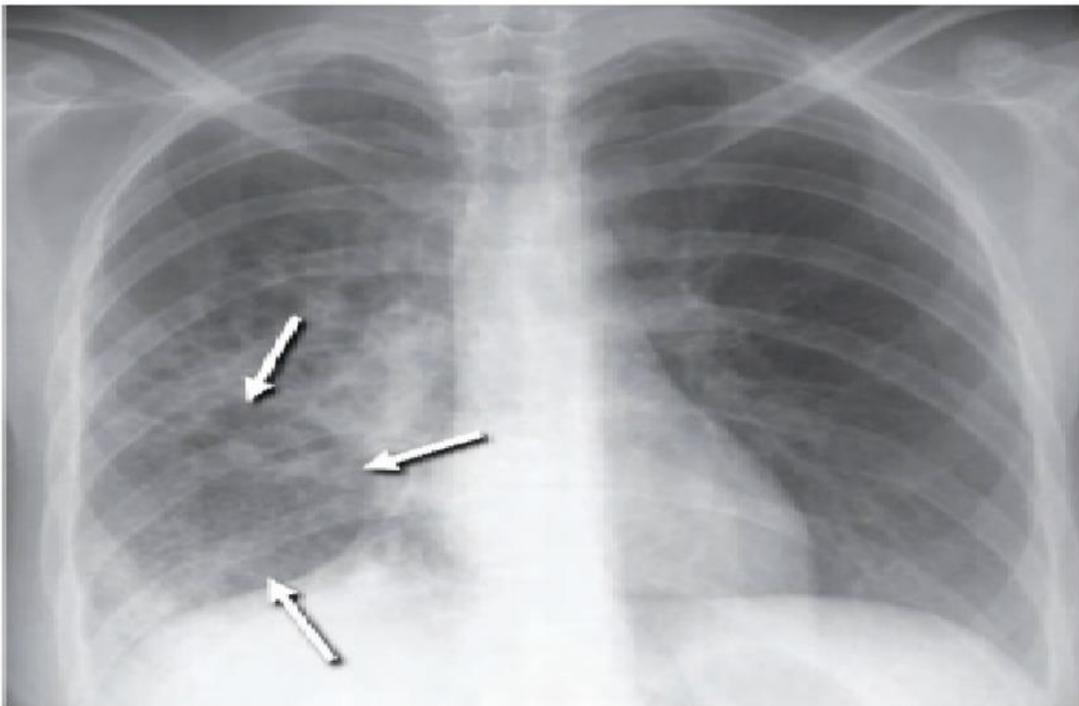


**Figura 9-** Coloração Ziehl-Neelsen indicando a existência de B.A.A.R corada de vermelho (imagem da esquerda) Adaptado (CDC, 2013b), Técnica de coloração auramina-rodamina indicando a existência de B.A.A.R (imagem da direita) Adaptado (Zhang *et al.*, 1998).

## Diagnóstico Radiológico

Quando se realiza o diagnóstico radiológico, não existe nenhuma imagem radiológica que seja específica da tuberculose pulmonar. Isto acontece porque a tuberculose é confundida com alguns tipos de doenças como pneumonias, bronquites, tumores e doenças ocupacionais, ou estas são confundidas com a tuberculose (Fogel, 2015; Singh e Kant, 2002).

O diagnóstico radiológico é mais um complemento, porque se a história clínica do doente for bem cuidada e em especial atenção para o exame bacteriológico da expectoração são a base para um diagnóstico correto (CDC, 2013b).



**Figura 10** – Radiografia de torácico exemplo de um caso com tuberculose Adaptado (CDC, 2013b).

## 2.5. Tratamento

O médico antes de iniciar o tratamento ao doente tem que avaliar a história clínica do paciente, exames físicos e exames laboratoriais. O médico deve dar a informação toda ao paciente acerca da sua doença, do tratamento e dos efeitos secundários dos medicamentos (Duarte *et al.*, 2007; Howard, 2003).

O tratamento da tuberculose tem como objetivos (Singh e Kant, 2002):

- Tratar o doente com tuberculose;
- Prevenir a morte por tuberculose ou as suas sequelas;
- Prevenir as recaídas do doente;
- Reduzir a transmissão da doença na comunidade;
- Precaver a progressão da infeção com VIH;
- Diminuir o desenvolvimento de resistências a medicamentos, procurando sempre a melhor terapêutica.

A fase intensa deve ser no mínimo meio ano e a fase de manutenção deve durar aproximadamente um ano e meio (Duarte *et al.*, 2007).

Existem dois grandes grupos de medicamentos usados no tratamento da tuberculose que são (Duarte *et al.*, 2007; Howard, 2003):

- Antibióticos de primeira linha constituídos por isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina e etambutol;
- Antibióticos de segunda linha constituídos por etionamida, capreomicina, aminoglicosídeos, e fluoroquinolonas.

O tratamento nem sempre é eficaz devido a resistências às terapêuticas utilizadas, que muitas vezes nem sempre são as mais adequadas. Existem dois tipos de resistências mais conhecidas que são (Duarte *et al.*, 2007):

- Monorresistente, que como o próprio nome indica resistência a um antibiótico de primeira linha, por exemplo isoniazida;
- Multiresistente, quando à resistência a dois antibióticos de primeira linha, por exemplo isoniazida e rifampicina.

A Tabela 1 demonstra quais os medicamentos usados na Tuberculose e as suas dosagens, dependendo do tipo de Tuberculose em causa, o doente segue um destes tratamentos em questão (WHO, 2008, 2009).

**Tabela 1-** Dosagem dos medicamentos anti-tuberculose Adaptado (WHO, 2009).

<b>1. Medicamentos de primeira linha</b>	Isoniazida 100mg, 300mg	Rifampicina 150mg, 300mg	Etambutol 100mg, 400mg	Pirazinamida 400mg, 500mg
<b>2. Medicamentos injetáveis</b>	Estreptomicina 1g/frasco	Kanamicina 1g /frasco	Amikacina 1g /frasco	
<b>3. Fluoroquinolonas</b>	Ofloxacina 200mg	Levofloxacina 250mg, 500mg		
<b>4. Grupos bacteriostáticos de segunda linha</b>	Etionamida 250mg	Protionamida 250mg	Cicloserina 250mg	Acido P - Aminosalicilico (PAS)
<b>5. Outros</b>	Piridoxina /B6 25, 50, 100, 300mg			

Em relação aos efeitos secundários, os medicamentos anti-tuberculose de segunda linha são mais tóxicos que os de primeira linha (Duarte *et al.*, 2007).

O doente tem que estar bem instruído dos potenciais efeitos secundários que estes medicamentos possam ter, para ter uma maior facilidade de comunicar ao médico esses efeitos e outros que muitas vezes não são descritos (Duarte *et al.*, 2007).

Os antibióticos contra a tuberculose já são usados há muito tempo, e está a haver um crescimento de algumas resistências. O tratamento inadequado da tuberculose multirresistente é a sua principal causa. O uso incorreto ou inadequado de medicamentos contra a tuberculose, ou de medicamentos com baixa qualidade faz com que haja um crescimento das resistências a antibióticos (Olmo *et al.*, 2008); (PiconIII, 2007).

## 2.6. Prevenção

A prevenção é essencial, para isso deve-se seguir algumas indicações fundamentais (WHO, 2009; Fogel, 2015):

- ❖ Vacinar as crianças com a vacina BCG;
- ❖ Educar os doentes a prevenirem-se e a não contagiar a ninguém (Ex: etiqueta da tosse);
- ❖ Manter as casas bem ventiladas e deixar que os raios de sol entrem, neste caso os raios ultravioleta (UV);
- ❖ Evitar aglomerados de pessoas;
- ❖ Reduzir as viagens aéreas;
- ❖ Diagnosticar e tratar a tuberculose precocemente e avaliar os casos suspeitos em ambulatório.

A prevenção é fundamental, então existem três níveis para o controlo de infeção em ambiente hospitalar que são (WHO, 2009):

- ❖ Proteção Respiratória;
- ❖ Controlo Ambiental;
- ❖ Controlo Administrativo.

A Figura 11 demonstra qual o patamar mais importante para o controlo da infeção, que neste caso é o que se encontra na base da pirâmide, Controlo Administrativo, que se vai se descrever a seguir (WHO, 2009).



**Figura 11-** Pirâmide demonstrativa do controlo da infeção hospitalar Adaptado (WHO, 2009).

O objetivo do **Controlo Administrativo** é a prevenção da formação de gotículas de aerossóis de forma a diminuir a exposição da população ao *Mycobacterium tuberculosis* (Fogel, 2015).

As medidas usadas na prevenção da formação de gotículas são (WHO, 2009):

- ❖ Diagnosticar e tratar a tuberculose precocemente;
- ❖ Educar os doentes a prevenirem-se e a não contagiar ninguém (ex: Etiqueta da tosse);
- ❖ Avaliar os casos suspeitos em ambulatório.

O **Controlo Ambiental** tem como principal objetivo a prevenção da transmissão nosocomial (WHO, 2009).

As medidas usadas são (WHO, 2009):

- Ventilação (natural, mecânica ou combinada);
- Radiação ultravioleta (UV).

A **Proteção Respiratória Individual** é a última linha de defesa contra a infeção nosocomial e deve ser sempre usada em simultâneo com as duas anteriormente descritas (Fogel, 2015).

O objetivo da proteção respiratória é a utilização dos respiradores ou máscaras para as medidas administrativas e ambientais. Estes são utilizados nos seguintes locais (Fogel, 2015):

- ❖ Salas de isolamento para pacientes com TB;
- ❖ Quando os doentes são induzidos a tossir ou a expetorar;
- ❖ Salas de broncoscopia;
- ❖ Áreas de autópsia e espirometria (teste do sopro).

### III. Cólera

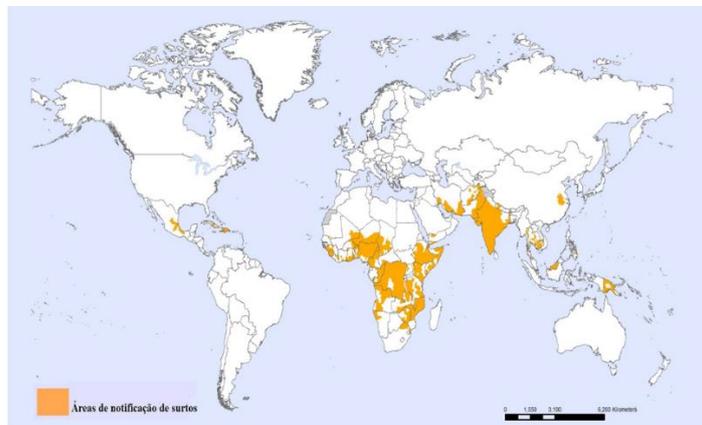
#### 3.1. Aspetos históricos e dados epidemiológicos

A cólera é uma infecção intestinal aguda causada pela ingestão de alimentos e água contaminados com o bacilo *Vibrio cholerae* (OMS, 2014). É a doença diarreica mais grave que se conhece e tem a particularidade de disseminar-se rapidamente causando epidemias (de la Hoz *et al.*, 2014).

Ao longo do século XX, a cólera tem-se propagado pelo mundo desde o seu reservatório primordial na Índia. Aconteceram seis pandemias em sucessão e mataram milhões de pessoas em todos os continentes (OMS, 2014). Tem-se manifestado uma doença epidémica desde a antiguidade e as manifestações clínicas variam desde uma infecção assintomática até a uma diarreia severa (WHO, 2010; Ramamurthy e Sharma, 2014).

A epidemia da cólera voltou à América mais particularmente ao Peru em 1991, depois de estar ausente cem anos. Não se tem a certeza como chegou, pensa-se que foi através de um barco que trazia tripulantes que estavam doentes com cólera e que descarregaram águas residuais perto da costa, contaminando produtos de pesca (Muanprasat e Chatsudthipong, 2013).

A Cólera entre o ano 2010-2013, teve uma elevada incidência no continente Africano e alguns casos reportados no continente Asiático, Figura 12 (WHO, 2013).



**Figura 12** - Cólera, áreas de notificação de surtos, 2010-2013 Adaptado (WHO, 2013).

Em 2012, 48 países de todo o continente reportaram casos de cólera à OMS, mas houve uma diminuição de 17% em relação a 2011. Os trinta países que reportaram mortes de cólera, 23 eram do continente Africano o que representam 2.042 mortes (de la Hoz *et al.*, 2014).

Em comunidades que não têm os meios básicos de resposta pode causar até 50% das mortes nos pacientes, mas quando existem serviços de tratamento, pessoal capacitado o número de óbitos pode reduzir para 1%, (de la Hoz *et al.*, 2014).

### 3.2. Características da bactéria

A cólera é causada pela bactéria *Vibrio cholerae*, que pertence à família *Vibrionaceae*. Existem mais de 206 serogrupos, mas o serogrupos associados a epidemias são o *V.cholerae* O1 e O139 (Charles, 2011).

A *V.cholerae* é um bacilo de Gram-negativo curvado (forma de vírgula, Figura 13) e possui as seguintes características (Adagbada *et al.*, 2012; WHO, 2010):

- ❖ Anaeróbio facultativo (fermentam sacarose);
- ❖ Gram-negativo (Figura 13);
- ❖ Móvel, só possui um flagelo polar;
- ❖ Infeta humanos, água salobra e estuários;
- ❖ Ambiente quente é favorável para o seu crescimento;
- ❖ Período de incubação muito curto (2 horas a 5 dias);
- ❖ Distribuição em ambientes aquáticos (ambientes marinhos e estuarinos);
- ❖ Contaminação de pescado: crustáceos, moluscos e peixes;
- ❖ Oxidase positivo;
- ❖ Suportam pH elevado.

O meio de cultura utilizado no isolamento do *V.cholerae* de fezes é o meio TCBS (Figura 13), que é um meio seletivo e diferencial que contém na sua constituição tiosulfato-citrato-sais biliares-sacarose (WHO, 2010; Charles, 2011).



**Figura 13-** *Vibrio cholerae* visualizada ao microscópio eletrônico Adaptado (Bacteriology, 2012), Meio TCBS inoculado com *V.cholerae* Adaptado (CDC, 2015), *V. cholerae* de Gram-negativo Adaptado (CDC, 1979).

### 3.3. Vias de Transmissão

A cólera transmite-se por (Nelson E. *et al.*, 2011; Sun S. *et al.*, 2015):

- ❖ Ingestão de água e alimentos contaminados com vômitos ou fezes de pessoas infectadas;
- ❖ Portadores assintomáticos;
- ❖ Mãos sujas contaminadas;
- ❖ Utensílios contaminados;

A infecção por *V.cholerae* também pode ser adquirida pela ingestão de alimentos contaminados com esta bactéria e que sejam mal cozinhados ou simplesmente crus, como por exemplo as ameijoas, ostras e mexilhões (OMS, 2014; Weil A. *et al.*, 2009).

Quando se trata de uma epidemia, a fonte de contaminação é também geralmente as fezes de uma pessoa infectada que contamina a água e/ou alimentos. A cólera pode-se transmitir rapidamente em áreas com tratamento inadequado de esgotos e de água potável (CDC, 2014; Sun S. *et al.*, 2015).

A transmissão da *V.cholerae* é fecal-oral e a sua dose infecciosa  $10^5$ - $10^8$  (CDC, 2014).

Os grupos de risco são:

- ❖ Idosos;
- ❖ Crianças;
- ❖ Indivíduos com baixa acidez gástrica.

A infecção pela *V.cholerae* é adquirida quando (Nelson E. *et al.*, 2011):

- 1- A *V. cholerae* é ingerida em grandes quantidades;
- 2- O grande número de bactérias é suscetível ao ácido do estômago;
- 3- A colonização no intestino delgado depende da motilidade e da produção de recetores específicos para haver a produção da toxina;
- 4- Posteriormente, provoca a perda massiva de líquidos e eletrólitos, que rapidamente provoca diarreias aquosas, vômitos, desidratação rápida. A desidratação se não tratada rapidamente pode levar à morte.

### 3.4. Diagnóstico

A infecção pela bactéria *V.cholerae* geralmente a nível de sintomas é moderada ou mesmo até sem sintomas, assintomática, mas por vezes em alguns casos pode ser grave e até mesmo fatal (Nelson *et al.*, 2009; CDC, 2014).

Cerca um em cada dez pessoas infetadas terá cólera grave que pode incluir os seguintes sintoma (Nelson *et al.*, 2009) (Ghose, 2011):

- ❖ Diarreia aquosa, muitas vezes descrita “água de arroz”;
- ❖ Vômitos;
- ❖ Aumento da frequência cardíaca (taquicardia);
- ❖ Perda da elasticidade da pele;
- ❖ Membranas das mucosas ficam secas;
- ❖ Pressão baixa (hipotensão);
- ❖ Muita Sede;
- ❖ Cãibras;
- ❖ Inquietação ou irritabilidade;
- ❖ Desidratação;
- ❖ Insuficiência renal aguda;
- ❖ Olhos encovados;
- ❖ Dores abdominais.

A única maneira de confirmar a presença da *V.cholerae* é através do diagnóstico laboratorial. É improvável distinguir um único paciente com cólera de um paciente infetado com outro tipo de agente patogénico em que ambos causam diarreia aguda aquosa, sem antes fazer um teste da amostra de fezes (Nelson *et al.*, 2009).

A avaliação clínica quando é avaliada precocemente é útil na identificação da cólera e assim evita a sua rápida propagação (Ghose, 2011).

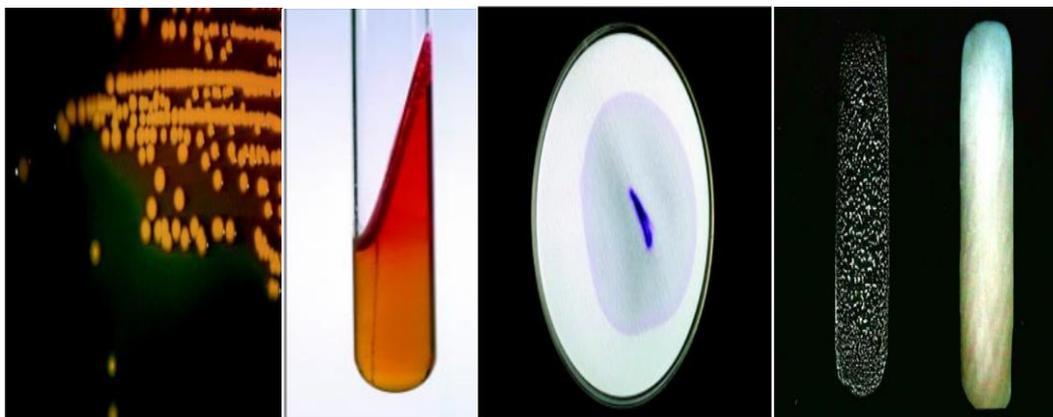
As amostras utilizadas para o diagnóstico da cólera são (Nelson *et al.*, 2009):

- ❖ Amostras biológicas (material fecal);
- ❖ Ambientais (água);
- ❖ Amostras de alimentos.

O isolamento e a identificação da *V.cholerae* dos serogrupos O1 e O139 continua a ser um método padrão de ouro para o diagnóstico laboratorial de cólera (Ghose, 2011).

O processo de isolamento e identificação da cólera compreenderá as seguintes etapas (Nelson *et al.*, 2009):

- a) Enriquecimento da amostra fecal em água peptonada alcalina (APA);
- b) Semear no meio de cultura ágar TCBS (Figura 14);
- c) Inocular nos meios de Kligler e meios nutritivos;
- d) Teste da oxidase (Figura 14);
- e) Teste de aglutinação, com soro polivalente de *Vibrio cholerae*, serogrupos O1 (Figura 14).



**Figura 14-** Crescimento de *V.cholerae* no meio TCBS; Reação de *V.cholerae* no meio Kligler; Teste Oxidase positivo (cor púrpura) de *V.cholerae*; Teste de aglutinação positivo de anti-soros para o soro-grupos O1 *V.cholerae* (imagem da esquerda), teste sem aglutinação (imagem direita) Adaptado (CDC, 2000).

### 3.5. Tratamento

A cólera é uma doença que se trata facilmente, 80% dos casos pode-se tratar satisfatoriamente com os sais de reidratação oral (ORS). Quando se trata de pacientes com cólera mais grave, normalmente os doentes encontram-se mais desidratados e administra-se solutos intravenosos e posteriormente seguem um tratamento com antibióticos (Nelson E. *et al.*, 2011; Ghose, 2011).

O tratamento da cólera segue as seguintes etapas (Nelson E. *et al.*, 2011; OMS, 2006):

- A. Primeiro reidratar o doente com Sais de Reidratação Oral (ORS) ou administrar soluções via intravenosa dependendo da gravidade;
- B. Manter e controlar o estado de hidratação do doente;
- C. Quando se trata de casos mais graves de cólera administração de antibióticos.

#### A. Reidratar dependendo da gravidade do doente (Nelson E. *et al.*, 2011; OMS, 2006):

- ❖ Quando o doente não tem sinais de desidratação (olhos fundos, ausência de lágrimas, boca e língua secas, tem bastante sede) administra-se a solução de sais de reidratação oral (ORS) após cada dejeção;
- ❖ Quando se verifica que existe alguns sinais de desidratação administrar os sais de reidratação oral (ORS) nas quantidades recomendadas e dar nas primeiras 4 horas, como descrito na **tabela 2**.

**Tabela 2** – Quantidade da solução de sais de reidratação oral a administrar durante as primeiras 4 horas Adaptado (OMS, 2006).

Idade	Menos de 4 meses	4-11 meses	12-23 meses	2-4 anos	5-14 anos	15 anos ou mais
Peso	Menos de 5 kg	5-8 kg	8-11 kg	11-12 kg	16-30 kg	30 kg ou mais
Solução de ORS em ml	200-400	400-600	600-800	800-1200	1200-2200	2200-4000

- ❖ Quando a desidratação é grave, ou seja, o doente tem os sintomas descritos anteriormente e ainda o paciente se sente letárgico, incapaz de beber, pulso radial fraco, tem que se administrar gotas de Ringer-lactato por via intravenosa num período de três horas, tem que se começar rapidamente e só depois abrandar.

**B- Manter e controlar o estado de hidratação do doente (Nelson E. *et al.*, 2011; OMS, 2006):**

- ❖ Verificar regularmente se o doente apresenta sinais de desidratação, durante as primeiras 6 horas;
- ❖ Verificar o número e a quantidade de fezes e vômitos para posteriormente compensar a perda de líquidos do corpo;
- ❖ Se o pulso radial do doente continuar fraco, continuar a administrar a reidratação oral.

**C- Dar antibióticos caso seja necessário (Nelson E. *et al.*, 2011; OMS, 2006):**

- ❖ Administrar antibióticos só para casos de cólera graves;
- ❖ Os antibióticos que podem ser administrados são:
  - Doxiciclina em dose única 300mg ou Tetraciclina 12,5 mg/kg 4 vezes por dia durante 3 dias;
  - Eritromicina (crianças jovens) 12,5 mg/kg 4 vezes por dia durante 3 dias.

### 3.6. Prevenção

A prevenção é essencial, para isso deve-se seguir algumas indicações fundamentais (Ghose, 2011; Charles, 2011):

- ❖ Beber água fervida ou tratada com cloro;
- ❖ Manter a bancada limpa e desinfetada quando se prepara os alimentos;
- ❖ Cozinhar bem os alimentos e evitar alimentos crus;
- ❖ Lavar bem as frutas e os vegetais com água purificada;
- ❖ Lavar bem as mãos com água e sabão, antes de manipular os alimentos, depois de ir à casa de banho e depois de mudar a fralda ao bebé e quantas vezes necessárias;
- ❖ Consumir bastantes líquidos preparados com água purificada ou água engarrafada;
- ❖ Desinfetar com cloro os utensílios e manter os alimentos hermeticamente bem fechados.

## **IV. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**

### **4.1. Aspectos históricos e dados epidemiológicos**

*Staphylococcus aureus* é responsável por uma grande variedade de infecções. O tratamento destas infecções era bastante simples há uns anos atrás, eram utilizados antibióticos beta-lactâmicos. Posteriormente, esta bactéria desenvolveu resistência à penicilina G, posteriormente resistência à meticilina designada por MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (Remonato *et al.*, 2007b).

As infecções nosocomiais de MRSA ocorrem em todo mundo e afetam várias regiões. Em 55 hospitais, de 14 países que representam 4 regiões da Organização Mundial da Saúde que são a Europa, o Mediterrâneo Oriental, Ásia Sul Oriental e o Pacífico Ocidental um estudo mostrou que em média 8,7% dos pacientes que são hospitalizados apresentava infecções nosocomiais. A máxima frequência de infecções nosocomiais foi notificada por hospitais das regiões do Mediterrâneo Oriental e da Ásia Sul Oriental (11,8 e 10%) com uma prevalência de 7,7 e 9% respectivamente, nas regiões da Europa e do Pacífico Ocidental (Ducel *et al.*, 2003).

Em 2005, o MRSA foi responsável por mais de 94.000 infecções potencialmente fatais e 18.650 mortes, conforme foi relatado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 17 de Outubro 2007 na edição *The Journal of the American Medical Association*, (Bacteriology, 2008). No ano 2007, a causa mais frequente de infecção por MRSA foi a infecção de pele e dos tecidos moles, observada nas urgências dos Estados Unidos (Bacteriology, 2008).

Nos Estados Unidos estima-se que 31,8 em cada 100.000 pessoas está a ser infetada por MRSA em cada ano, mais do que a meningite e a pneumonia bacteriana (Bacteriology, 2008).

No ano de 1950 e no início do ano de 1960, a infecção por *Staphylococcus* era sinónimo de infecção hospitalar. Os bacilos de Gram-negativos como por exemplo *E. coli* foram substituídos por *Staphylococcus* como causas mais frequentes de infeções nosocomiais, embora estes tenham permanecido um problema especialmente em feridas cirúrgicas (Bacteriology, 2008).

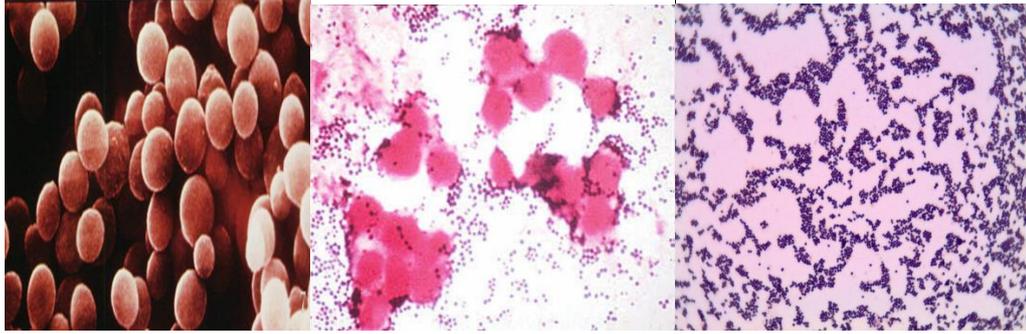
## 4.2. Características da bactéria

*Staphylococcus aureus* é uma das bactérias mais patogénicas e também a mais importante do género *Staphylococcus*. Este género é composto por 33 espécies, 17 das quais podem ser amostras isoladas de amostras biológicas humanas (Ratti e Sousa, 2009a).

Coloniza principalmente a vias aéreas, mas também pode ser encontrado facilmente nos outros locais anatómicos como por exemplo na pele, cavidade oral e trato gastrointestinal. Taxonomicamente, *S.aureus* pertence à família *Staphylococcaceae*, género *Staphylococcus*, que inclui três géneros não tão conhecidos *gamella*, *macrococcus* e *salinicoccus* (Bacteriology, 2008; Batista, 2015; Ratti e Sousa, 2009b).

*S.aureus* é um coco de Gram-positivo (Figura 15), que forma arranjos semelhantes a “cachos de uvas” (Figura 15), esta bactéria possui as seguintes características (Bacteriology, 2008; Ratti e Sousa, 2009a):

- ❖ Cocos de Gram-positivo, (figura 15);
- ❖ Hemolítica em agar de sangue;
- ❖ Anaeróbia facultativa;
- ❖ Catalase positiva;
- ❖ Coagulase positiva;
- ❖ Podem crescer numa gama de temperaturas elevadas entre 15-45°C e em concentrações elevadas de NaCl de 15% e conseguem sobreviver alimentos refrigerados;
- ❖ Encontra-se na flora normal dos seres humanos nas passagens nasais, pele e membranas.

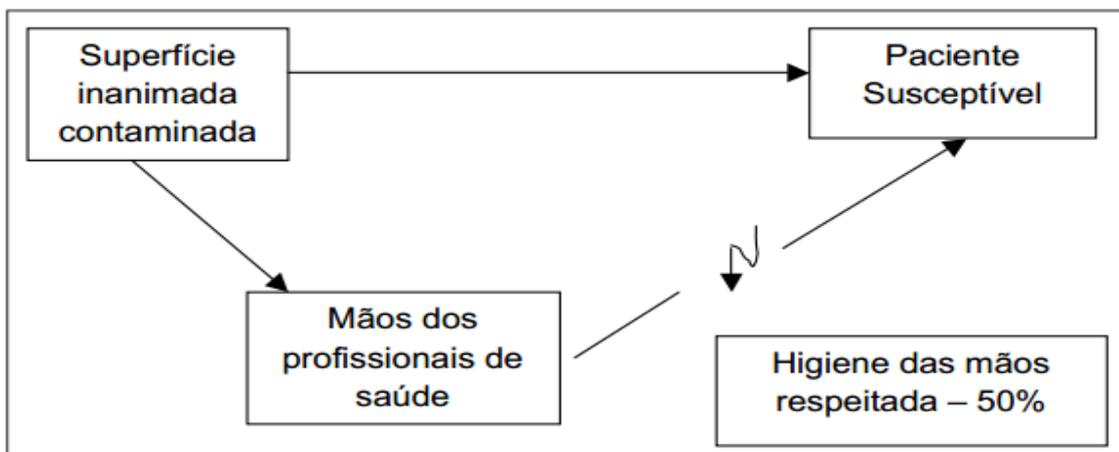


**Figura 15-** Electromicrofotografia de *S.aureus* à esquerda e à direita Coloração de Gram de *S.aureus* Adaptado (Bacteriology, 2008).

### 4.3. Vias de Transmissão

Define-se isolamento como o estabelecimento de uma barreira física, de vários níveis de modo a limitar a transmissão dos agentes infecciosos de um doente para o outro ou dos doentes para os prestadores de cuidados ou vice-versa. É fundamental o isolamento dos doentes, quando trata-se de doenças transmissíveis neste caso por contato (Ratti e Sousa, 2009b; PNCI, 2006) (Remonato *et al.*, 2007b).

O principal fator para a prevalência de *S.aureus* é a transmissão cruzada, ou seja, é a contaminação de uma superfície inanimada, um doente suscetível e as mãos contaminadas de um profissional de saúde, como se demonstra na Figura 16 a seguir (Litio, 2010) (Remonato *et al.*, 2007a).



**Figura 16** - Modo de transmissão cruzada Adaptado (Litio, 2010).

Esta transmissão ocorre principalmente de um doente colonizado ou infetado para outro doente, através das mãos infetadas de profissionais de saúde ou de uma superfície inanimada contaminada. A transmissão descreve-se do seguinte modo (Ratti e Sousa, 2009b; Litio, 2010):

- ❖ O doente está contaminado com MRSA presente na pele ou em objetos inanimados e podem ser transferido pelas mãos dos profissionais de saúde;~
- ❖ O MRSA tem a capacidade de sobreviver durante três horas nas mãos do profissional de saúde;
- ❖ A higiene por parte dos profissionais de saúde foi nula ou inadequada, ou o antisséptico utilizado estava contaminado ou não era o adequado a ser utilizado;
- ❖ As mãos contaminadas dos profissionais de saúde entram em contato com o direto com outro doente fragilizado, ou com um objeto inanimado que não se encontra contaminado e basta que o doente entre em contato com este objeto para ficar contaminado;
- ❖ Por fim, devido aos fatores de virulência de *S.aureus* como as proteínas de superfície que vão colonizar os tecidos, as invasinas que levam a disseminação nos tecidos do doente e a cápsula que vai inibir a fagocitose entre outros, o doente fica infectado com a bactéria *S.aureus* levando aos sintomas descritos seguidamente.

#### 4.4. Diagnóstico

*Staphylococcus aureus* é uma super bactéria por excelência, cerca de 30% da população tem a bactéria alojada no seu nariz ou pele sem qualquer sintoma. Este valor aumenta 50% quando se trata de profissionais de saúde que estão sempre mais expostos (COOPER *et al.*, 2003). Outro autor refere que *S.aureus* pode ser encontrada até 80% nos adultos, em quem 20% são portadores persistentes, 60% são portadores intermitentes e 20% não são portadores (Solberg, 2000).

Na maioria das vezes é assintomática, não causa qualquer dano às pessoas, mas por vezes pode causar infeções graves e até mesmo fatais como por exemplo (CDC, 2013a, 2011a; Ratti e Sousa, 2009a; Remonatto *et al.*, 2007b):

- ❖ Bacteriemia, quando a bactéria espalha-se para a corrente sanguínea;
- ❖ Pneumonia, afeta predominantemente pessoas com doença pulmonar;
- ❖ Endocardite (infeção das válvulas cardíacas), que pode levar à insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral (AVC);
- ❖ Osteomielite (infeção óssea).

Já não tão graves, mas não deixam de ser preocupantes é as infeções que são localizadas na pele e em tecidos moles que causam cerca de 75% das infeções,(Bacteriology, 2008). O *S.aureus* não é só resistente a antibióticos, também é resistente a antissépticos e desinfetantes e isso ajuda a que este sobreviva em ambientes hospitalares posteriormente causa as ditas infeções nosocomiais (Bacteriology, 2008)

Os métodos utilizados para o diagnóstico do MRSA são fundamentais no tratamento, controle e prevenção de infeções provocadas pela bactéria *S.aureus*. O diagnóstico é essencial para escolha terapêutica utilizada pelos profissionais de saúde (Pillai M. *et al.*, 2012; Specht, 2012).

As técnicas mais utilizadas são a cultura, o teste de sensibilidade aos antibióticos e a cultura de MSA (Manitol Salt Agar). As estirpes de *S.aureus* resistentes à meticilina devem ser estudadas por biologia molecular para a detecção do gene mec A (MRSA) (Pillai M. *et al.*, 2012; Specht, 2012).

## 4.5. Tratamento

Com a descoberta da penicilina a mortalidade provocada por *S.aureus* reduziu de 70% para 30%. A resistência à penicilina aumentou significativamente após a segunda guerra mundial devido ao hábito de usar este medicamento em soldados feridos e devido a aquisição de genes que codificam  $\beta$ -lactamases, devido a estas resistências a mortalidade provocada por este microrganismo aumentou 50% (Batista, 2015; Remonatto *et al.*, 2007a).

Posteriormente para contrariar este problema foi desenvolvido um  $\beta$ -lactâmico sintético a meticilina que foi utilizada para os tratamentos resistentes à penicilina, que reduziu a mortalidade para 30%. Passados uns anos apareceu resistência à meticilina, daí a designação MRSA, atualmente é amplamente disseminado em ambiente hospitalar e em comunidade (Batista, 2015; Bacteriology, 2012); (Litio, 2010).

O antibiótico de eleição no tratamento de infeções causadas por MRSA é a vancomicina (Batista, 2015; A.S. Haddadin *et al.*, 2002).

O aparecimento de estirpes MRSA resistentes à vancomicina (VRSA), conduziu à utilização de novos antibióticos, nomeadamente linezolida, tigeciclina, daptomicina e ceftarolina (Batista, 2015; Remonatto *et al.*, 2007a).

## 4.6. Prevenção

As **medidas preventivas** para o controlo da infeção de MRSA são:

- ❖ Isolar o doente, colocando em quarto individual;
- ❖ Cuidado com o contato com o doente, utilizar sempre barreiras protetoras como por exemplo luvas, bata e máscara;
- ❖ Boa higiene das mãos com solução antisséptica de base alcoólica, pessoal e roupa;
- ❖ Rastreio dos doentes na admissão
- ❖ Descontaminação dos profissionais de saúde;
- ❖ Não tocar em feridas nem rebentar bolhas e cobrir cortes e abrasões;
- ❖ Limpar e descontaminar o ambiente, com especial cuidado em superfícies de contato manual frequente como por exemplo maçanetas, interruptores, grades da cama, teclados de computador entre outros (A.S. Haddadin *et al.*, 2002; Van Han S.J. *et al.*, 2011; Batista, 2015).

## V. Meningite Meningocócica

### 5.1. Aspetos históricos e dados epidemiológicos

A meningite meningocócica é uma doença que é causada por *Neisseria meningitidis*. Esta bactéria é um diplococo Gram-negativo com diversos serogrupos causadores de doença designadamente os serogrupos A, B, C, Y e W135 (Sáfadi M. *et al.*, 2012).

Esta doença ocorre em todo o mundo, o serogrupo A o que tem uma elevada incidência na África Subsaariana, que é designado o “cinturão da meningite”, que se situa desde o Senegal até ao oeste da Etiópia Este (Figura 18) (WHO, 2012b).



**Figura 17-** Cinturão da meningite Africano Adaptado (WHO, 2011a).

Em países desenvolvidos a ocorrência da doença é endémica, e neste caso os serogrupos mais prevalentes em causar doença são B, C e Y. O serogrupo B é responsável por 2/3 dos casos de meningite meningocócica, no entanto tem-se observado um aumento na prevalência do serogrupo C em alguns países. Ocorre frequentemente em crianças com menos de cinco anos, os lactentes estão protegidos inicialmente pelos anticorpos maternos, o que vai diminuindo a partir dos 6 meses (Murray P. *et al.*, 2004; A. Sarmiento *et al.*, 2004).

Em 2009, houve uma temporada epidémica em 14 países Africanos, que ao reforçarem a vigilância notificaram 88109 casos suspeitos em que 5352 foram mortais, a qual foi a

epidemia mais elevada desde 1996 (WHO, 2012b). Em 2014, houve uma elevada incidência desta epidemia em 19 países africanos que reforçaram a vigilância e notificaram 11908 casos suspeitos, destes 1146 casos mortais (WHO, 2012b).

## 5.2. Características da bactéria

*Neisseria meningitidis* designada como meningococo, tem um elevado espectro clínico de doença que inclui patologias focais e invasivas, sendo a meningite a mais predominante (Ferreira e Sousa, 2000)

A bactéria *N. meningitidis* é um diplococo de Gram-negativo com a forma de um feijão disposto aos pares (Figura 18), pertence à família *Neissereaceae* juntamente com os géneros *Branhamella*, *Moraxella*, *Kingella* e *Acinetobacter* (Ferreira e Sousa, 2000; Caesar N. *et al.*, 2013).

Esta bactéria possui as seguintes características (Ferreira e Sousa, 2000; Caesar N. *et al.*, 2013):

- ❖ Aeróbia;
- ❖ Oxidase positiva;
- ❖ Não esporulada;
- ❖ Utiliza oxidativamente a glicose e maltose, característica que permite distinguir de outras espécies *Neisseria*;
- ❖ Possui cápsula e fimbrias;
- ❖ Bactéria comensal e patogénica apenas para os seres humanos;
- ❖ O ser humano é o único hospedeiro.



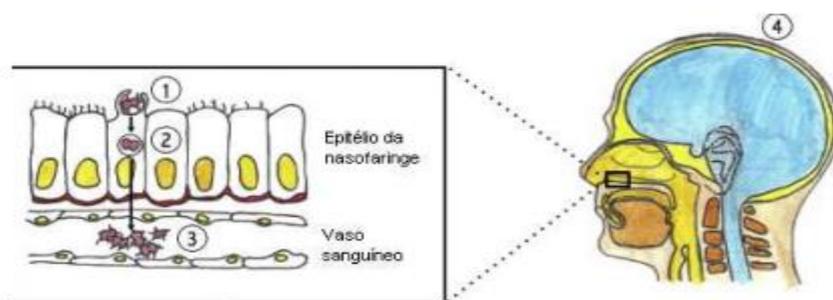
**Figura 18-** Coloração de Gram de *Neisseria meningitidis* (imagem da esquerda), *N.meningitidis* vista do microscópio eletrónico Adaptado (WHO, 2011a).

### 5.3. Vias de transmissão

A capacidade do meningococo colonizar a nasofaringe, a invasão da corrente sanguínea devido à proteção contra a fagocitose pela cápsula do meningococo e a produção de efeitos tóxicos mediados pela endotoxina, são os principais fatores responsáveis pela meningite meningocócica (Ferreira e Sousa, 2000; Caesar N. *et al.*, 2013).

A transmissão do meningococo é através do contato direto, visto que esta bactéria fica muito suscetível fora do organismo humano. A transmissão realiza-se principalmente através das gotículas e secreções rinofaríngeas. Esta transmissão é favorecida pela tosse, pelos espirros, pelos beijos, e pela proximidade física. Como o meningococo possui fimbrias estas favorecem a adesão a receptores específicos das células não ciliadas do epitélio da nasofaringe (Ferreira e Sousa, 2000; SARA, 2000).

Quando existe colonização por parte do meningococo na mucosa (1), este é transportado por células especializadas, dentro de vacúolos fagocitários até às camadas sub-epiteliais (2), protegendo o meningococo contra a fagocitose e originando invasão sanguínea (3), como se pode visualizar na figura 23. A entrada do meningococo no líquido cefalorraquidiano (LCR) é realizado através de áreas de baixa resistência como os sinusoides, ou seja, passagem da barreira hematoencefálica (BHE) e invasão das meninges (4), figura 19 (Caesar N. *et al.*, 2013); (Taha, 2002).



**Figura 19-** Mecanismo de patogênese de *Neisseria meningitidis* Adaptado (Caesar N. *et al.*, 2013)

A transmissão do meningococo permanece até que este desapareça da nasofaringe, geralmente o contágio deixa de existir 24 horas após o início de uma terapêutica eficaz. O período de incubação varia entre 1 a 10 dias, mas geralmente não ultrapassa os 4 dias (SARA, 2000).

## 5.4. Diagnóstico

O diagnóstico da *N. meningitidis* envolve dois tipos de exames, o diagnóstico clínico e o diagnóstico laboratorial (Murray P. *et al.*, 2006).

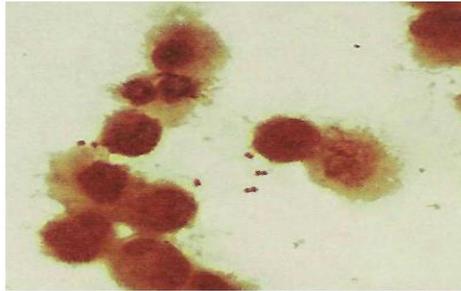
O **diagnóstico clínico** da *N. meningitidis* pode revelar alguns sintomas como (Murray P. *et al.*, 2006):

- ❖ Cefaleias;
- ❖ Vômitos;
- ❖ Febre;
- ❖ Rigidez da nuca;
- ❖ Petéquias;
- ❖ Lesões hemorrágicas.

O **diagnóstico laboratorial** tem extrema importância, porque confirma o diagnóstico clínico e para além disso permite a identificação e o isolamento do agente etiológico para a correta avaliação (Fonseca, 2010).

Este diagnóstico permite o isolamento da *Neisseria meningitidis* a partir dos fluídos corporais normalmente estéreis que neste caso são o sangue ou o LCR. Não tão rigoroso é a raspagem das lesões cutâneas provocadas pelo meningococo ou o exsudado rinofaríngeo. Através do LCR realiza-se a avaliação quimiocitológica que deteta os leucócitos aumentados (10.000 a 30.000/mm<sup>3</sup>) (WHO, 2011b; Aminoff M. *et al.*, 2005).

Nesta avaliação o LCR encontra-se turvo devido ao grande número de células em suspensão, predominando os leucócitos polimorfonucleares. As proteínas também se encontram aumentados (25 a 800 mg/ml) e a concentração de glicose diminuída (abaixo de 40mg/100ml). Na avaliação microscópica do LCR (Figura 20) observam-se diplococos de Gram-negativos dentro das células polimorfonucleares (Aminoff M. *et al.*, 2005; Murray P. *et al.*, 2006).



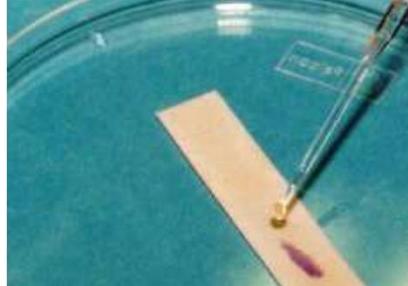
**Figura 20-** Coloração de Gram do LCR com diplococos Gram-negativos de *N. meningitidis* Adaptado (Murray P. *et al.*, 2006).

Á posteriori realiza-se o diagnóstico definitivo pelo isolamento de *N. meningitidis* em agar de chocolate ou sangue (Figura 21) incubado a 35°C, numa atmosfera de 3 a 7% de CO<sub>2</sub>. Pode-se identificar as colónias jovens de *N. meningitidis* no meio de agar de sangue devido as suas características próprias nomeadamente lisas, redondas, brilhantes, convexas, acinzentadas, despigmentadas e não-hemolíticas, as colónias em agar de chocolate têm as seguintes características grandes e opacas (CDC, 2011b).



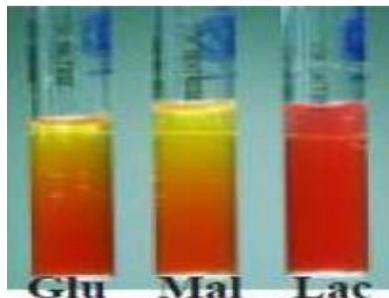
**Figura 21-** Colónias de *N.meningitidis* em agar de sangue Adaptado (CDC, 2011b).

Após o crescimento de colónias de *N.meningitidis* no meio de cultura realiza-se o teste de oxidase de Kovac (Figura 22), o qual será positivo na presença desta bactéria (CDC, 2011b).



**Figura 22-** Teste de Kovac com resultado positivo para *N. meningitidis* Adaptado (CDC, 2011b).

A seguir ao teste de Kovac realiza-se as provas de identificação de *N. meningitidis* que baseia-se na observação de reações devido à utilização da glucose, maltose ou lactose (Figura 23). O resultado desta prova é que a bactéria utiliza a glucose e a maltose com produção de ácido (figura 23) (CDC, 2011b; Ferreira e Sousa, 2000).



**Figura 23-** Provas de identificação de *Neisseria meningitidis* Adaptado (CDC, 2011b).

Outros testes complementares que se podem realizar para confirmar o resultado ou porque não é possível algum parâmetro falado anteriormente são o Kit comercial API® NH BioMérieux, métodos imunológicos e ensaios de Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) (Ferreira e Sousa, 2000; Wang, 2012).

## 5.5. Tratamento

Para existir êxito no tratamento da *N. meningitidis* tem que haver uma escolha muito minuciosa dos antibióticos para que sejam eficazes contra o provável microrganismo. Devem ser utilizados antibióticos com ação bactericida que terão que ser administrados por via endovenosa e em doses máximas para que permita a passagem da barreira hematoencefálica (BHE) (Lin K. e P., 2002; Faria S. e Farhat C., 2000).

Ao longo dos tempos foram utilizados vários esquemas de antibioterapia como por exemplo as terapias adjuvantes com os corticosteroides. No entanto, os esquemas de antibioterapia tem sofrido várias alterações nos últimos anos devido ao aumento do número de antibióticos disponíveis (Pereira R. *et al.*, 2013).

O tratamento de eleição durante muitos anos foi a associação de ampicilina com um aminoglicosídeo no período neonatal, após dois meses de idade era utilizado ampicilina com cloranfenicol, isto num tratamento inicial de meningite bacteriana. Com o desenvolvimento de novas cefasloporinas, de antibióticos com excelente atividade bactericida no sistema nervoso central (SNC) e posteriormente das resistências aos esquemas de antibioterapia, o tratamento para a meningite bacteriana tem sofrido várias alterações. Uns dos esquemas terapêuticos utilizados nos dias de hoje são nomeadamente as cefalosporinas de 3<sup>a</sup> geração como a ceftriaxona (Faria S. e Farhat C., 2000) ; (Hoffman O. e Weber J., 2009).

Quando existe alguma alergia aos  $\beta$  – lactâmicos são utilizadas como alternativas como por exemplo cloranfenicol, vancomicina e ciprofloxacina entre outros dependendo das faixa etária (Faria S. e Farhat C., 2000).

A tabela que se segue demonstra o esquema terapêutico para a *N.meningitidis* conforme a faixa etária (Faria S. e Farhat C., 2000).

**Tabela 3-** Antibioterapia usada no tratamento da *Neisseria meningitidis* Adaptado (Faria S. e Farhat C., 2000).

	Provável Patógeno	Antibioterapia
<b>Bebés e Crianças</b>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefasloporina de 3 <sup>a</sup> geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + vancomicina
<b>Adultos</b>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> geração + ampicilina + vancomicina
<b>Países com recursos limitados</b>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona, cloranfenicol, penicilina G, ampicilina/amoxicilina e rifampicina

## 5.6. Prevenção

A prevenção é essencial e as vacinas têm um papel importante no controlo e prevenção das meningites bacterianas, nomeadamente da meningite causada pela *Neisseria meningitidis* (CDC, 2011b).

No mercado existem dois tipos de vacinas para *Neisseria meningitidis* que são as conjugadas e as não conjugadas.

As primeiras vacinas não conjugadas foram desenvolvidas para os serogrupos A e C nos anos setenta e as vacinas para os serogrupos Y e W-135 foram desenvolvidas nos anos oitenta. Durante décadas estas vacinas desempenharam um papel fundamental na prevenção desta patologia. Contudo estas vacinas apresentam algumas limitações como por exemplo não são imunogénicas em lactentes, não induzem memória imunológica e não geram proteção das mucosas. As vacinas conjugadas foram desenvolvidas nos anos noventa e foram introduzidas em muitos países europeus. Estas vacinas através da conjugação permitiu-lhes ultrapassar as limitações descritas anteriormente (Gil *et al.*, 2014; PNV, 2014) (Sáfadi e Barros, 2006).

No ano 2010, ficou disponível a vacina monovalente para o serogrupo A, que foi desenvolvida para controlar a doença desenvolvida pela bactéria *N. meningitidis*. O serogrupo A apresenta uma elevada incidência no “Cinturão Africano” como referido anteriormente, esta vacina foi uma grande ajuda para controlar esta patologia uma vez que é uma zona onde a escassez e a limitação de alguns recursos é enorme (Gil *et al.*, 2014).

A vacina contra o serogrupo C da *N. meningitidis* foi introduzida em Portugal no ano 2011. Esta vacina foi inserida através da prescrição médica e está incluída no Plano Nacional de Vacinação (PNV) desde 2006. Existem no mercado quatro marcas nomeadamente Meningitec®, Neisvac®, Menjugate® e MenC® que são conjugadas com a toxina diftérica. A vacina que foi introduzida no PNV em janeiro de 2006 foi a MenC® (PNV, 2014).

Dependendo da idade do bebé são recomendados de três doses a uma dose. As três doses são recomendadas nas idades de 3,5 e 15 meses, se o início de vacinação se situar entre os 10 a 11 meses são recomendadas apenas duas doses sendo a segunda dose dada aos 12 meses e se o início da vacinação ocorrer aos 12 meses recomenda-se apenas uma dose que será aos 12 meses (PNV, 2014).

Até há pouco tempo, a vacina contra o serogrupos B tinha uma baixa eficácia devido à sua complexidade. No entanto já existe uma vacina comercializada contra o serogrupos B que detém o nome comercial Bexsero® que não se encontra no PNV. Para o desenvolvimento desta vacina foram necessários mais de 20 anos de pesquisa pioneira. Esta vacina protege os grupos mais vulneráveis, que são as crianças a partir dos 2 meses de idade (Gil *et al.*, 2014).

## VI. Conclusão

As doenças infecciosas emergentes estão longe de serem um problema do passado, pois as resistências microbianas aos antibióticos, as mutações existentes em determinados organismos e as alterações climáticas são, entre outros, fatores determinantes para que estas epidemias aconteçam em elevadas proporções, a nível mundial.

As doenças retratadas neste estudo, a Tuberculose, a Cólera, o MRSA e a Meningite Meningocócica, são entre outras doenças infecciosas, um exemplo de doenças que ameaçam a saúde pública global cuja o controlo e a prevenção assenta nos esforços concertados da comunidade internacional.

A prevenção é uma das medidas essenciais para travar um aumento das infeções. Um simples gesto de lavar as mãos, tornar o ambiente em que permanecemos limpo e desinfetado, cozinhar bem os alimentos, utilizar e beber água fervida ou potável, arejar bem as casas e deixar o sol entrar são apenas algumas medidas simples que ajudam a que muitos microrganismos não se propaguem.

A introdução da vacinação foi sem sombra de dúvida um marco na epidemiologia das doenças infecciosas, como por exemplo para a Meningite Meningocócica.

Os serviços de saúde pública mundial deveriam ter como principal objetivo o desenvolvimento de uma resposta adequada a estas ameaças, através de um planeamento adequado de serviços como por exemplo o serviço de saúde, de recursos e coordenação das atividades desenvolvidas pelos vários sectores da sociedade. As campanhas de informação preventiva deveriam ser constantes e bem apoiadas nos países com menos recursos económicos, onde os dados epidemiológicos estão bem documentados.

## VII. Bibliografia

A. Sarmiento; Guardiano, M.; C. Silva, *et al.* (2004). Meningite Bacteriana – revisão de dois anos. *Nascer e Crescer*, 13, pp. 8-16.

A.S. Haddadin; S.A. Fappaino e Lipsett, P. A. (2002). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med.*, pp. 385-392.

Adagbada, A. O.; Adesida, S. A.; Nwaokorie, F. O., *et al.* (2012). Cholera Epidemiology in Nigeria: an overview. *The Pan African Medical Journal*, 12, pp. 59.

Aminoff M.; Greenberg D. e Simon R. (Eds.) (2005) *Clinical Neurology*, San Francisco, McGraw-Hill.

Bacteriology (2008). [Em linha]. Disponível em <http://textbookofbacteriology.net/staph.html> [Consultado em 26/06/2015].

Bacteriology (2012). [Em linha]. Disponível em <http://textbookofbacteriology.net/cholera.html> [Consultado em 13/06/2015].

Batista, B. G. (2015). Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 5, pp. 5-8.

Caesar N.; Myers K. e X., F. (2013). *Neisseria meningitidis* serogroup B vaccine development. *Microbial Pathogenesis*, 7, pp. 30-40.

Campos, S. H. (2006). Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations. *Pulmão RJ*, 15(2), pp. 92-99.

Cdc (1979). [Em linha]. Disponível em <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp> [Consultado em 13/06/2015].

Cdc (2000). [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/nczved/resources/cholera/ch6.pdf> [Consultado em 20/06/2015].

Cdc (2005). [Em linha]. Disponível em <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp> [Consultado em 10/04/2015].

Cdc (2011a). [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/staph.htm> [Consultado em 25/06/15].

Cdc (Ed.) (2011b) *Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenzae*, USA, World Health Organization.

Cdc (2013a). [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/mrsa/community/clinicians/index.html> [Consultado em 03/07/15].

Cdc (2013b). Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination. 6 ed., pp. 1-300.

Cdc (2014). [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/cholera/general/index.html> [Consultado em 14/06/2015].

Cdc (2015). [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/cholera/diagnosis.html> [Consultado em 13/06/2015].

Charles, R. C., Ryan, E. T. (2011). Cholera in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases*, 24, pp. 472-477.

Cooper, B.; Stone, S.; Kibbler, C., *et al.* (2003). Systematic review of isolation policies in the hospital management of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess*, 7, pp. 1-194.

De Almeida, L. M. (2007). Doenças Emergentes e Bioterrorismo. *Revista Científica da Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Domínio de Enfermagem*, pp. 38-48.

De La Hoz, F.; Duran, M. E. M.; Garcia, O. E. P., *et al.* (2014). Protocolo de Vigilancia en Salud Publica. pp. 2-39.

Duarte, R.; Carvalho, A.; Ferreira, D., *et al.* (2007). Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 16, pp. 559-572.

Ducel, G.; Fabry, J. e Nicolle, L. (2003). Prevención de las infecciones nosocomiales: Guia Práctica. *Jornal de Pediatria*, pp. 63-74.

Faria S. e Farhat C. (2000). Meningites bacterianas – diagnóstico e conduta. *Jornal de Pediatria*, 75, pp. S45-S58.

Ferreira, W. e Sousa, J. (2000). Microbiologia, vol. 2. *Lidel*, pp. 25-45.

Fogel, N. (2015). Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*, 95, pp. 527-531.

Fonseca, F. (2010). Diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 10, pp. 75-82.

Ghose, A. C. (2011). Lessons from cholera & *Vibrio cholerae*. *The Indian journal of medical research*, 133, pp. 164.

Gil, A.; Barranco, D.; Batalla, J., *et al.* (2014). Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *Anales de Pediatría*, 80, pp. 259-260.

Hoffman O. e Weber J. (2009). Pathophysiology and treatment of bacterial meningites. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2, pp. 400-415.

Howard, D. H. (2003). The global impact of drug resistance. *Clin Infect Dis*, 36, pp. 4-10.

Jankute, M.; Grover, S.; Rana, A. K., *et al.* (2012). Arabinogalactan and lipoarabinomannan biosynthesis: structure, biogenesis and their potential as drug targets. *Future microbiology*, 7, pp. 129-147.

Jou, N. T. (1997). Single-tube, nested, reverse transcriptase PCR for detection of viable *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*, 35, pp. 1160-1168.

Knechel, A. N. (2009). Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Critical Care Nurse*, 29, pp. 34-43.

Lin K. e P., S. (2002). Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos Agentes Antibacterianos no Sistema Nervoso Central. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 31, pp. 20-30.

Litio, L. M. (2010). Epidemiologia da infecção hospitalar. *Infecção Associada à Prática de Cuidados de Saúde*, 3, pp. 25-33.

Luna, E. J. (2002). A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Rev. bras. epidemiol*, 5, pp. 229-243.

M, Z.; J, G.; Y, L., *et al.* (1998). Growth of virulent and avirulent *Mycobacterium tuberculosis* strains in human macrophages. *Infection and immunity*, 66, pp. 794-799.

Mds (2010). Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose-Ponto da Situação Epidemiológica e de desempenho. Direção Geral de Saúde. pp. 4-18.

Muanprasat, C. e Chatsudthipong, V. (2013). Cholera: pathophysiology and emerging therapeutic targets. *Future medicinal chemistry*, 5, pp. 781-798.

Murray P.; Rosenthal K.; Kobayashi G., *et al.* (Eds.) (2004) *Microbiologia Médica.*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Murray P.; Rosenthal K. e Pfalle M. (2006). *Microbiología médica*. 5 ed. Madrid, Elsevier Imprint, pp. 20-45.

Nelson E.; Nelson D.; Salam M., *et al.* (2011). Antibiotics for both moderate and severe cholera. *N Engl J Med*, 364, pp. 5-10.

Nelson, E. J.; Harris, J. B.; Morris, J. G., *et al.* (2009). Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic. *Nature Reviews Microbiology*, 7, pp. 693-702.

Olmo, R.; Dalcolmo, P. e Sampaio, E. P. (2008). Tuberculose e TBMR: mecanismos imunológicos e novas ferramentas de controle da doença. *In: Saúde, R. E. D. C. I. I.* (Ed.) 1 ed. Rio de Janeiro, pp. 97-102.

Oms (2006). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/topics/cholera/en/> [Consultado em 15/06/2015].

Oms (2014). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/es/> [Consultado em 10/06/2015].

Organization, W. H. (2012). [Em linha]. Disponível em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf?ua=1) [Consultado em 06/03/2015].

Ormerod, P. L. (2005). Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. *. British Medical Bulletin*, pp. 17-24.

Pereira R.; Borges F. e Mansinho K. (2013). Duração da Terapêutica Antibiótica na Meningite Bacteriana. *Acta Médica Portuguesa*, 26, pp. 40-50.

Piconiii, P. D. (2007). Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública*, 41, pp. 34-42.

Pillai M.; Latha R. e Sarkar G. (2012). Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional methods: A comparative study. *Journal of Laboratory Physicians*, 4, pp. 80-90.

Pnci (2006). Recomendações para as Precauções de Isolamento. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. *Programa Nacional de Controlo de Infecção*, pp. 15-30.

Pnv (2014). [Em linha]. Disponível em <[http://www.infopedia.pt/\\$programa-nacional-de-vacinacao-\(pnv\)](http://www.infopedia.pt/$programa-nacional-de-vacinacao-(pnv))> [Consultado em 01/09/2015].

Ramamurthy, T. e Sharma, N. C. (2014). Cholera Outbreaks in India. *Cholera Outbreaks*. Springer, pp. 49-85.

Ratti, R. e Sousa, C. (2009a). Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) e infeções nosocomiais. *Rev. Científica. Farm. Básica Apl*, 30, pp. 137-143.

Ratti, R. e Sousa, C. (2009b). Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) e infeções nosocomiais. *Rev. Ciêc. Farm. Básica Apl.*, 30, pp. 137-143.

Remonato, G.; Cardoso, C. M.; Marques, C., *et al.* (2007a). CA-MRSA: um patogeno emergente. *NewsLab*, 80, pp. 92-6.

Remonato, G.; Cardoso, C. S. M.; Marques, C., *et al.* (2007b). CA-MRSA: um patógeno emergente. *NewsLab*, 80, pp. 92-6.

Sáfadi, M. e Barros, A. (2006). Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *Jornal de Pediatria*, 82, pp. 35-45.

Sáfadi M.; Berezin E. e Oselka A. (2012). A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *Jornal de Pediatria*, 88, pp. 190-200.

Sara (Ed.) (2000) *Meningite: normas de procedimento*, Lisboa, Direcção Geral de Saúde.

Singh, P. e Kant, L. (2002). What is new in the Diagnosis of Tuberculosis? Part I: Techniques for diagnosis of Tuberculosis. *Indian Council of Medical Research*, 32, pp. 1-10.

Solberg, O. (2000). Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis*, 32, pp. 585-595.

Specht, M. (2012). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8, pp. 1115-1130.

Suárez Larreinaga, C. L. e Berdasquera Corcho, D. (2000). Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 16, pp. 593-597.

Sun S.; Tay Q.; Kjelleberg S, *et al.* (2015). Quorum sensing-regulated chitin metabolism provides grazing resistance to *Vibrio cholerae* biofilms. *The ISME Journal*, 9, pp. 1810-1820.

Tabish, S. e Syed, N. (2015). The Future of Humanity and Microbes: Impact of Emerging Infectious Diseases on Global Health and Economies. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENCE AND RESEARCH (IJSR)*, pp. 2427-2442.

Taha, M. (2002). The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. *TRENDS in Microbiology*, 10, pp. 375-385.

Van Han S.J.; Paterson D.L. e Gosbell I.B. (2011). Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteremia in a daptomycin-naive patient - a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. pp. 602-610.

Waldvogel, F. A. (2004). Infectious diseases in the 21st century: old challenges and new opportunities. *International journal of infectious diseases*, 8, pp. 5-12.

Wang, X. (2012). Clinical Validation of Multiplex Real-Time PCR Assays for Detection of Bacterial Meningitis Pathogens. *Journal of Clinical Microbiology*, 50, pp. 700-708.

Weil A.; Khan A.; Chowdhury F., *et al.* (2009). Clinical outcomes in household contacts of patients with cholera in Bangladesh. *Clin Infect Dis*, 49, pp. 1470-1480.

Who (2008). MANUAL CLÍNICO DE TUBERCULOSE. 1 ed. Moçambique, pp. 3-81.

Who (2009). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Tuberculose Resistente e Multi-Droga Resistente. 1 ed., pp. 7-64.

Who (2010). Diagnóstico de *Vibrio cholerae* y *Salmonella* spp por PCR. Inversión de fase en *Salmonella* spp. 1 ed., pp. 9-24.

Who (2011a). [Em linha]. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO\\_IVB\\_11.09\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_IVB_11.09_eng.pdf) [Consultado em 25/08/2015].

Who (2011b). Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*, 86, pp. 520-540.

Who (2012a). [Em linha]. Disponível em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf?ua=1) [Consultado em 06/03/2015].

Who (2012b). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/> [Consultado em 25/03/2015].

Who (2013). [Em linha]. Disponível em [http://www.who.int/gho/epidemic\\_diseases/cholera/epidemics/en/](http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/cholera/epidemics/en/) [Consultado em 09/03/2015].

Who (2015). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/csr/disease/en/> [Consultado em 29/09/2015].

Zhang, M.; Gong, J.; Lin, Y., *et al.* (1998). Growth of virulent and avirulent *Mycobacterium tuberculosis* strains in human macrophages. *Infection and immunity*, 66, pp. 794-799.

