

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

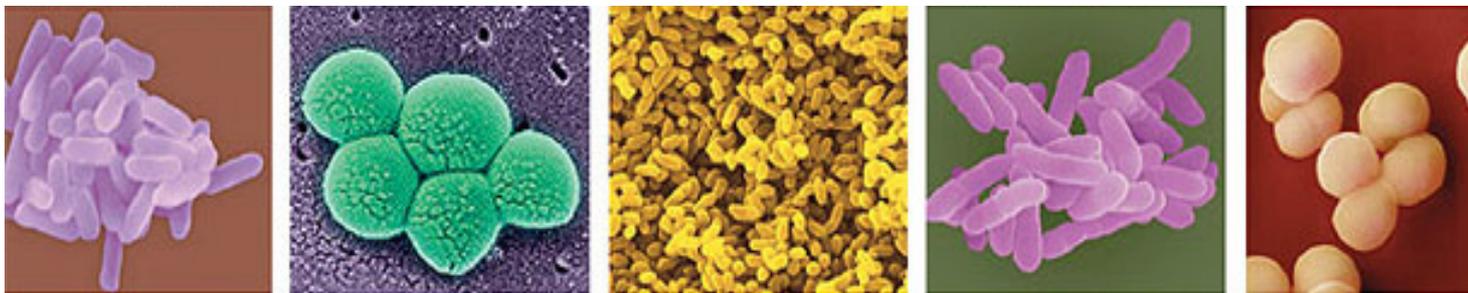


Infeções Nosocomiais

Catarina M. Martins de Sousa Rodrigues
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2013





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologias



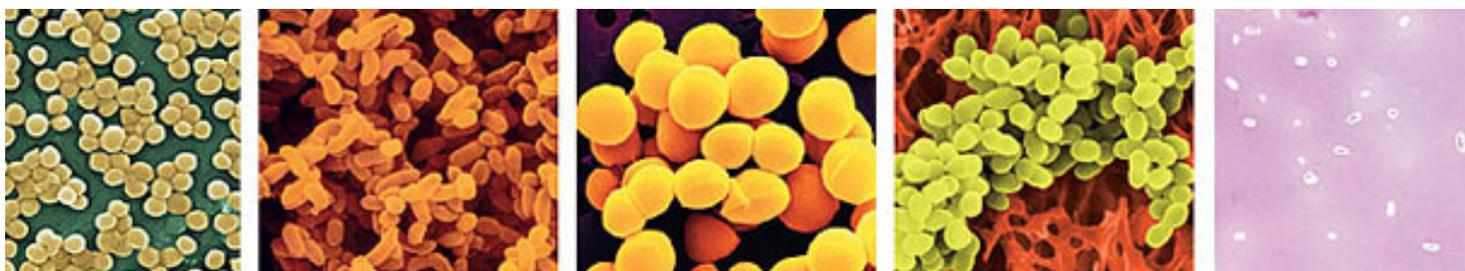
Infeções Nosocomiais

Catarina M. Martins de Sousa Rodrigues

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2013

Orientadora: Mestre Carla Maria Santos Sousa



Declaração de Autoria do Trabalho

Infeções Nosocomiais

“Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.”

Catarina M. Martins de Sousa Rodrigues Copyright©

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

Agradecimentos

Um enorme obrigada a todos aqueles que me apoiaram nesta tão importante etapa de procura de conhecimento.

Dra. Carla, agradeço por toda a atenção, paciência, orientação e disponibilidade aquando a execução deste trabalho.

Um enorme obrigada aos meus pais e ao meu avô, por mais uma vez não terem falhado no apoio e carinho que sempre me deram.

Dedico este trabalho à minha estrelinha que sempre me apoiou e que agora brilha no céu.

Obrigada.

Resumo

Infeções nosocomiais ou, mais comumente conhecidas por infecções hospitalares, surgem nos dias de hoje como um problema de saúde importante, difícil de controlar.

Muitos são os locais onde são prestados cuidados de saúde, sendo consequência do aumento e melhoria das abordagens que a evolução na medicina permitiu ao Homem. Contudo, o uso de anti-infecciosos, usados rotineiramente nestas instituições de saúde, deu origem a que estes se tornassem epicentros de multirresistências de microrganismos, tornando as infecções mais difíceis de combater. ^[1] Estas infecções aumentam significativamente as taxas de mortalidade e morbidade, ^[2] pelo que a prevenção é a abordagem mais sensata para este problema. Conhecer os agentes infecciosos é o primeiro passo para que se possam elaborar protocolos efetivos para prevenir bem como para tratar estas situações clínicas com o melhor prognóstico possível. Conhecer os fármacos disponíveis e quais as suas particularidades tornam possível um uso aprimorado destes, sendo que o Farmacêutico possui um papel muito importante em todo este processo.

Assim, no âmbito desta monografia, pretende-se abordar todo o contexto deste tipo de infeção, bem como quais os organismos envolvidos na etiologia destas doenças, quais as doenças infecciosas mais comuns adquiridas em foro hospitalar, o seu tratamento, bem como as medidas de prevenção mais relevantes a adotar numa instituição de saúde.

Palavras-chave: Infeção nosocomial, infeção hospitalar, microrganismos multirresistentes, resistências, doenças infecciosas, tratamento, prevenção, farmacêutico.

Abstract

Nosocomial infections, or more commonly known as nosocomial infections, appear today as a major health problem, difficult to control.

There are many places where healthcare is provided, as a consequence of the increase and improvement of clinical approaches that the advance in medicine has allowed us. However, the use of antiinfectives, in a generalized manner has turned healthcare institutions, into epicenters of multi-microbial resistances, making these infections more difficult to treat. [1] These infections have increased rates of mortality and morbidity significantly, [2] so prevention is the wisest approach to the problem. Knowing infectious agents is the very first step so that effective protocols can be developed to prevent and treat these clinical situations with the best possible prognosis . Identifying the drugs available and their peculiarities make possible to optimize their use. In this process, pharmacists play an important role. Thus, this monograph intends to give a general approach to this type of infection as well as the microorganisms involved in the etiology of these diseases, the most common infectious diseases acquired in hospital settings, their treatment, and the most relevant prevention measures to be adopted in healthcare institutions.

Keywords: Nosocomial infection, hospital infection, multiresistant microorganisms, resistance, infectious diseases, treatment, prevention, pharmacist;

Lista de siglas e abreviaturas

- CCI – Comissão de controlo de infeção
- CCIH – Comissão de controlo de infeção hospitalar
- CDC – *Center for Disease Control and Prevention*
- CEPCD – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
- DGS – Direção Geral da Saúde
- EPI – Equipamento de proteção individual
- ESBL - Beta-lactamases de espectro ampliado (Extended Spectrum Beta-Lactamase)
- FDA – *Food and drugs administration*
- GRE – *Enterococci* resistente aos Glicopéptidos
- HICPAC - *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*
- IACS – Infeção associada aos cuidados de saúde
- KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase
- MDRO – *Multidrug resistant organism*
- MDRTB – *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente
- MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilina resistente
- MSSA – *Staphylococcus aureus* meticilina susceptível
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PAC - Pneumonia adquirida na comunidade
- PAH – Pneumonia adquirida no hospital
- PAV – Pneumonia associada ao ventilador
- PNCI – Programa Nacional de Controlo da Infeção
- SENIC – *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Surveillance*
- SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida
- UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
- UTI – Infeção do trato urinário
- VISA – *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia à vancomicina
- VRE – *Enterococci* resistente à vancomicina
- VRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina

Índice de figuras

-Figura 1 - <i>Staphylococcus epidermidis</i>	44
-Figura 2 - <i>Staphylococcus aureus</i> - Amostra de pus sujeita a coloração de Gram.....	45
-Figura 3 - <i>Streptococcus pneumoniae</i>	53
-Figura 4 - <i>Enterococci</i>	54
-Figura 5 - Bacilos de <i>Clostridium difficile</i>	58
-Figura 6 - <i>Escherichia Coli</i>	61
-Figura 7 - <i>Klebsiella spp.</i>	63
-Figura 8 - <i>Proteus</i> expressando grande quantidade de fimbrias.....	64
-Figura 9 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . São móveis devido a um, ou mais, flagelos.....	67
-Figura 10 - <i>Acinetobacter baumannii</i>	70
-Figura 11 - <i>Candida Albicans</i> , produzindo clamidosporos.....	72

Índice de tabelas

-Tabela 1 - Exemplos de microrganismos resistentes a alguns antibióticos.....	31
-Tabela 2 - Listagem cronológica referente à descoberta antibiótica.....	33
-Tabela 3 - Organismos que possuem maior preponderância no contexto das infecções hospitalares, bem como o sítio onde estes são isolados.....	42
-Tabela 4 - Listagem de antibióticos, qual o seu espectro de ação e respetivo mecanismo.....	106
-Tabela 5 - Espectro de susceptibilidades dos microrganismos Gram-positivos abordados.....	108
-Tabela 6 - Espectro de susceptibilidades dos microrganismos Gram-negativos abordados.....	111

Índice

I.	Introdução.....	12
II.	Métodos.....	16
III.	Glossário.....	17
IV.	Infeções nosocomiais.....	23
	4.1. Etiologia.....	23
	4.2. Definição.....	23
	4.3. Caracterização.....	24
	4.4. Aspectos históricos.....	25
	4.5. Contextualização.....	28
	4.6. Mecanismos de resistência.....	32
	4.7. Antibióticos.....	33
V.	Tipos de infecção nosocomial mais comuns.....	36
	5.1. Infecção do trato urinário.....	37
	5.2. Pneumonia.....	38
	5.3. Infecção do local cirúrgico.....	39
	5.4. Sepsis.....	40
VI.	Microrganismos etiologicamente importantes.....	42
	A. Bactérias Gram-positivas.....	43
	1. Gênero <i>staphylococcus</i>	43
	1.1. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	44
	1.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	46
	1.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina.....	48
	1.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à vancomicina.....	50

2. G�nero <i>Streptococcus</i>	51
2.1. <i>Streptococcus pyogenes</i>	51
2.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	53
2.3. <i>Enterococci</i>	55
2.3.1. <i>Enterococcus</i> resistentes � vancomicina...57	
3. <i>Clostridium difficile</i>	58
 B. Bact�rias Gram-negativas.....	60
1. Coliformes.....	60
1.1. <i>Escherichia coli</i>	61
1.2. <i>Klebsiella spp.</i>	63
1.3. <i>Proteus spp.</i>	64
1.4. <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> e <i>Serratia spp.</i> ...65	
 2. <i>Pseudomonas spp.</i> e <i>Acinetobacter spp.</i>	66
2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67
2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	70
 C. Fungos.....	71
1. <i>C�ndida albicans</i>	72
 VII. Microbiologia por tipo de infeção.....	75
7.1. Infeção do trato urinário.....	75
7.2. Pneumonia.....	75
7.3. Infeção do local cirúrgico.....	76
7.4. Sepsis.....	76
 VIII. Tratamento/prevenção por tipo de infeção.....	78
8.1. Infeção do trato urinário.....	78
8.2. Pneumonia.....	78
8.3. Infeção do local cirúrgico.....	80
8.4. Sepsis.....	80
 IX. Implicações – considerações gerais.....	82
9.1. Para o paciente.....	82
9.2. Para a comunidade.....	82

9.3. Meios físicos.....	82
9.4. Custos económicos.....	83
9.5. Aparecimento de resistências.....	83
X. Medidas a tomar – medidas gerais.....	87
10.1. Prevenção.....	88
10.2. Antibioterapia racional.....	90
10.3. Antibióticos de reserva.....	92
XI. Papéis de importância.....	94
11.1. Comissão de controlo de infeção hospitalar.....	94
11.2. Papel do Farmacêutico.....	96
XII. Discussão.....	98
XIII. Conclusão.....	100
XIV. Bibliografia.....	101
Anexo 1: Listagem de antibióticos, qual o seu espectro de ação e respetivo mecanismo.....	106
Anexo 2: Espectro de susceptibilidades dos microrganismos abordados.....	108

I. Introdução

Muitas são as referências a doenças infecciosas, espalhadas por toda a história. Pode-se dizer que algumas destas doenças referem-se às mais perigosas pragas do passado, que dizimaram populações. ^[3] Denominam-se infecções emergentes, ou seja, ou apareceram recentemente na população ou já existiam mas rapidamente aumentaram em incidência ou em área geográfica. Exemplos de infecções emergentes, em várias partes do mundo, incluem a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cólera, febre de Rift Valley, síndrome pulmonar por Hantavírus, doença de Lyme, síndrome hemolítico urémico e gripes. ^[3,4]

Novas infecções continuam a emergir nos dias que correm, o que é um problema global dada a velocidade de propagação destes microrganismos. Como demonstrado pela epidemia do vírus influenza, sob circunstâncias ideais, uma nova infecção que apareça pela primeira vez num ponto do mundo pode atravessar continentes inteiros em semanas ou mesmo em apenas dias. ^[3]

O problema é deveras grave, dado que as doenças infecciosas são responsáveis por 25% das mortes em todo o mundo e 45% nos países subdesenvolvidos. ^[5,6]

Sabe-se que as doenças infecciosas são a terceira causa de morte nos Estados Unidos da América e a segunda causa de morte no mundo. ^[7] Uma das causas que deu origem a esta propagação ^[6] deve-se ao uso de alguns medicamentos, particularmente antimicrobianos, sendo que os antibióticos estão entre os medicamentos mais frequentemente utilizados em todo o mundo. ^[5] O uso incorreto de antibióticos, tem sido descrito em todo o mundo, tanto na comunidade como no meio hospitalar, ^[8] e está associado à pressão seletiva que contribui para a emergência de estirpes bacterianas resistentes.

Tal como conceituado por Charles Darwin, o princípio da seleção natural explica a emergência de estirpes mais bem adaptadas: “À preservação das diferenças e variações individuais favoráveis e à destruição das prejudiciais eu chamei de seleção natural ou sobrevivência do mais apto”. ^[9] Desta

maneira, a seleção natural favorece os organismos mais bem adaptados em detrimento dos mais suscetíveis, quando confrontados com uma terapia antibiótica inadequada.

Estima-se que mais do que 50% das prescrições de antimicrobianos são inadequadas, 2/3 dos antimicrobianos são utilizados sem prescrição médica em muitos países, e que mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos, [6,10] particularmente em países em desenvolvimento. [5,8] Nestes países, em média, 35% do orçamento total da saúde é gasto com antibióticos [5] e poucos recursos são empregues na monitorização de ações sobre o seu uso racional. [5,6] Contudo, as bases que fundamentam o uso racional destes medicamentos são amplamente discutidas e, ainda que bem fundamentadas, detetam-se situações preocupantes de mau uso. [6]

As infeções nosocomiais, ou hospitalares, ocorrem em todo o mundo e afetam tanto os países desenvolvidos como os que carecem de recursos. [11]

Como é notório, os hospitais e as instituições de cuidados de saúde são, cada vez mais, epicentros de multirresistências de determinados microrganismos potencialmente patogénicos, principalmente resistências bacterianas, [1] induzidas pelo uso não controlado de antimicrobianos, o que é uma ameaça para a sociedade atual. [12] Muitos antibióticos que eram eficazes no combate a infeções bacterianas em pacientes hospitalizados já não são eficazes devido à evolução de estirpes multirresistentes, o que compromete os cuidados médicos à escala mundial. [12]

Estas resistências, associadas ao uso rotineiro de técnicas invasivas, à grande densidade populacional e à prevalência de situações clínicas graves e possíveis falhas no controlo microbiológico, aumentam ainda mais o risco de ocorrência deste tipo de infeção oportunista, principalmente para os doentes que possuem elevada suscetibilidade. [13] Assim, o ambiente hospitalar expõe os doentes, visitantes e os profissionais de saúde e demais trabalhadores das instituições hospitalares a uma diversidade de riscos, especialmente os biológicos, [14].

Atualmente, um dos parâmetros que reflete a qualidade de um hospital é

sem dúvida a baixa incidência de infecções nosocomiais, como resultado da qualidade dos cuidados prestados aos doentes, do uso adequado de antibióticos e a existência de uma Comissão de Controlo de Infecção Hospitalar ativa e com capacidade de intervir ao nível da prevenção da infecção nosocomial. [15]

Outro grande problema resultante do aumento da resistência bacteriana a vários antibióticos e das dificuldades no controlo de infeções, é a sua contribuição para o aumento de custos dos sistemas de saúde e dos próprios hospitais. [6,16] No entanto, este problema está a tornar-se cada vez mais frequente apesar dos esforços no controlo de infeções. [17]

Políticos e entidades oficiais da saúde pública juntaram-se aos especialistas da área da saúde, reconhecendo a resistência antibiótica como uma ameaça à medicina moderna. [16]

Nos últimos anos, tem-se assistido ao aparecimento de novos antibióticos, e, inclusivamente, de novas classes. A utilização indiscriminada destes, bem como dos já existentes, fomentou o desenvolvimento de resistências microbianas que, por sua vez, comprometeu a eficácia terapêutica ao nível do tratamento das infeções hospitalares. [18]

As resistências bacterianas aos fármacos existentes estão aumentando a um passo cada vez mais acelerado, enquanto que novos antibióticos que respondam a essas necessidades estão a ser produzidos a um passo mais lento.[19] A resistência bacteriana é um problema de saúde pública grave, havendo o receio de que em breve haverá escassez de antibióticos eficazes.[20]

Nos nossos dias, apesar dos avanços significativos na prevenção e controlo da infecção nosocomial, da implementação de melhores meios de vigilância epidemiológica e ainda de uma melhoria das técnicas de assepsia, desinfeção, esterilização, e ainda de uma melhor arquitetura dos hospitais, verifica-se que as infeções nosocomiais são ainda uma causa importante de morbidade e de mortalidade, exigindo que medidas eficazes sejam tomadas. [15]

Dado que as infecções nosocomiais aumentam significativamente a mortalidade e o aparecimento de morbidades na população que frequenta este tipo de instituições, [2] é importante estudar e tentar compreender cada vez melhor os agentes etiológicos envolvidos, com o intuito de possibilitar a tomada de medidas e a elaboração de protocolos mais efetivos, tanto na profilaxia como no tratamento destas situações clínicas.

A preocupação em relação às poucas alternativas terapêuticas disponíveis para algumas infecções graves faz, assim, ascender a necessidade de um aprofundamento do conhecimento em relação aos fármacos utilizados. Além da questão da sensibilidade da bactéria ao antimicrobiano, outro ponto importante em relação ao fármaco é definir qual a forma mais adequada de utilizá-lo, inclusive para o controle da resistência bacteriana.

No âmbito desta monografia abordar-se-ão cada um destes tópicos em maior detalhe.

II. Métodos e objetivos

Os métodos utilizados aquando a realização desta monografia consistiram em pesquisa extensiva de artigos científicos e trabalhos da área, através da busca a partir de conceitos chave abordados ao longo do trabalho, em livros e motores de busca.

O critério de seleção da informação recolhida foi efetuado tendo em conta a sua relevância em relação à temática que foi abordada, bem como o seu rigor e data de publicação.

O objetivo primário deste trabalho foi conseguir um panorama geral do assunto abordado, desde os seus primórdios até aos dias de hoje. Os objetivos secundários deste trabalho consistiram na exposição dos agentes causais desta problemática, bem como numa avaliação das consequências que advêm das infeções nosocomiais e quais as medidas que são tomadas para que o seu impacto seja o mínimo para a saúde.

III. Glossário

-**A**gente infeccioso - Agente biológico, capaz de produzir infecção ou doença infecciosa. [21,22]

-Agente patogénico - Agente biológico capaz de causar doenças. [21,22]

-Assepsia - Estado livre de microrganismos patogénicos, ou o ato de remover microrganismos patogénicos ou proteger contra infeções por tais organismos. [23]

-**C**olonização - Propagação de um microrganismo na superfície ou no organismo de um hospedeiro [21,22] , sem evidências de uma resposta deste [24] , sejam esta resposta imune, dano celular ou manifestação clínica [25] . A presença de um microrganismo num hospedeiro pode ocorrer com uma duração variável [25] , e pode atuar como fonte de infecção. [21,22,25]

-Contaminação - Presença transitória de microrganismos na superfície corporal sem multiplicação e sem invasão de tecidos ou reação fisiológica. Refere-se também à presença de microrganismos em objetos, material e equipamentos [21, 26] , como veículos de disseminação.

-Cuidados ambulatoriais - Cuidados prestados em instalações de cuidados de saúde a doentes que não permanecem durante a noite, como por exemplo, clínicas hospitalares ambulatoriais e consultórios médicos, centros de cuidados urgentes, centros cirúrgicos, centros de diálise, clínicas de saúde pública, centros de imagiologia, entre outros. [25]

-**D**esinfecção - é o processo pelo qual se destroem particularmente os germes patogénicos e/ou se inativa as suas toxinas ou se inibe o seu desenvolvimento [27] , fora do corpo, por meio de exposição direta a agentes químicos ou físicos. [22] Os esporos não são necessariamente destruídos. [27]

-**E**sterilização - é processo de destruição de todas as formas de vida microbiana (bactérias nas formas vegetativas e esporuladas, fungos e vírus) mediante a aplicação de agentes físicos e ou químicos, o conceito de esterilização é absoluto, ou seja, o material é esterilizado ou é contaminado, não existe meio termo. [27]

-**E**pidemia - É a manifestação, num grupo ou região, de um grupo de casos de uma doença que excede claramente a incidência prevista. O número de casos que indica a existência de uma epidemia varia com o agente infeccioso, o tamanho e as características da população exposta, sua experiência prévia ou falta de exposição à doença e o local e a época do ano em que ocorre. [21,22]

O aparecimento de um único caso de doença transmissível, que durante um lapso de tempo prolongado não havia afetado uma população ou que invade pela primeira vez uma região, requer notificação imediata e uma completa investigação de campo; dois casos dessa doença, associados no tempo ou espaço, podem ser evidência suficiente de uma epidemia. [21]

-**E**quipamentos de proteção individual (EPI) - Barreiras utilizadas isoladamente ou em combinação para proteger as membranas mucosas, pele e vestuário do contacto com agentes infecciosos. Inclui luvas, máscaras, respiradores, óculos, viseiras, e vestidos/batas. [25]

-**F**ator de risco - uma característica, variável ou exposição associada a um aumento na probabilidade de que um evento específico ocorra, como um aumento na frequência de uma doença; tais fatores não são necessariamente causais, sendo também chamados de marcadores de risco; uma característica, variável ou exposição que realmente aumente a probabilidade de que um evento específico ocorra, sendo, portanto, aceita como causal; também chamada de determinante. [22]

-**F**ómites - Objetos de uso pessoal do caso clínico ou portador, que podem estar contaminados e transmitir agentes infecciosos, cujo controlo é feito por

meio da desinfecção. [21,22]

-Fonte de infecção - Pessoa, animal, objeto ou substância a partir da qual o agente é transmitido para o hospedeiro. [21,22]

-**G**ram (coloração de) – técnica desenvolvida pelo bacteriologista Hans Christian Gram, publicada em 1884, com o intuito de distinguir entre as bactérias *pneumococci* e *Klebsiella pneumoniae*, em tecido pulmonar. É um método de coloração diferencial, distinguindo as eubactérias em dois grandes grupos: Gram-positivas e Gram-negativas, baseando-se nas propriedades físicas e químicas das paredes celulares bacterianas e é uma das características básicas usadas na identificação bacteriana. A coloração de Gram não é utilizada para classificar archaeobacterias dado que estes organismos possuem respostas variáveis. [28]

-Grupo de risco - Conjunto das pessoas que têm, em comum, excesso de risco, ou seja, exposição ao fator de risco além do grau a partir do qual pode ocorrer a doença. [22]

-**H**ospedeiro - organismo simples ou complexo, incluindo o homem, capaz de ser infetado por um agente específico. O hospedeiro pode ser definitivo se apresentar o parasita em fase de maturidade ou de atividade sexual, ou intermediário, se apresentar o parasita em fase larvária ou assexuada. [21]

-**I**munidade - Resistência usualmente associada à presença de anticorpos que têm o efeito de inibir microrganismos específicos ou suas toxinas responsáveis por doenças infecciosas particulares. [21,22]

-Imunodeficiência - Ausência de capacidade para produzir anticorpos em resposta a um antígeno. [21,22]

-Isolamento - segregação de um caso clínico do convívio das outras pessoas, durante o período de transmissibilidade, visando evitar que os susceptíveis sejam infectados. Em certos casos, o isolamento pode ser domiciliar ou hospitalar; em geral, é preferível esse último, por ser mais eficiente. [21]

-Infeção - Após evadir ou ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro, alojamento e, em geral, multiplicação de um microrganismo no organismo, produzindo-lhe danos, com ou sem aparecimento de sintomas clinicamente reconhecíveis [21,22] , ou seja, a resposta do hospedeiro à infeção pode incluir sintomas clínicos ou pode ser subclínica, com alterações serológicas, reações cutâneas, aumento de leucócitos, etc. [25]

-Infeção cruzada - Aquisição de infeção pela mesma estirpe bacteriana, diretamente a partir de outra pessoa, ou indiretamente a partir do ambiente. [29]

-Odds ratio (OR) - Medida de associação de proporcionalidade, que é uma estimativa do risco relativo, específica para a análise dos estudos caso-controlado. O seu cálculo é efetuado através dos produtos cruzados da distribuição das células de tabelas de contingência, que tem propriedade matematicamente demonstrável de aproximar-se do valor do risco relativo quanto mais rara for uma doença ou evento relacionado à saúde. [22]

-Oportunista (organismo) - Organismo que, vivendo normalmente como comensal ou de vida livre, passa a atuar como parasita, geralmente em decorrência da redução da resistência natural do hospedeiro. [22]

-Organismos multirresistentes (do Inglês *multidrug resistant organisms* - MDRO) - Organismos, geralmente bactérias, que são resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos e, geralmente, são susceptíveis

apenas a um ou dois agentes antimicrobianos disponíveis. [25]

-**P**arasita (organismo) - organismo, geralmente microrganismo, cuja existência ocorre à custa de um hospedeiro. Contudo, não é obrigatoriamente nocivo ao seu hospedeiro. Existem parasitas obrigatórios e facultativos; os primeiros sobrevivem somente na forma parasitária e os últimos podem ter uma existência independente. Pode fazer-se a distinção entre parasitas heteróxeos, que necessitam de dois tipos diferentes de hospedeiros para completar o seu ciclo de vida: o hospedeiro definitivo e o intermediário, e parasitas monóxeos, que necessitam de um só hospedeiro para completar o seu ciclo de vida. [21]

-**P**atogenicidade - Capacidade de um agente biológico causar doença em um hospedeiro suscetível. [21]

-**P**eríodo de incubação - tempo compreendido entre a deposição do patógeno sobre o hospedeiro e o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. [21,30]

-**P**ortador - Indivíduo colonizado com um tipo de microrganismo específico em que, apesar do agente ser isolado, não há doença, ou seja, não apresenta sintomas clinicamente reconhecíveis dessa doença. [21]

-**P**revalência - Número de casos clínicos ou de portadores existentes num determinado momento, numa comunidade, dando uma ideia estática da ocorrência do fenômeno. [21]

-**P**restadores de cuidados - Todas as pessoas que não são empregados numa instituição, não pagos, mas que providenciam cuidados de saúde a um paciente (membro da família, amigo), cujo treino técnico é adquirido através das tarefas que vai executando à medida que é necessário. [25]

-**P**rofilaxia - conjunto de medidas que têm por finalidade prevenir ou atenuar as doenças, suas complicações e conseqüências. [21,22] Quando a profilaxia basear-se no emprego de medicamentos denomina-se de quimioprofilaxia. [21]

-**R**esistência - conjunto de mecanismos específicos e inespecíficos do organismo que serve de defesa contra a invasão ou multiplicação de agentes infecciosos ou contra os efeitos nocivos de seus produtos tóxicos. Os mecanismos específicos constituem a imunidade e os inespecíficos incluem a resistência inerente ou natural. [21]

-**S**inal - Evidência objetiva de doença. [21,22]

-**S**intoma - Evidência subjetiva de doença. [21,22]

-**S**índrome - conjunto de sintomas e sinais que tipificam uma determinada doença. [21,22]

-**V**eículo - ser animado ou inanimado que transporta um agente etiológico. Não são consideradas, como os veículos, as secreções e excreções da fonte primária de infecção, que são, na realidade, um substrato no qual os microrganismos são eliminados. [21]

IV. Infecção nosocomial

4.1. Etiologia

Derivada das palavras gregas *nosus* + *komeion* que significam respetivamente “doença” e “tomar conta de”, surge a palavra grega *nosokomeion*, nosocomial em Português. [31]

Nos dias que correm podemos identificar vários sítios cujo propósito é prestar cuidados no decurso do tratamento de doenças, como por exemplo clínicas privadas, lares, centros de saúde, hospitais, entre outros; contudo, ao longo dos tempos, o significado da palavra foi-se adaptando progressivamente, sendo que hoje em dia, nosocomial refere-se apenas ao meio hospitalar. Assim, nosocomial e hospitalar são, hoje em dia, sinónimos.

[31]

4.2. Definição

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma infecção nosocomial é assente como “uma infecção adquirida no hospital por um doente que foi internado por outra razão que não essa infecção” ou ainda “uma infecção que ocorre num doente internado num hospital, ou noutra instituição de saúde, e que não estava presente nem em incubação à data de admissão” [11], ou seja, cuja manifestação ocorreu durante o internamento ou após a alta, podendo ser relacionada com o internamento ou com procedimentos hospitalares. [32]

A OMS estabelece ainda, para além das infeções adquiridas no hospital que são detetadas após a alta do doente, as infeções ocupacionais nos profissionais de saúde como infeções nosocomiais. [11]

É importante fazer a distinção entre a infecção hospitalar e uma infecção da Comunidade, definindo-se esta ultima como a infecção que já está presente

ou em período de incubação antes da admissão no hospital, sendo cerca de 25% das infeções detetadas em meio hospitalar. Pode também representar um risco de infeção hospitalar para outros doentes e para os profissionais quando transmitida durante a admissão do doente infetado. [33]

Com o passar do tempo, e diretamente relacionado com o aumento da esperança média de vida, o termo ‘infeção nosocomial’ está, de uma forma gradual, a ser substituído por ‘Infeção Associada aos Cuidados de Saúde’ (IACS) [1], sendo esta considerada uma definição mais atual e abrangente.

Esta alteração fundamenta-se nas “*Guidelines for Isolation Precautions*” do *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)* [25] como consequência da “transição dos cuidados de saúde prestados por instituições de saúde de cuidados agudos para outros cenários, ou seja, unidades de cuidados continuados, como cuidados domiciliários, de ambulatório ou de lares residenciais, [1,34] criando assim a necessidade de que estas recomendações possam ser aplicadas também nestes cenários, onde adicionalmente os doentes transitam, mantendo princípios eficazes no controlo de infeção”. [25]

Assim, depreende-se que uma IACS é “uma infeção adquirida por um utente ou profissional, associada à prestação de cuidados no hospital, ou em qualquer outra instituição prestadora de cuidados de saúde, associada à prestação de cuidados, independente do nível de cuidados (agudos, reabilitação, ambulatório ou domiciliários)”. [35]

Do mesmo modo estão também incluídas as infeções adquiridas no hospital e que só se manifestam após a alta, bem como as infeções adquiridas pelos profissionais de saúde, relacionadas com a prestação de cuidados (ocupacionais). [36]

4.3. Caraterização

Alguns microrganismos são capazes de originar alterações no portador logo que entram em contacto com o seu organismo, mas, na maioria dos casos,

os sinais e sintomas manifestam-se algum tempo após o contágio. Este período de tempo designa-se período de incubação e corresponde ao tempo que os agentes infecciosos levam a ultrapassar as barreiras orgânicas do organismo, a multiplicarem-se, a alcançarem uma parte do organismo invadido, a produzirem toxinas, por exemplo. [37]

As infeções nosocomiais desenvolvem-se após 48 a 72h de internamento hospitalar, não estando presentes, nem em incubação, no momento da admissão. [2]

Para as infeções nosocomiais com período de incubação conhecido, como as infeções do trato urinário e infeções respiratórias, este período é de 48 horas, [15] sendo este, segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), o período de incubação típico para a maioria das infeções bacterianas. [2]

Quando a infeção ocorre após o doente ter sido submetido a um procedimento invasivo numa unidade de saúde, na área orgânica onde existe suspeita de infeção, não se torna necessário ter em conta o período de tempo referido anteriormente, podendo a infeção desenvolver-se de imediato. [15]

As infeções nosocomiais podem ser de origem endógena, ou seja, causada por microrganismos da flora do próprio doente, ou exógena, causada por microrganismos do meio hospitalar [38] que tiram proveito de uma imunidade comprometida.

4.4. Aspetos históricos

Num passado não muito distante, os hospitais eram considerados insalubres e restringiam-se à prestação de cuidados com uma abordagem mais humanitária do que propriamente científica.

Na segunda metade do século XIX foram exploradas os temas da prevenção e controlo da infeção hospitalar, de onde se desenvolveu o pensamento moderno sobre a prestação de cuidados. [39]

As infeções nosocomiais não são um problema recente e, apesar de não se

conhecerem registos dos seus primórdios, crê-se que o problema existe desde o momento em que foram reunidos, num espaço comum, doentes para serem tratados. [15]

A incidência de infeções nos primeiros hospitais era elevada devido à prevalência elevada de doenças infecciosas na comunidade, bem como às condições de higiene precárias dessa época. [15]

A preocupação com este problema levou a que fossem feitas investigações. Ignaz Semmelweis, médico obstetra, em 1846 revelou serem as mãos e os objetos contaminados os veículos responsáveis pela transmissão da infeção. Demonstrou que a lavagem das mãos podia prevenir a febre puerperal. [15] Semmelweis constatou que os doentes da maternidade morriam a uma taxa alarmante, apercebendo-se de que havia uma associação com as assistências efetuadas pelos estudantes de medicina que efetuavam autópsias antes dos partos. [40] Ele colocou a hipótese em que, desinfetando as mãos, podia prevenir a infeção de um cadáver infetado para uma paciente grávida. Assim, requeriu que os estudantes de medicina lavassem as mãos com uma solução com cloro antes de assistir nos partos, reduzindo dramaticamente as mortes. [40]

Posteriormente, em 1854, Florence Nightingale, enfermeira no Hospital de Santari durante a Guerra da Crimeia, implementou um plano de medidas higiénicas rigorosas, para prevenir a transmissão de doenças, tendo como resultado uma diminuição do número de casos de infeção em amputados de guerra. [15, 41]

Seguiu-se a contribuição de Louis Pasteur que, através das suas experiências, provou que na origem dos processos de fermentação e putrefação estavam microrganismos que eram destruídos pelo calor, através da esterilização, [15] dando origem à técnica que recebeu o seu nome e é conhecida e ainda hoje utilizada: a técnica da Pasteurização, que consiste na aplicação de calor para destruir agentes patogénicos nos alimentos humanos.

No seguimento dos trabalhos de Pasteur, Joseph Lister, cirurgião britânico, em 1866, introduziu o conceito de cirurgia asséptica, facto que levou à diminuição da incidência de infeções nos hospitais. Publicou o primeiro artigo relativo à prevenção de infeção em cirurgia: "*Antiseptic Principle of the*

Pratice of Surgery", no *British Medical Journal*. [15]

Considerou que as bactérias presentes nas mãos e nos instrumentos, eram mais importantes para o desenvolvimento da infeção cirúrgica do que aquelas que eram transportadas pelo ar. [15]

Importante foi também o contributo do cirurgião suíço Theodore Kocher que, em 1880, aprofundou a importância da dissecação meticulosa dos tecidos, da hemostasia cuidada, e da adesão obrigatória a técnicas de antisepsia, conseguindo desta maneira um decréscimo das taxas de infeção. [15]

Mais recentemente, nos anos 60, John Burke mostrou que através da antibioterapia profilática atingiam-se menores taxas de infeção, devido à eficácia no uso de antibióticos sistémicos no período do pré-operatório. [15]

Nesta década aumentaram os estudos sobre este problema, no sentido de serem testados métodos de vigilância nos hospitais, e com base nesses estudos, o "*Center for Disease Control and Prevention*" recomendou a prática da vigilância epidemiológica das infeções nosocomiais de forma rotineira e sistemática em todos os hospitais, e em 1988 publicou os critérios de definição de infeção nosocomial, sendo esta reconhecida como um grave problema de saúde pública. [39]

Em Portugal, a infeção hospitalar foi abordada pela primeira vez em 1930, pela Direcção-Geral da Saúde e, posteriormente, em 1979, pela Direcção-Geral dos Hospitais. O controlo da infeção foi recomendado pela Direcção-Geral dos Hospitais a todas as unidades de saúde, tendo dado a conhecer a Recomendação do Conselho da Europa, que abordava a temática da prevenção das infeções hospitalares. Em 1993, uma Circular Normativa da Direcção-Geral dos Hospitais, difundiu a necessidade da existência de comissões de controlo da infeção nos Hospitais. Assim, Foram criadas comissões de Controlo da Infeção (CCI) nas unidades de saúde públicas e privadas, integradas na rede nacional de prestação de cuidados de saúde. Seguidamente foi criado o Programa Nacional de Controlo da Infeção (PNCI), tendo como objetivo dar a conhecer a verdadeira dimensão do problema e promover as medidas necessárias para a prevenção da infeção, através da

identificação e modificação das práticas de risco. O PNCI está integrado na Divisão da Segurança Clínica, da Direção da Qualidade Clínica da Direção-Geral da Saúde (DGS), e é centrado na melhoria da qualidade dos cuidados e na promoção da segurança dos utilizadores e profissionais das unidades de saúde. O PNCI insere-se no Plano Nacional de Saúde e resulta do relatório da Comissão para a Formulação do Programa Nacional de Prevenção das Infecções Nosocomiais. O Programa esteve em discussão pública até 15 de Setembro de 2006, tendo-se integrado todas as sugestões e propostas recebidas para a sua execução. [39]

4.5. Contextualização

A qualidade dos cuidados na área da saúde prestados pode ser mensurada por vários marcadores, entre eles a eficácia e eficiência dos cuidados prestados, acesso, segurança, equidade, apropriação dos cuidados oportunamente cedidos, aceitabilidade e resposta dos pacientes, satisfação, melhoria do estado de saúde, e continuidade dos cuidados dispensados. [42]

Para além destes marcadores de qualidade, é inevitável fazer referência à ocorrência de acontecimentos adversos, como é o caso das infeções nosocomiais. Este tipo de infeção não constitui somente o tipo mais comum de acontecimento adverso na área da saúde, como também é o mais estudado. [1]

Entende-se efeito adverso como o conjunto de complicações indesejadas decorrentes do cuidado prestado aos pacientes, sendo estes não atribuídos à evolução da doença base. [43]

Efeitos adversos afetam em média 10% das admissões hospitalares, em que, entre 5 a 10% correspondem a infeções nosocomiais, e onde os riscos aumentaram substancialmente nas últimas décadas. [1]

Atualmente constituem um dos maiores desafios para o aumento da qualidade na área da saúde, refletindo-se numa grande diferença entre a

prestação de cuidados ideal e a que realmente é prestada. Cerca de 50-60% dos efeitos adversos são decorrentes de erros considerados evitáveis. Estes acontecimentos podem acarretar ou não danos marcantes para o paciente.^[43]

O impacto das infeções nosocomiais é tal, que se dá, não só a nível da funcionalidade física dos indivíduos afetados, como do seu bem-estar psicológico, podendo levar a limitações crónicas que reduzem a qualidade de vida de quem as adquire, ou levar mesmo à morte. ^[44]

Dados que apoiam estes argumentos são mostrados em numerosos estudos. Estima-se que 1 milhão de efeitos adversos evitáveis ocorrem atualmente nos Estados Unidos da América, causando a morte a 98000 pessoas, ^[43] e que nos Estados-Membros da União Europeia, entre 8 % e 12 % dos pacientes internados em hospitais sejam afetados por eventos adversos ao receberem cuidados de saúde. ^[45]

Estima-se também que anualmente, na União Europeia, 4 milhões de doentes adquirem uma infeção nosocomial, resultando em cerca de 35 a 50 mil mortes. ^[2]

O Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (CEPCD) estimou que, em média, as infeções associadas a cuidados de saúde afetam um em cada vinte pacientes hospitalizados, ou seja, 4,1 milhões de pacientes por ano, e que, anualmente, 37 000 mortes são causadas por tais infeções. ^[45]

Em Portugal, no Inquérito Nacional de Prevalência de Infeção realizado em Março de 2009 pelo Programa Nacional de Controlo de Infeção (PNCI-DGS) no âmbito da Campanha da Organização Mundial da Saúde “Práticas Simples Salvam Vidas” foram estudados 21 459 doentes internados em 144 hospitais, tendo-se observado uma prevalência de 11,03 % IACS em 9,8 % doentes hospitalizados. ^[46]

Um estudo de prevalência mais abrangente realizada sob a supervisão da OMS, em 55 hospitais de 14 países representativos de 4 regiões da OMS (Europa, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e Pacífico ocidental) mostraram que uma média de 8,7% dos pacientes hospitalizados

apresentava infecções nosocomiais. Mostraram também que, em qualquer momento, 1.4 milhões de pessoas no mundo sofrem complicações devido a infecções adquiridas nos hospitais. As mais altas frequências de infecções nosocomiais foram reportadas por hospitais na região do Mediterrâneo Oriental e Sudeste da Ásia (11,8% e 10% respectivamente), dando origem a taxas de letalidade superior. Nas regiões da Europa e Pacífico Ocidental as prevalências de infecção foram de 7,7 e 9,0%. [11]

Outro estudo, desta vez restringindo a amostra a um grupo de idosos (acima dos 60 anos), indica que, a taxa geral de mortalidade dos pacientes avaliados foi de 9,8%. Já a taxa de letalidade dos pacientes avaliados na presença de uma infecção hospitalar aumentou para 22,3%. [32]

Dados obtidos pelo projeto SENIC - *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Surveillance* - indicam que 10% dos pacientes com infecção hospitalar morrem nos hospitais americanos. [32] Esses dados realçam como a população acometida com infecção hospitalar apresenta taxa de letalidade superior do que a população não acometida.

Para além do aumento da taxa de letalidade, a ocorrência de infecção hospitalar determina um aumento no tempo de internação (de quatro dias, em média). [32]

Na contabilização dos referidos custos considera-se as despesas indiretas inerentes à perda de produtividade, bem como as referentes à utilização de terapêutica adicional, a necessidade de medidas de especiais de isolamento e a utilização acrescida do laboratório e outros exames de diagnóstico. [44]

Os cuidados de saúde são prestados em estabelecimentos que podem ir desde clínicas e hospitais bem equipados tecnologicamente, até unidades apenas equipadas com serviços básicos. Apesar do progresso verificado na área da saúde, as infecções continuam a desenvolver-se em pacientes hospitalizados. [11]

Aquando o aparecimento dos primeiros antibióticos e do seu sucesso terapêutico pensou-se, erradamente, que todas as infecções bacterianas eram tratáveis, e que muitas doenças infecciosas estariam eliminadas no final desse mesmo século. [47]

Assim, este avanço causou tamanho entusiasmo na comunidade científica que levou, erradamente, a que muitos peritos afirmassem que as doenças infecciosas tinham sido conquistadas. [7] Contudo, pouco tempo depois, o mundo viu-se obrigado a aceitar que essa ideia estava longe de ser verdade.[47]

É comum, nos dias que correm, ouvir sobre a existência de *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA), *Enterococci* vancomicina resistentes (VRE), estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes (MDRTB) e Bactérias Gram-negativas multirresistentes a antimicrobianos (*Multi drug resistant* - MDR). Outros exemplos conhecidos no meio hospitalar incluem *Neisseria gonorrhoeae* penicilina resistente, infeções por *Pneumococcus* resistentes a terapia com penicilina e macrólidos, e *Meningococci* e *Haemophilus influenzae* resistentes, para além dos microrganismos referidos na tabela seguinte. [48]

Tabela 1: Exemplos de microrganismos resistentes a alguns antibióticos. [48]

Infeção	Organismo	Tratamento antibiótico já não efetivo
Gonorreia		Baixa dose de penicilina; sulfonamidas;
Disenteria bacilar		Maioria;
Feridas infetadas e sepsis	<i>Staphylococcus aureus</i>	Benzilpenicilina, penicilinas b-lactamase-resistentes;
Meningite	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sulfonamidas;
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina, cloranfenicol;
Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina, outros;

Estes microrganismos, ao longo do tempo, foram adquirindo resistências aos medicamentos designados para os controlar, os antimicrobianos. Microrganismos aos quais era potencialmente simples estagnar a sua proliferação ou erradicá-los, tornaram-se imunes ou parcialmente imunes a

estes medicamentos.

Muitos foram os fatores que contribuíram para esta situação. O uso inadequado de antibióticos foi um deles, tendo tido certamente um grande impacto.

A resistência aos antimicrobianos está, como foi referido anteriormente, a aumentar a um passo mais largo do que novos antibióticos estão a ser produzidos [19,47,48] o que se deve a mecanismos de defesa dos microrganismos para assegurarem a sua sobrevivência, ou seja, a mecanismos de resistência.

4.6. Mecanismos de resistência

Existem vários mecanismos de resistência que protegem as bactérias do efeito dos antimicrobianos. A seleção bacteriana pode ocorrer tanto durante como após o tratamento com o fármaco designado, uma vez que os resíduos antibióticos podem ser encontrados no meio ambiente por longos períodos de tempo após o tratamento. Para além dos antibióticos, outros agentes são usados com o mesmo fim, nomeadamente antibacterianos para limpeza de superfícies em produtos de limpeza. Outra agravante é a adição de antibióticos em ração para animais. [49]

Os mecanismos de resistência podem ser intrínsecos ou adaptativos. [47]

A resistência intrínseca é derivada das características de cada espécie, grupo ou família bacteriana, sendo uma consequência dos processos adaptativos gerais, e não sendo relacionada com a administração de um tipo de antibiótico, [50] por exemplo, todas as bactérias gram-negativas são resistentes à vancomicina [51] devido ao seu elevado peso molecular.

Já os mecanismos adaptativos capacitam o microrganismo a produzir enzimas que inativam o fármaco antimicrobiano, induzem o efluxo do fármaco de dentro da célula, modificam o sítio ativo onde se liga o fármaco durante a sua atividade, ou a gerar uma via metabólica alternativa que evita a ação do fármaco. [47]

Este tipo de resistência é o resultado de modificações no genoma bacteriano. A resistência pode ser adquirida por uma mutação, passando verticalmente para as células-filhas, contudo, é mais comum a resistência ser adquirida por transferência horizontal de genes de resistência entre estirpes. [50]

As bactérias podem adquirir múltiplas resistências a antibióticos, dando origem à adaptação do termo “*multidrug resistance*”. É importante referir também que as bactérias podem ser resistentes intrinsecamente a um ou mais agentes antimicrobianos. [47]

4.7. Antibióticos

No início do século passado, doenças causadas por agentes infecciosos eram das causas mais comuns de morte, no mundo. [7]

Principalmente na segunda metade desse mesmo século, avanços dramáticos no diagnóstico, prevenção e tratamento destas doenças ocorreram. [7,52]

Diretamente relacionado com este sucesso está o aparecimento e a descoberta progressiva de novos antibióticos, que se encontram listados na seguinte tabela, por ordem cronológica.

Tabela 2 – Listagem cronológica referente à descoberta antibiótica. [7]

Ano	Classe
1935	Sulfonamidas
1941	Penicilinas
1944	Aminoglicosídeos
1945	Cefalosporinas
1949	Cloranfenicol
1950	Tetraciclina
1952	Macrólidos/lincosamidas/estreptograminas
1956	Glicopéptidos
1957	Rifamicina

1959	Nitroimidazólicos
1962	Quinolonas
1968	Trimetroprim
2000	Oxazolidinonas

A definição do termo antibiótico também tem história. O termo inicial proposto por Vuillemin em 1889 era "antibiose" e que definia o antagonismo dos seres vivos em geral. [53]

O nome antibiótico foi primeiramente usado por Waksman em 1942, meio século após Vuillemin, e deu uma redefinição necessária, como “substância produzida por microrganismos (bactérias, fungos, actinomicetos), antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros microrganismos em altas diluições no meio bioquímico do corpo”, excluindo assim substâncias que quando puras tem uma potente ação antimicrobiana, como certos produtos metabólicos como os ácidos orgânicos, peróxido de hidrogênio e o etanol. Entretanto, o uso diário do termo, incluiu os agentes antibacterianos sintéticos, como as sulfonamidas e as quinolonas, que não são produzidos por microrganismos. [53]

Como marcos importantes do aparecimento destes fármacos podem citar-se a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, contudo, o seu potencial não foi explorado na altura da sua descoberta devido à sua labilidade. [54]

Segue-se a descoberta e do uso clínico das sulfonamidas em 1930, [7] por Domagk, [55] sendo que a sulfacrisoidina, membro deste grupo, foi o primeiro agente antimicrobiano utilizado clinicamente, em 1935, marcando o início da era moderna da quimioterapia antimicrobiana. [7,55]

A penicilina entrou na clínica terapêutica na década de 1940, [7] após estudos feitos em Oxford por Chain e seus colaboradores que haviam mostrado grande interesse pela descoberta feita por Fleming. [53]

A década de 50 é considerada a ‘era de ouro’ do desenvolvimento antibiótico,

em que várias classes foram introduzidas, como se pode constatar na tabela acima. [7]

Apesar da resistência antibiótica que se tem verificado, o desenvolvimento de novos antibióticos tem diminuindo.

Um estudo que examinava o número de novos agentes antibacterianos aprovados entre 1980 e 2003, através das bases de dados da *Food and Drug Administration* (FDA) e da análise de 15 companhias farmacêuticas e 7 biotecnológicas, concluíram que, a aprovação de agentes antibacterianos decresceu 56%, comparando entre os intervalos 1983-1987 e 1998-2002, em que, no intervalo mais recente, apenas 3% dos fármacos aprovados eram antibacterianos. Em 2003, gemfloxacina e daptomicina foram aprovados. Apenas a daptomicina e a linezolida (aprovada em 2000) possuem novos mecanismos de ação, ao contrário dos outros 7 agentes aprovados desde 1998. Ao analisarem as companhias Farmacêuticas e Biotecnológicas, no intuito de verificar quais as envolvidas no desenvolvimento de antibacterianos, verificaram apenas um novo antibacteriano em desenvolvimento. [56]

As razões para este decréscimo de interesse da parte das indústrias são variadas, entre elas o investimento elevado e o tempo despendido até à sua introdução no mercado, para além do interesse em investir em medicamentos para tratamento de doenças crónicas. As antibióterapias, ao contrário das medicações para doenças crónicas, duram em média entre 5 a 14 dias, sendo depois descontinuadas, [7] trazendo conseqüentemente lucros menores.

V. Tipos de infecção nosocomial mais comuns

Apesar de pequenas variações quantitativas percentuais, as infecções nosocomiais mais comuns descritas na literatura como as mais preponderantes são unânimes: infecção do trato urinário, infecções do trato respiratório, infecções da ferida cirúrgica e bacteremia, ^[1,11,57] contabilizando mais de 80% da totalidade das infecções nosocomiais. ^[1]

Um estudo descreve como as infecções mais frequentes as infecções do trato urinário, contabilizando 28%, seguidas das infecções do trato respiratório com 25%, sendo a pneumonia, sem dúvida, a mais marcante, infecções da ferida cirúrgica, 17%, e por último bacteriemia com 10%. ^[1] Outro estudo efetuado descreve a frequência de distribuições de infecção hospitalar através de um intervalo percentual, que nas infecções do trato urinário corresponde a 40,8 a 42%, pneumonia, 11 a 32,9%, infecção do sítio cirúrgico, 8 a 24%, e bacteriemia 5 a 9,2%, ^[32] havendo concordância entre estes dois estudos.

Estas infecções são predominantemente detetadas em unidades de cuidados intensivos, em unidades de cirurgia e ortopedia e em unidades de cuidados agudos. ^[1]

As infecções do trato urinário são normalmente associadas à algaliação, as do local cirúrgico são associadas aos processos invasivos utilizados, as da corrente sanguínea são geralmente associadas à utilização de dispositivos intravasculares e as infecções respiratórias são geralmente associadas à ventilação assistida. ^[1]

Abordar-se-ão, de seguida, em maior detalhe, cada uma delas, por ordem, da mais prevalente para a menos prevalente.

5.1. Infecção do trato urinário

Infeções do trato urinário (UTI) são um problema de saúde comum, que acarretam custos, e são potencialmente letais, ^[58] sendo a infecção nosocomial mais comum. ^[1,32,58]

UTI são normalmente preveníveis pelas defesas da mucosa, como por exemplo através de proteínas que previnem a adesão bacteriana, pela composição da urina (baixo pH, ureia e alta osmolaridade) e por fatores mecânicos (esvaziar regular e completo da bexiga). ^[59]

UTI é definida pela invasão dos tecidos do trato urinário por uma (ou mais do que uma) espécie de microrganismos, induzindo uma resposta inflamatória bem como sinais e sintomas variados:

- pelo menos um dos seguintes sinais: febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), urgência em urinar, polaciúria, sensação de ardor, dor supra-pública ao urinar;
- presença de urocultura positiva; ^[60]

Crianças apresentam sintomas pouco específicos, tais como febre, vômitos e pouco apetite. UTI nos mais idosos é comum e também apresenta sintomas pouco específicos, com noctúria, incontinência e confusão. ^[59]

UTI incluem várias patologias, desde bacteriúria assintomática, cistite (infecção da mucosa superficial do trato urinário inferior), pielonefrite aguda (infecção e inflamação do parênquima renal) e pielonefrite crônica. ^[59] Estas podem ser classificadas em não complicadas (cistite aguda em mulheres) e complicadas (pielonefrite em mulheres e UTI em homens). Casos especiais que requerem especial atenção incluem: crianças, UTI durante a gravidez e infecções associadas a cateter. ^[59]

Em meio hospitalar o uso de cateter urinário é um fator de risco importante em ambos os sexos. O estar em posição recumbente (deitado e encostado), desidratação e uso de antibióticos irá promover a colonização introital e infecção por estirpes uropatogênicas. ^[59]

Cerca de 25% dos doentes hospitalizados necessitam a colocação de um cateter durante a sua estadia. ^[58]

O risco de aparecimento de bacteriúria na existência de um cateter é proporcional à duração desde a inserção, e reduzida por assepsia cuidadosa durante a inserção e manutenção de um sistema fechado de drenagem. [59]

A infecção é muitas vezes assintomática [59,60] mas é a causa mais comum de bacterémia por Gram-negativos adquirida no hospital. [59]

5.2. Pneumonia

É importante distinguir pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia adquirida em meio hospitalar (PAH), definindo-se esta última como aquela adquirida 48 ou mais horas após admissão hospitalar. Esta distinção é importante dado que os microrganismos envolvidos são distintos, bem como os riscos envolventes. [59]

PAH representa uma das infeções nosocomiais mais comuns, com um impacto significativo na mortalidade e morbidade. Possui uma taxa de 3 a 10 casos por 1000 admissões hospitalares, incrementando a estadia do paciente em mais de uma semana, e aumentando 3 vezes a taxa de mortalidade. [61]

Nos fatores de risco incluem-se a idade muito jovem ou muito avançada, alcoolismo e doenças concomitantes graves. Outros fatores a referir são infecção do trato respiratório superior recente, anestesia recente, principalmente se tiver havido intubação, SIDA, doença pulmonar obstrutiva crónica, tabagismo e falha cardíaca. [59]

A sintomatologia é de início rápido, com febre e dores musculares, tosse seca e dor no peito, taquicardia e taquipneia. Com o decorrer da doença, o volume e viscosidade da expetoração aumentam, podendo levar a hemoptise (expetoração sanguínea através da tosse). A efusão pleural está presente em metade dos casos, bem novos achados no exame imagiológico ao tórax. [59]

A evolução de uma pneumonia pode levar a enfisema, infecção metastásica (como meningite, artrite, endocardite), sépsis severa, síndrome de doença

respiratória aguda e falha multiorgânica. [59]

A pneumonia associada ao ventilador (PAV) é um tipo de pneumonia adquirida em meio hospitalar, sendo definida como aquela pneumonia desenvolvida por um paciente ventilado mecanicamente após 48h após intubação, com presença de novas ou mudanças progressivas no raio-X ao peito, neutrofilia e secreções traqueobrônquicas purulentas. [59]

Os fatores de risco incluem idade, doença coexistente, imobilidade do paciente, nível de consciência reduzido, disfagia e instrumentação do trato respiratório ou gastrointestinal. [59]

O risco de PAV é estimado em 3% por dia nos 1ºs 5 dias de ventilação mecânica, 2% por dia nos dias 6 a 10 de ventilação, e 1% por dia por cada dia seguinte de ventilação mecânica. [61]

5.3. Infecção do local cirúrgico

A infecção do local cirúrgico continua a representar um grande desafio para cirurgiões e profissionais de saúde. A sua incidência varia de cirurgião para cirurgião, de hospital para hospital, de uma determinada cirurgia para outra e, principalmente, de paciente para paciente. [62]

O dano à integridade física da pele é o fator de risco mais importante aquando a aquisição deste tipo de infecção. [59]

Os fatores de risco incluem doenças crônicas, debilidade, diabetes, cirrose, alcoolismo, trauma na mucosa que possibilita a inoculação de microrganismos, para além ser portador nasal de *Staphylococcus aureus*. [59]

A preparação da pele, a adesão a técnicas estéreis por parte dos cirurgiões e assistentes, bem como a duração da cirurgia e o movimento na sala onde a cirurgia é executada contribuem mais marcadamente do que os fatores de risco associados ao paciente, citados acima. [63]

Em caso de infecção pode observar-se eritema, aquecimento, inchaço e exsudado purulento, para além de febre. Falha na cicatrização e deiscência

são sequelas possíveis de infecção no local cirúrgico. [59]

5.4. Sepsis

Afetando aproximadamente 1% dos pacientes hospitalizados possui um impacto importante na evolução do paciente, aumentando a taxa de mortalidade, prolongando a estadia do paciente no hospital e aumentando os custos. [64]

É definido como o desenvolvimento de hipotensão e falha de órgãos, sendo o resultado uma cascata de reações que, quando iniciada por infecção bacteriana, estimula a libertação de mediadores como o fator de necrose tumoral e interleucina-1, que danificam as células epiteliais vasculares, causando permeabilidade capilar, atividade vasomotora anormal e ativação do sistema de coagulação, resultando numa distribuição irregular do fluxo sanguíneo e dano multiorgânico, incluindo rins, pulmões, cérebro, fígado e miocárdio. [59]

No passado, a sepsis era associada a infecções por Gram-negativos, contudo, organismos Gram-positivos tem ganho impacto em pacientes hospitalizados, como resultado do aumento de número de intervenções, do uso de dispositivos médicos e aumento de número de pacientes imunocomprometidos. É importante salientar que não é possível distinguir clinicamente entre bacteremia por organismos Gram-positivos e Gram-negativos. O diagnóstico é efetuado através de coloração de Gram e cultura de urina, pus, expectoração, entre outros. Culturas de sangue devem ser enviadas para investigação microbiológica logo que haja suspeita. [59] Contudo, o diagnóstico é confirmado por culturas de sangue positivas em apenas alguns casos. É útil ter sintomatologia clínica que permita o diagnóstico de sepsis antes da confirmação com culturas de sangue positivas e hipotensão, dado que sepsis é uma causa de morte importante em pacientes hospitalizados. [59]

Outros resultados analíticos que permitem essa identificação incluem: leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada com protrombina prolongada e

tempos de tromboplastina parcial, fibrinogénio plasmático reduzido e produtos da degradação da fibrina aumentados. Níveis de lactato sérico aumentado ocorrem na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes com choque séptico desenvolvem falência renal, secundária à hipotensão. Função hepática anormal é frequentemente observada. [59]

VI. Microrganismos etiologicamente importantes

São microrganismos como bactérias, fungos e vírus que causam infecções hospitalares.

As bactérias constituem o grupo mais importante de organismos implicados na etiologia das infecções hospitalares. Constituem a numerosa flora humana, que normalmente não trazem risco a indivíduos saudáveis devido à sua baixa virulência, contudo, podem causar infecção em indivíduos cujo estado clínico está comprometido, situação comum em pessoas hospitalizadas. O segundo grupo de importância médica nas infecções hospitalares são os fungos, sendo a *Candida albicans* e o *Aspergillus* os fungos mais frequentes, responsáveis por aproximadamente 8% das infecções hospitalares. Dentro das viroses, o vírus da hepatite B e C, enteroviroses e viroses associadas com pneumonia hospitalar são registados comumente. As viroses representam cerca de 5% das infecções. [57]

Os organismos com maior preponderância na etiologia das infecções hospitalares estão enumerados na tabela seguinte, bem como os sítios onde costumam ser isolados:

Tabela 3 - Organismos que possuem maior preponderância no contexto das infecções hospitalares, bem como o sítio onde estes são isolados.

*Clostridium difficile** - Apesar de não estar associado às infecções nosocomiais mais comuns, possui uma grande relevância em ambiente hospitalar, sendo por este motivo abordado posteriormente na microbiologia. [57]

Agentes	Sítios comuns de isolamento do agente
Bactérias Gram-positivas	
<i>Streptococci</i>	Trato urinário, trato respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pele, feridas cirúrgicas, sangue
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Pele, feridas cirúrgicas, sangue
<i>Clostridium difficile</i> *	Trato gastro-intestinal

Bactérias Gram-negativas	
<i>Escherichia coli</i>	Trato urinário, feridas cirúrgicas, sangue
<i>Pseudomonas spp.</i>	Trato urinário, trato respiratório, queimaduras
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Trato respiratório, sangue, feridas cirúrgicas
<i>Klebsiella spp.</i>	Trato urinário, trato respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Proteus spp.</i>	Trato urinário, feridas cirúrgicas
<i>Enterobacter spp.</i>	Trato urinário, trato respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Serratia spp.</i>	Trato urinário, trato respiratório, feridas cirúrgicas
Fungos	
<i>Candida albicans</i>	Trato urinário, sangue
Outros	Trato urinário, sangue, trato respiratório

Devido à vasta variedade de microrganismos que podem causar cada tipo de infecção, abordar-se-ão individualmente, de seguida, os organismos citados acima, aprofundando o seu contexto e tratamentos utilizados. Em anexo (anexo 2) pode ser consultado o espectro de suscetibilidades dos organismos citados posteriormente.

A. Bactérias Gram-positivas

1. Género *Staphylococcus*

Historicamente, baseando-se em semelhanças morfológicas, os géneros *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Planococcus* e *Stomatococcus* encontravam-se agrupados na mesma família, *Micrococcaceae*. Contudo, com a evolução dos métodos de classificação, e através da análise de DNA/rRNA e do conteúdo em nucleótidos Guanina-Citosina (G-C), o género *Staphylococcus* foi classificado juntamente com o género *Bacillus*, *Brochothrix*, *Gemella*, *Listeria* e *Planococcus*, na família *Bacillaceae*, inserido no amplo cluster *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* de bactérias Gram-positivas, com um baixo conteúdo de Guanina-Citosina. [65]

Staphylococcus significa “grupo de uvas” [59,65] tendo o termo sido introduzido em 1881 por Alexander Ogston, sendo organismos anaeróbios facultativos, geralmente não capsulados. Não possuem mobilidade e não formam esporos. [65] São comensais da pele humana, contudo, são também um agente patogénico importante, causando piogenia e infeções mediadas por toxinas. [59]

Staphylococcus aureus são a causa mais frequente de infeção Staphilococcica em humanos. Em seguida, as espécies mais patogénicas para a espécie humana são *S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. saprophyticus*. [65] Serão abordados apenas as duas espécies mais importantes em contexto hospitalar, *S. epidermidis* e *S. aureus*.

1.1. *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)

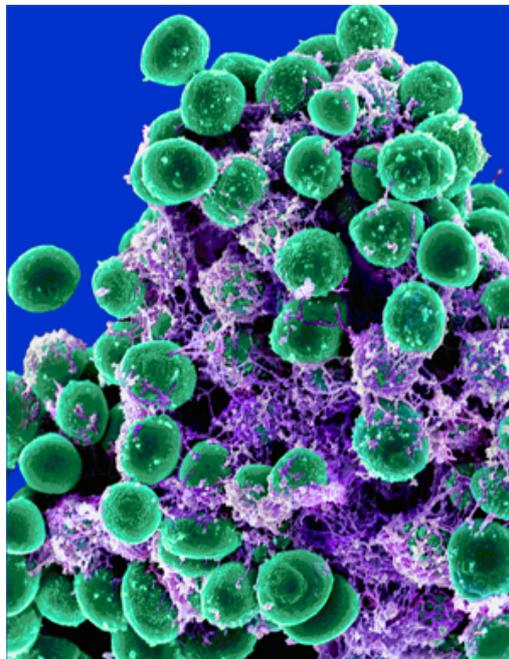


Figura 1 - *Staphylococcus epidermidis*. [66]

Staphylococcus epidermidis é uma bactéria comensal da pele humana, que raramente causa doença em pessoas saudáveis. [67]

Fazem parte da flora normal da pele, nasofaringe e trato urogenital baixo. A maioria das infecções são endógenas, mas também podem ser adquiridas por infecção cruzada no hospital. [59]

Possuem poucos fatores de virulência, entre eles atração eletrostática a superfícies, como por exemplo a dispositivos médicos. Possuem predileção pela colonização de corpos estranhos, como cateteres, *pacemakers*, válvulas cardíacas, próteses arteriais e dispositivos de hemodialise, entre outros. [59]

Assim, com o aumento do uso de certos dispositivos médicos, verificou-se uma emergência notória de *S.epidermidis* como agente patogênico nosocomial, particularmente em pacientes imunocomprometidos, pacientes hospitalizados por longos períodos de tempo, para além de doentes críticos. Infelizmente, estas infecções tem um impacto negativo na mortalidade e morbidade das pessoas acometidas. [67]

O tratamento baseia-se em vancomicina, sendo o único agente realmente eficaz em infecções sistêmicas. A remoção dos corpos estranhos é muitas vezes essencial para o sucesso do tratamento. [59]

O tratamento baseia-se em vancomicina, podendo ser associada com rifampicina. Em alternativa, pode ser usada rifampicina associada com trimetoprim-sulfametoxazol ou fluoroquinolona. Outra alternativa é o uso de daptomicina. [68]

1.2. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

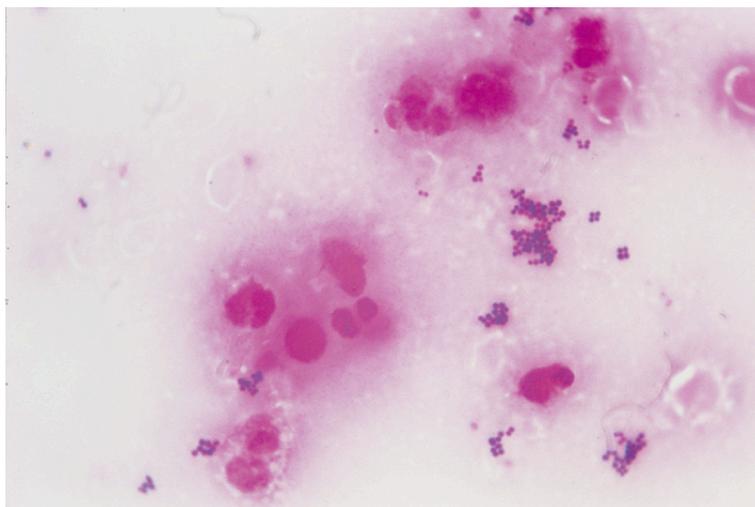


Figura 2 – *Staphylococcus aureus* - Amostra de pus sujeita a coloração de Gram [65]

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva que coloniza a pele de cerca de 30% de pessoas saudáveis. [1] Regularmente encontram-se também na cavidade nasal de cerca de 20-30% de pessoas saudáveis, normalmente uma estirpe apenas, por longos períodos de tempo. [59] Geralmente, a flora residente presente na cavidade nasal previne a aquisição de novas estirpes. [65] Aproximadamente 50% das restantes pessoas carregam diferentes estirpes intermitentemente. [59]

Também são encontradas na pele nas axilas ou pele na zona perineal, [59] faringe, reto, feridas e lesões crônicas da pele, [1] bem como em superfícies mucosas, como no intestino e vagina, [65] não tendo, aparentemente, efeitos nocivos. [69] De todos, o maior reservatório é, sem dúvida, a cavidade nasal. [69]

Grupos de risco para esta colonização incluem pacientes diabéticos tipo 1, pacientes em hemodialise, pacientes submetidos a cirurgia, pacientes submetidos a terapias intravenosas e pacientes com SIDA. [59,65] Ser-se portador de colônias de *S.aureus* é também um fator de risco para infeção, principalmente pacientes submetidos a intervenção cirúrgica, em que o risco é de aproximadamente 5-15%, aumentando entre duas a dez vezes em relação ao grupo controlo. Relação entre ser-se portador de *S.aureus* e sepsis também foi demonstrada em pacientes, sendo superior no caso de

colonização retal e nasal concomitante, sugerindo uma relação entre a carga bacteriana e infecção subsequente. [65]

A aquisição de novas estirpes é por contacto direto (ex: mãos dos prestadores de cuidados de saúde), por exposição ao ar (como dispersão ao fazer camas), [59] ou por contato com objetos partilhados como toalhas ou superfícies. [69]

Staphylococcus aureus produzem uma grande variedade de toxinas com ações pirogênicas, epidermolíticas e destruidoras de membranas celulares. [65] Em grandes quantidades podem ativar os linfócitos-T, ignorando os mecanismos de apresentação de antígeno normais, dando origem a febre, rash, vômitos, diarreia, falha de múltiplos órgãos e descamação. A aquisição deste microrganismo é aumentada por terapia antibiótica prévia. [59]

Staphylococcus aureus é responsável pela maior proporção de infecções bacterianas associadas a cuidados de saúde. [69]

Em contexto hospitalar, *S.aureus* é o principal agente causador de infecções da ferida cirúrgica em pós-operatório, muitas vezes levando a formação de abscessos, sendo notório em infecções de material prostético implantado. [65]

Podem causar também pneumonia associada ao ventilador (PAV). Podem causar bacteremia em meio hospitalar, mais regularmente por infecção através do cateter intravenoso, em que usualmente é tratável facilmente. [59]

O tratamento consiste na drenagem do pus, e em remover corpos estranhos sempre que possível. Mais de 90% são resistentes à penicilina, tanto no hospital como na comunidade, contudo, este antibiótico continua a ser utilizado. Se houver alergia a penicilina pode-se substituir por outro antimicrobiano para o qual tenha sensibilidade. Também é usada vancomicina, cefalosporina parenteral, ou flucloxacilina. Amoxicilina em associação com ácido clavulânico é outra alternativa. [59] Meropenem também pode dar cobertura adequada. Quando se está na presença de infecção severa, pode-se administrar flucloxacilina por (2-)4-6 semanas, inicialmente intravenoso, podendo combinar-se com gentamicina, ácido fusídico oral ou rifampicina. A selecção da combinação de antibióticos deve estar ajustada à situação clínica em particular e, se possível, ao perfil de

sensibilidade e resistência do microrganismo (antibiograma). [59]

Na presença de *S. aureus* susceptível à penicilina pode administrar-se oxacilina ou nafcilina. Em alternativa pode ser usada cefalosporina de 1ª geração via parenteral, vancomicina, teicoplanina ou clindamicina. Outras opções passam pelos fármacos ertapenem, imipenem, meropenem, fluoroquinolonas, eritromicina, claritromicina, telitromicina, quinupristina-dalfopristina, linezolida, daptomicina, telavancina, ceftobiprole e ceftarolina. [68]

1.2.1. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

A resistência à meticilina é usada tradicionalmente como um indicador de resistência antibiótica, devido a ter sido o fármaco de eleição para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus*. [69]

Fazendo a distinção entre *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA) e MRSA, MSSA permanece como uma causa mais frequente de infeções associadas a cuidados de saúde do que MRSA, possuindo um maior impacto no sistema de saúde do que MRSA. Contudo, MRSA não é de todo incomum e é mais grave para os pacientes pois desenvolveu resistências a muitos antibióticos. [69]

Um estudo obteve como resultado que as infeções por MRSA foram as segundas mais dispendiosas em termos de efeitos adversos por paciente, apenas ultrapassadas pelo pós-operatório de doenças endócrinas e metabólicas. [69]

MRSA podem ser subdivididos em organismos que são multirresistentes ou apenas resistentes à meticilina. [69]

No Reino Unido, na década de 60, pouco tempo após a introdução da meticilina na prática clínica, foram detetadas as primeiras estirpes desta bactéria resistentes a este antibiótico. Uma característica destas estirpes, e que lhes confere uma grande importância, é serem resistentes a todos os

beta-lactâmicos e também a um amplo conjunto de outros antibióticos, o que torna o tratamento de infecções difícil e mais dispendioso. [1] Caracterizam-se por múltiplas resistências, sendo estas a eritromicina, gentamicina e ciprofloxacina e ocasionalmente a rifampicina, ácido fusídico e mupirocina. [59]

A resistência aos beta-lactâmicos é possível devido à existência do gene *mecA* que codifica para proteína de ligação às penicilinas, que lhe confere baixa ligação aos antibióticos beta-lactâmicos. [59]

A resistência à meticilina em isolados de *S.aureus* está a aumentar constataavelmente. Em UCI 52.3% dos *S.aureus* isolados são meticilina resistentes. [70]

MRSA era tradicionalmente associado a admissões hospitalares, contudo, essa tendência propagou-se à comunidade, envolvendo pessoas que não estiveram hospitalizadas recentemente nem foram sujeitas a um procedimento cirúrgico. [59,69]

Um aumento significativo de mortalidade é também associado a MRSA. Em bacterémia causada por MRSA, o aumento de mortalidade é refletido pelo valor de odds ratio de 1,93 em relação a MSSA, o que é bastante significativo. [70]

Uma grande maioria dos pacientes adquire MRSA por infecção cruzada por pacientes infetados no hospital. Muitas estirpes espalham-se entre hospitais por movimento de pacientes colonizados e trabalhadores. [59] A fonte de transmissão desta bactéria é, como já foi referida anteriormente, através de doentes infetados ou assintomáticos que poderão estar colonizados ao nível do nariz, faringe, reto, feridas e lesões crónicas da pele. [1] A colonização persistente é associada com lesões crónicas na pele e nas vias respiratórias superiores, e também com uso antibiótico. [59]

O risco de infecção por MRSA aumenta com o tempo de internamento, severidade da doença base, com o número de cirurgias e manipulações e exposição prévia a antibióticos, entre outros fatores. [1]

O desenvolvimento de sepsis ocorre em 5-60% dos colonizados, mais frequentemente em UCI ou pacientes submetidos a cirurgias. 43% das bacterémias provocadas por *Staphylococcus aureus* são por MRSA. Apesar de ter havido um aumento deste número, o número de infecções por MSSA

também aumentou. [59]

A penicilina era considerada a medicação de eleição para o tratamento de infecções por *S.aureus*, até que, em 1944 foram identificados os primeiros casos de resistência à penicilina. Em 1950, aproximadamente 80% das infecções eram causadas por organismos produtores de b-lactamases, que lhes confere a dita resistência. [65]

A vancomicina é o agente de eleição em infecções causadas por este agente. Como alternativa pode ser usada teicoplanina, trimetroprim-sulfametoxazol (apesar da existência de estirpes resistentes, quinupristina-dalfopristina, linezolida, daptomicina e telavacina. Outros fármacos mais recentes incluem ceftobiprole e ceftarolina. [68]

1.2.2. *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA)

A alta prevalência de MRSA em hospitais fez surgir a necessidade de um uso regular de vancomicina, tendo sido usado durante muitos anos para este fim. [65]

A emergência de MRSA no Japão data de 1997, possuindo resistência intermédia à vancomicina (VISA), tendo sido detetado em pacientes com terapia prolongada com glicopéptidos. Este mecanismo pode estar associado com a ligação do glicopéptido ao excesso de peptidoglicano produzido pela parede celular bacteriana. [59]

O primeiro testemunho de resistência completa à vancomicina apareceu em 2002 no Michigan, Estados Unidos da América. O isolado foi proveniente de um cateter de diálise e de uma úlcera do pé. Era susceptível ao cloranfenicol, a linezolida, a minociclina, a quinupristina, a dalfopristina, a tetraciclina e a trimetroprim/sulfametoxazol. [59]

A susceptibilidade reduzida à vancomicina é reportada como associada a uma susceptibilidade também reduzida aos novos fármacos, linezolida e

daptomicina. [65]

VRSA podem também resultar da aquisição do gene de resistência VanA, característica de *enterococci*. [65]

2. Gênero *Streptococci*

Streptococci são organismos redondos ou ligeiramente ovais, com um diâmetro inferior a 2 µm, [65] Gram-positivos, e que tendem a formar cadeias, especialmente nos tecidos e em cultura. [59,65] A maioria são anaeróbios facultativos, outros necessitam dióxido de carbono para o seu crescimento, e outros são estritamente anaeróbios. Dentro deste gênero encontram-se, recentemente, *Streptococcus* e *Enterococcus*. [65]

A sua classificação baseia-se nos efeitos de colônias bacterianas em placas de agar-sangue: [59,65]

- alfa-hemolítica - lise parcial dos eritrócitos e degradação da hemoglobina formando um pigmento verde;
- beta-hemolítica- hemólise completa que leva a zonas limpas à volta das colônias, que podem variar consideravelmente em tamanho;
- Não-hemolítica (ou gama-hemolítica) - não há hemólise ou mudança de cor- sem efeitos;

São comensais da boca, nasofaringe, colon e trato urogenital inferior, sendo muitas espécies patógenos major. [59] Podem causar infeções na pele, causando impetigo, eczema, erisipelas e celulite. [59,65] Frequentemente existe infeção mista com *Staphylococcus aureus*. [59]

2.1 *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)

Streptococcus pyogenes é exclusivamente um agente patogénico humano, [59] sendo encontrado normalmente no trato respiratório superior, em particular em crianças entre os 5 e os 15 anos, apesar de pessoas de todas as idades possam ser colonizadas, [65] sendo encontrado no nariz, e garganta de 10%

de pessoas sãs, podendo ser encontrados ocasionalmente no períneo. [59]
A transmissão direta é frequente por contato físico entre secreções respiratórias e mãos. São adquiridos muito raramente via fômites. [59]

As infecções mais comuns causadas por este microrganismo são faringites e tonsilites. Não é um organismo comum da flora da pele, excetuando em epidemias ou em certas áreas geográficas. As taxas de colonização são mais elevadas em pacientes que possuem doenças de pele, como eczema e psoríase, ou feridas. [65]

É estimado que haja, no mínimo, 517 mil mortes por ano devido a doença provocada por este microrganismo, como febre reumática e infecções invasivas. [65]

Os fatores de virulência compreendem antigénios da parede celular, em particular a proteína M, produtos extracelulares, toxinas e enzimas que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de síndrome de choque tóxico que muitas vezes se desenvolve após infecção por *Streptococci*. [65] Também podem ocorrer infecções invasivas, incluindo sepsis, pneumonia, artrite séptica, meningite e linfagite. Infecções mais severas também ocorrem, como fascite necrotizante com ou sem síndrome de choque tóxico. [59, 65] Hoje em dia, infecção da ferida cirúrgica e sepsis puerperal são raras. [59]

Penicilina é o fármaco de 1.^a escolha no tratamento de infecção por *Streptococcus pyogenes*, sendo este microrganismo extremamente sensível à penicilina. [65] Pode adicionar-se gentamicina ou clindamicina para tratamento de infecções graves. [68] Outro beta-lactâmico, eritromicina, azitromicina, claritromicina e telitromicina são alternativas no tratamento de infecções por este microrganismo. É de salientar que a resistência aos antibióticos macrolídeos está a aumentar. [68] É importante fazer a combinação com flucloxacilina se se suspeitar de infecção mista com *Staphylococcus aureus*. [59]

2.2. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* ou *Pneumococcus*)

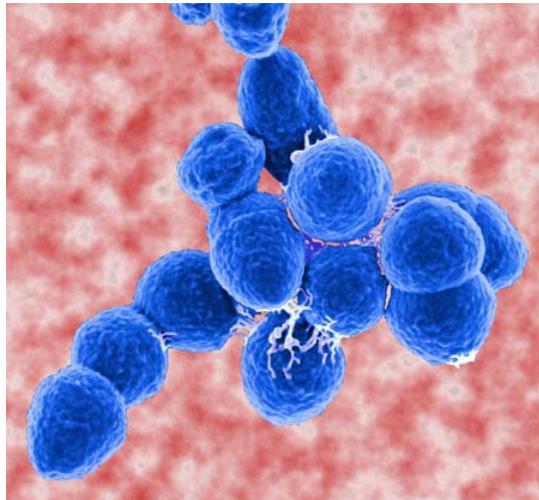


Figura 3 - *Streptococcus pneumoniae* [71]

Streptococcus pneumoniae possuem uma diversidade genética enorme, tendo sido identificados 90 serotipos capsulares diferentes, que dão origem a estirpes com capacidade de invasão diferentes. [65]

É um parasita obrigatório da espécie humana, podendo haver colonização num estágio de vida precoce, bem como no outro extremo da vida. [65]

Streptococcus pneumoniae é um habitante normal da nasofaringe em seres humanos, especialmente entre as crianças, embora os adultos serem frequentemente colonizados. Em certas populações encontram-se taxas de colonização de 70%. De um modo geral, a taxa da doença numa população depende da frequência com que serotipos invasivos são carregados na nasofaringe. [65]

Esta colonização faríngea é normalmente acompanhada pelo desenvolvimento de proteção contra infecção pelo mesmo serotipo. As taxas de colonização são inversamente relacionadas com a idade e os níveis de anticorpos anti-capsulares, logo, o estado imunológico do indivíduo é importante no que toca à prevalência e longevidade da colonização. [65]

A mucosa do trato respiratório possui um papel muito importante na inibição da progressão de uma potencial infecção destes organismos

patogênicos. Se a infecção pneumococcica ocorrer após uma infecção viral do trato respiratório, em que este está comprometido, é uma facilidade para os *pneumococci* se estabelecerem nas membranas mucosas. Outros fatores como diminuição das defesas imunológicas, fatores que perturbem o processo de respiração e desobstrução das vias respiratórias, aumentam a possibilidade de contrair uma infecção pneumococcica. [65]

Doenças concomitantes constituem um fator de risco para infecção por este agente. É muito associada com infecção viral respiratória anterior, tal como pelo vírus influenza ou condições crônicas, como por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes *mellitus*, falha cardíaca congestiva, falha renal, imunodeficiência, esplenectomia ou disfunção esplênica, alcoolismo ou tabagismo, [65] para além de SIDA e idade avançada ou muito precoce [59]

Uma pneumonia que tenha como causa este agente pode evoluir para bacterémia, ocorrendo em 15-25% dos pacientes. [59]

A penicilina foi usada como primeira escolha em doença provocada por *Pneumococcus*, sendo ainda usada em estirpes que sejam sensíveis a este antibiótico. [65,68]

As estirpes que possuem resistência à penicilina estão associadas a uma mortalidade acrescida, quando comparada com estirpes que não o são. [65] Se houver o conhecimento prévio da existência de estirpes resistentes, então a abordagem mais fiável é a vancomicina, podendo associar-se com rifampicina. [68] Evidências recentes sugerem que o resultado pode ser pior para pneumonia severa com estirpes de resistência media. Existe uma alta prevalência (30-50%) de resistência intermedia à penicilina e resistência total a penicilina em estirpes detetadas em Espanha, este da Europa, sul da Africa e da América e sudoeste da Asia. [59] Em alternativa pode usar-se gemifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina ou moxifloxacina. [68]

2.3. *Enterococci*

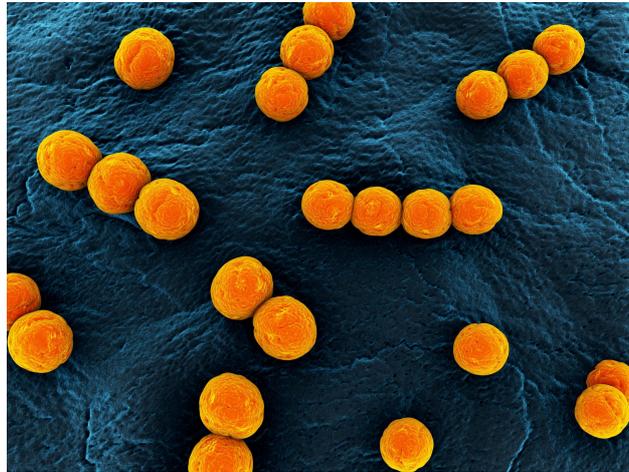


Figura 4 – *Enterococci*. [72]

Enterococci são os cocci aeróbios mais prevalentes no intestino, [65] fazendo parte da flora normal do colon, sem causar doença, [69] sendo que as espécies mais importantes são *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). [59]

Foi reportada uma variação genética extensa, adquirida através de recombinação, tanto para *E.faecalis*, bem como *E.faecium*, o que lhes confere capacidades para adquirir e disseminar genes de resistência antibiótica, bem como uma capacidade de adaptação notória a condições ambientais variadas [65]

Os fatores de virulência conhecidos são vários, incluindo adesinas e enzimas, [59] contudo, pouco é sabido acerca dos mecanismos envolvidos em relação à sua patogenicia, bem como dos fatores de virulência presentes. [65] Inicialmente julgava-se que *Enterococci* eram comensais inofensivos, uma vez que possuíam uma virulência intrínseca baixa em comparação com outros organismos cuja virulência é muito superior. Contudo, hoje em dia, *Enterococci* são considerados o terceiro agente patogénico mais comum à escala hospitalar. Esse facto é devido à utilização generalizada de alguns grupos de antibióticos, como as cefalosporinas, [59,65] que possuem baixa atividade contra *Enterococci*, para além de que estes adquirem facilmente novos mecanismos de resistência antibiótica. [65]

Apesar de serem mais prevalentes no intestino, podem invadir outras partes do corpo causando infecção. Os sítios mais comuns de ser infetados incluem o trato urinário, feridas, e corrente sanguínea. [69]

Infeções adquiridas no hospital são comuns e aumentam cada vez mais, especialmente associadas a bacteremia associada a cateter. [59] As infecções causadas são principalmente em pessoas com imunodeficiência, em pacientes portadores de dispositivos mecânicos, como cateteres intravenosos e cateteres urinários, ou em pacientes severamente doentes. Possuem facilidade em adquirir elementos extracromossomais que codificam para traços de virulência e também resistência antibiótica. [65]

Originalmente, *E.faecalis* era responsável por uma proporção significativa das infecções por *Enterococci*, entre 80 a 90%, sendo que os restantes 20 a 10% estavam associados a *E. faecium*. Esta proporção tem vindo a aumentar, tendo aumentado a proporção na última década, a favor de *E.faecium*. [65]

Estirpes resistentes espalham-se no hospital através das mãos e através de equipamentos, uma vez que estas estirpes sobrevivem com facilidade em superfícies. [59] São espalhadas por contato físico com fezes ou através da pele. Contudo, a colonização dos pacientes é mais comum do que infecção. [69]

Causam infecções do trato urinário, e endocardite infecciosa, para além de infecção do cateter intravenoso, próteses, válvulas e corpos estranhos. [59] Causam também infecção ou colonização de lesões como as feridas cirúrgicas, úlceras, abscessos abdominais e escaras, para além de infecções dos ossos, das articulações e do sistema nervoso central. [59,65]

Pacientes com o sistema imunitário não comprometido são normalmente resistentes a infecções por estes microrganismos. [65] A colonização e infecções menores são muito comuns, e infecções sérias são raras. A bacteremia relacionada com cateter intravenoso responde normalmente à simples remoção do cateter. [59]

A bacteremia causada por *Enterococci* em pacientes cirúrgicos é quase

sempre associada com o uso prévio de antibióticos que não são específicos para erradicar estes organismos. [65]

A benzilpenicilina é a droga de eleição no tratamento por estes microrganismos. [59] No caso de *E. faecalis*, em caso de resistência à penicilina pode usar-se vancomicina ou ampicilina-sulbactam. Já no caso de *E. Faecium*, existe uma grande taxa de resistência à ampicilina, penicilina, vancomicina, bem como estreptomicina e gentamicina. As opções terapêuticas consistem em linezolida e quinupristina-dalfopristina, bacteriostáticas contra a maioria das estirpes resistentes aos fármacos anteriores. Podem ser associados com uma fluoroquinolona, cloranfenicol, rifampicina ou doxiciclina. Nitrofurantoina e fosfomicina são também utilizados em casos de UTI. [68]

2.3.1. *Enterococci* resistentes à vancomicina (VRE)

Muitos *Enterococci* tornaram-se resistentes à vancomicina que são mais difíceis de tratar, trazendo prejuízos consideráveis. [69]

É estimado que, por cada paciente infetado por VRE, haverá no mínimo outros 10 pacientes colonizados. Estes pacientes colonizados funcionam como reservatórios para a transmissão. [69] A emergência recente de *Enterococci* resistente à vancomicina (também conhecidas por *Enterococci* resistentes aos glicopeptídeos, GRE) está associada a cefalosporinas de largo espectro e não com o uso de glicopeptídeos. [59]

A resistência aos glicopéptidos emergiu em 1990, especialmente em *E.faecium*, isolados em unidades de cuidados intensivos em unidades de cuidados de saúde americanos. Esta emergência foi atribuída à disseminação epidémica de uma única linhagem clonal, chamada CC17, sendo caracterizada por uma resistência elevada a ampicilina e a quinolonas.

[65]

Alternativas incluem cloranfenicol, rifampicina, tetraciclina e novas quinolonas. [59]

A resistência a altos níveis de aminoglicosídeos, a resistência a vancomicina e a resistência a altos níveis de ampicilina estão a aumentar cada vez mais. *E. faecium* é tipicamente resistente a altos níveis de penicilina e ampicilina. [65]

No caso de *E. faecalis* resistente a vancomicina e estreptomicina/gentamicina é comum o uso de penicilina G bem como ampicilina, em infecções sistêmicas. Nitrofurantoina e fosfomicina são usadas em UTI. É notória a ocorrência de resistência à quinupristina-dalfopristina. No caso de *E. faecium* resistente à vancomicina ou a altos níveis de estreptomicina e gentamicina é comum o uso de penicilina G e ampicilina em infecções sistêmicas, e fosfomicina e nitrofurantoina em UTI. [68]

3. *Clostridium difficile*



Figura 5 - Bacilos de *Clostridium difficile* [73]

Clostridium difficile (*C. Difficile*) foi descrito pela primeira vez em 1935. [74] São Bacilos Gram-positivos, produtores de esporos ovais [59,75] o que lhes permite sobreviver no ambiente por longos períodos de tempo, [69] resistindo a temperatura, humidade, e até agentes químicos de limpeza. [75] apresentando dificuldade de crescimento em meios de cultura tradicionais e sendo, por tal motivo, denominado 'difícil'. [74]

Estudos mostram como infecções por *C.difficile* são importantes em contexto nosocomial, apesar de não constituir um dos agentes causais mais provável das infecções nosocomiais mais comuns, sendo por este motivo abordado.

Numa amostra de pacientes internados num hospital em 2002, 40 pacientes (15%) desenvolveu diarreia associada a *C.difficile*, o que aumentou os custos do hospital em 54%, comparando com pacientes que não desenvolveram diarreia associada a *C.difficile*, bem como o tempo de internamento em 3.6 dias. [76]

Outro estudo, em 2012, identificou 1393 infecções por *C.difficile* em 136.877 admissões hospitalares, sendo um estudo com uma população base relativamente maior. Referem também o aumento de tempo de internamento em média de 6 dias. [77]

Encontram-se amplamente distribuído na natureza, podendo colonizar até 3-5% de adultos saudáveis na comunidade sem causar sintomatologia [71], e sendo comensais fecais normais de neonatais e frequentemente de crianças pequenas. [59]

São geralmente necessárias duas condições para o desenvolvimento de infecção: a aquisição e crescimento de *C. Difficile* bem como a supressão da flora normal do intestino. [75] De fato, o maior fator de risco para a aquisição de infecção é a exposição antibiótica previa. [69,75]

É o organismo causador da maioria das infecções do trato gastrointestinal associado a cuidados de saúde. [69] O sobrecrescimento de *Clostridium difficile* no intestino de pacientes durante ou após terapia antibiótica dá origem a libertação de toxinas, causando diarreia. Estirpes não produtoras de toxinas não causam diarreia. [59]

São também isolados ocasionalmente em infecções de feridas e raramente isolados em culturas de sangue. [59] A terapia utilizada é baseada em metronidazol (em casos mais leves de diarreia), vancomicina em casos mais graves, e em associação de vancomicina com metronidazol em casos de desenvolvimento de hipotensão, choque, megacólon tóxico e íleo paralítico.

[74]

Os esporos produzidos contaminam o ambiente de pacientes infetados e sobrevivem no ambiente. Colonizam por via fecal – oral; também transmitida pelas mãos de funcionários e equipamentos não estéreis, [59,75] tal como camas, chão, paredes, entre outras. [69]

A transmissão de *C.difficile* ocorre através da higiene inadequada das mãos e através da falta de limpeza inapropriada do ambiente hospitalar. A prevenção é, então, efetuada através da limpeza meticulosa das mãos, e através da limpeza adequada do ambiente envolvente ao paciente. [75]

O impacto de *C.difficile* no sistema de saúde é considerável, requerendo precauções especiais de controlo de infeção, tratamento específico, e aumentando a estadia no hospital. [69]

B. Bactérias Gram-negativas

1. Coliformes (família *Enterobacteriaceae*)

O seu nome deriva do fato de que muitas espécies da família *Enterobacteriaceae* serem habitantes normais do intestino. Todos os membros da família *Enterobacteriaceae* são bacilos Gram-negativos, não formadores de esporos. [65]

Coliformes podem ser divididos em coliformes “fáceis” e “difíceis”, que refletem o seu padrão de sensibilidade aos antibióticos, em particular na sua propensão de se tornarem resistentes às cefalosporinas. Coliformes “difíceis” incluem *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. *Citrobacter* spp., *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp. e seus semelhantes. Coliformes “fáceis” incluem *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e a maioria de *Klebsiella* spp. [59]

Os coliformes possuem um lipopolissacárido na sua membrana celular, bem como a maioria das bactérias Gram-negativas, que possui um papel importante nas infeções causadas por estes. Este lipopolissacárido possui uma região “antígeno O” que é normalmente usada para identificar espécies de coliformes. Outra região do LPS, o lípido A, é responsável pela atividade

fisiológica, cuja consequência é choque séptico. [59]

A sua transmissão é classicamente orofecal, com ingestão dos agentes patogênicos causadores, de pessoa para pessoa ou, mais frequentemente, diretamente do ambiente, seja água ou comida contaminada. [65]

Enterobacteriaceae estão associados a infecções tanto intestinais como extraintestinais, tais como UTIs, bacteremia, pneumonia, infecção abdominal e pélvica, infecção da ferida cirúrgica, meningite, entre outras. [65]

Estirpes produtoras de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) e resistentes a diferentes antibióticos tem aumentado rapidamente. Podem hidrolisar uma vasta gama de substratos beta-lactâmicos, por exemplo, cefalosporinas. O uso de cefalosporinas de terceira geração contribuiu para este fenômeno emergente. [65]

Os carbapenemos são as moléculas mais usadas em infecções por estirpes produtoras de ESBL. [65]

Por este motivo, entre os coliformes, a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) está a tornar-se cada vez mais comum, causando resistência aos fármacos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenemos. [78]

Como resistências à ampicilina e amoxicilina são comuns, não se recomendam estes agentes para tratamento empírico de nenhum coliforme.

[59]

1.1. *Escherichia coli*

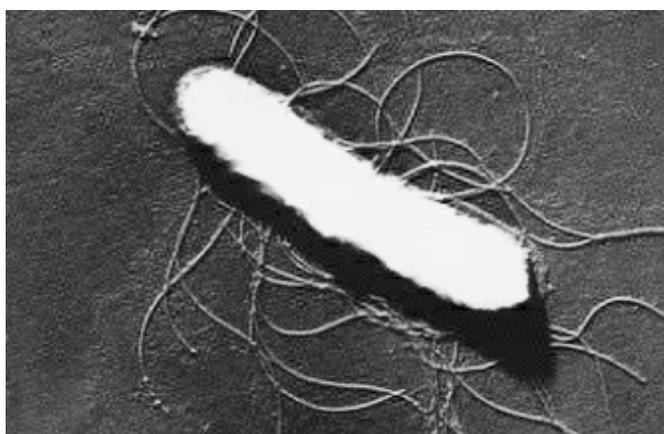


Figura 6 - *Escherichia Coli* [79]

São bactérias Gram-negativas, em forma de haste, sendo anaeróbios facultativos que colonizam o intestino grosso de mamíferos. A sua mobilidade é através de flagelos. Omnipresente no colon, este é o agente patogénico Gram-negativo mais comum nos humanos. Possuem fatores de virulência que dão origem a episódios de diarreia e a infeções urinárias bem como a infeções sistémicas. [59] Aderem aos epitélios, como o urinário e o intestinal, através de fimbrias e fatores de colonização, o que é fundamental para a sua patogenia. [59,65]

Substituem rapidamente a flora Gram-positiva e não esporulada normal das superfícies das mucosas dos pacientes doentes que recebem antibióticos de largo-espetro. [59]

São normalmente isolados de pacientes hospitalizados, como na expetoração, esfregaços da garganta e úlceras. Avaliação clínica é necessária para detetar infeção de entre os casos abundantes de colonização. [59]

É a bactéria Gram-negativa que mais causa bacterémia. Raramente causa infeção do cateter intravenoso, endocardite e pneumonia. As taxas de resistência reportadas para este organismo são de 55% para amoxicilina e ampicilina, 8% para cefuroxima 2% para cefotaxima, 6% para ciprofloxacina e 3% para gentamicina. Associação de amoxicilina e ácido clavulânico, bem como cefalosporinas orais permanecem uteis para coliformes “fáceis” de tratar. A resistência ao trimetoprim também está a aumentar. [59]

O ocorrer de resistências a cefalosporinas parenterais é pouco comum, e a resistência a aminoglicosídeos, meropenemo e imipenemo e quinolonas são ainda raras na comunidade. Em contraste, as taxas de resistência de isolados provenientes de pacientes que estiveram hospitalizados por algum tempo, especialmente em unidades de cuidados intensivos, são muito superiores. Assim, meropenemo e imipenemo são as escolhas mais confiáveis. [59]

Também é eficaz usar aminoglicosídeos, aztreonamo, cefpiroma e quinolonas. [59,68]

1.2. *Klebsiella* spp.

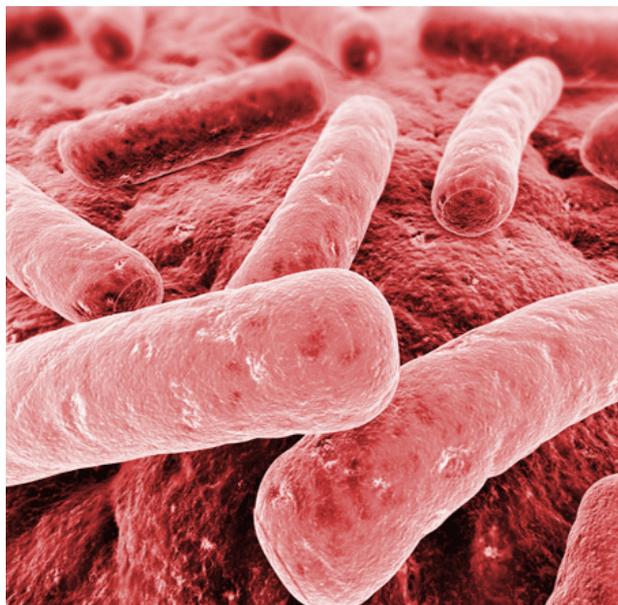


Figura 7 – *Klebsiella* spp. [80]

São bactérias não móveis, em forma de hastes, Gram-negativas. São estirpes causadoras de pneumonia primária. [59]

O espectro da doença inclui infecções nas UTI, infecção de feridas e cateter intravenoso, pneumonia associada ao ventilador, meningite e septicemia em neonatais. [59] *K. pneumoniae* é uma espécie importante em contexto hospitalar principalmente por causar pneumonia associada ao ventilador. [65] Infecções por *K. pneumoniae* costumam ocorrer sob a forma de surtos, principalmente em doentes imunocomprometidos e em UCIs. [65] Fatores de risco incluem diabetes *mellitus*, bexiga neuropática e cateteres urinários. [65]

Muitas estirpes são comensais normais do intestino humano. Estirpes associadas com falhas de higiene no Hospital mostram-se capazes de sobreviver por tempo prolongado nas mãos. Normalmente são coliformes 'fáceis', mas são sempre resistentes à ampicilina e amoxicilina, e são o coliforme mais frequente de ser resistente a aminoglicosídeos e quinolonas. [59,68] Surtos nosocomiais com estirpes de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas parenterais são cada vez mais reconhecidas. [59]

O tratamento baseia-se em carbapenemos, nomeadamente imipenemo, meropenemo ou doripenemo. No caso de resistências, polimixina E ou B

podem ser utilizadas. [68]

1.3. *Proteus* spp.



Figura 8 – *Proteus* expressando grande quantidade de fimbrias. [81]

São organismos Gram-negativos, moveis, que produzem uma enzima importante para a sua patogenia, a urease. [59] A enzima urease hidrolisa ureia em amônia, elevando o pH da urina e levando à precipitação de magnésio fosfato de amônio e fosfato de cálcio, [65] aumentando a deposição de cálculos renais. [59]

Outra característica de *Proteus spp.* é a capacidade de colonizar as superfícies dos cateteres, expressando grandes quantidades de fimbrias. [65]

Proteus spp. é comumente um comensal fecal. Causam infecções do trato urinário, normalmente isolados em mulheres. Algumas vezes causam pielonefrite e septicemia. Infecção de feridas e cateter intravenoso e septicemia secundária. [59]

Tal como *Klebsiella spp.*, os fatores de risco incluem diabetes *mellitus*, bexiga neuropática e, principalmente, cateteres urinários. [65]

As taxas de resistência reportadas foram de 31% para amoxicilina e amplicilina, 1% para cefuroxima, 3% para ciprofloxacina, e 2% para gentamicina. São resistentes à nitrofurantoina. [59]

O tratamento depende da espécie isolada. O teste do índole permite fazer a

distinção entre as espécies *P. mirabilis*, índole negativo, em que o tratamento consiste em ampicilina ou trimetoprim-sulfametoxazol, e *P. Vulgaris*, índole positivo, em que o tratamento consiste em cefalosporina parenteral de 3ª geração ou fluoroquinolonas. Outros fármacos usados incluem aminoglicosídeos anti-pseudomonas, como tobramicina, gentamicina e amicacina, ou aztreonamo, beta-lactâmicos/inibidores de beta-lactamases ou penicilinas anti-pseudomonas. [68]

1.4. *Citrobacter* spp. , *Enterobacter* spp. e *Serratia* spp.

Citrobacter spp e *Enterobacter* spp são bactérias Gram-negativas, móveis, em forma de hastes. Não são conhecidos fatores de virulência específicos. [59]

São anaeróbios facultativos e são ubíquos na natureza. [82] A maioria são agentes patogênicos nosocomiais causando infecções oportunistas esporadicamente e em pequenos surtos. Espalham-se através das mãos dos profissionais de saúde e ocasionalmente em equipamento contaminado, colonizando pacientes a quem foi administrado cefalosporinas. [59] O espectro da doença inclui infecção e colonização de feridas, UTI, e através do cateter IV. Raramente causam PAV e raramente coloniza secreções respiratórias. [59] Muitas das estirpes são resistentes à ampicilina e amoxicilina. Frequentemente também a trimetoprim e amoxicilina e ácido clavulânico [59]

Serratia spp. possuem a particularidade de produzir colônias pigmentadas de vermelho. São muito similares aos *Enterobacter* and *Citrobacter* spp. [59]

Especialmente associadas com surtos de bacteremia, meningite e oftalmia em UCI neonatais, onde são espalhados através das mãos do *staff* ou via equipamento contaminado. [59]

Assim, para este grupo de microrganismos é mais eficaz usar aminoglicosídeos, imipenemo e meropenemo, aztreonamo, cefpiroma e quinolonas. [59, 68]

2. *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp.

Bacilos Gram-negativos, estritamente aeróbios, ganharam grande protagonismo como agentes patogênicos nosocomiais nos últimos 20 anos. [65]

Tem-se verificado um aumento de infecções por espécies de *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. A epidemiologia dos microrganismos resistentes caracteriza-se por surtos monoclonais, seguido de uma colonização endêmica na UCI, sendo a transmissão indireta de doente para doente, através dos prestadores de cuidados de saúde, a via mais importante de transmissão. [1]

A maioria destes microrganismos pode sobreviver e até replicar em condições adversas, por tempos prolongados. [65] Como agravante, estudos mostraram uma variedade de reservatórios em hospitais e casas de saúde, desde instrumentos cirúrgicos, desinfetantes (compostos de amônia quaternários), líquidos de lentes de contato, equipamento de ventilação, entre outros. [65]

A importância crescente destas espécies é atribuída em parte ao grande uso de antimicrobianos de largo espectro causando pressão seletiva nestes organismos. [65]

A maioria destes bacilos Gram-negativos possui uma resistência intrínseca elevada o que lhes confere multirresistência à maioria das classes de antimicrobianos, dificultando as opções terapêuticas. [65]

Novos métodos de identificação molecular trouxeram mudanças na taxonomia, bem como também contribuíram para uma percepção melhorada da significância clínica e da epidemiologia destes organismos. *Pseudomonas aeruginosa* permanece como a espécie mais prevalente de entre os bacilos Gram-negativos não-fermentadores, e *Acinetobacter baumannii* ganhou também grande protagonismo como patógeno nosocomial importante contribuindo de um modo significativo para a mortalidade e morbidade. [65]

2.1. *Pseudomonas aeruginosa*



Figura 9 - *Pseudomonas aeruginosa*. São móveis devido a um, ou mais, flagelos. [65]

Existem cerca de 160 espécies de pseudomonas, a maioria são organismos ubíquos e estão extensamente distribuídos na natureza, em que 12 espécies foram implicadas como causadoras de infecções em humanos, como por exemplo, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. luteola*, *P. putida* and *P. stutzeri*. [65]

As superfícies mucosas do organismo fornecem proteção contra *P. aeruginosa*, colonização e infecção, através de uma variedade de mecanismos tais como a presença de muco contendo fatores antimicrobianos, ou mesmo a presença da flora fisiológicas. *Pseudomonas* não fazem parte da flora normal de indivíduos saudáveis, sendo que, colonização com *Pseudomonas*, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, é raro. [65]

Em pessoas hospitalizadas o panorama é diferente, havendo colonização que atinge valores de 18%, atingindo valores de 73% em pacientes a recuperar de cirurgia gastrointestinal. A importância crescente destas espécies é atribuída, em parte, ao crescente uso de antimicrobianos de largo espectro causando pressão seletiva nestes organismos. [65]

A colonização ocorre rapidamente após admissão hospitalar e após tratamento antibiótico. Exceto em surtos ocasionais cuja fonte é comum, como por exemplo por antissépticos contaminados, e devido a deficiências na técnica asséptica por parte dos profissionais de saúde, as infecções nosocomiais mostraram ser por parte de estirpes do próprio paciente. [59]

Expressam uma grande variedade de fatores de virulência. [59,65] Fatores de

virulência reportados são exo e endotoxinas, pili, flagelos, proteases, lipases, e exopolissacarídeos. A aderência aos tecidos é possível graças aos pili e outras estruturas que foram recentemente identificadas em estirpes multirresistentes. [65]

Pseudomonas aeruginosa mucóide ganhou importância nos anos 60, sendo caracterizadas pela capacidade de produzir um tipo de polímero, o alginato, tendo sido associado a fibrose cística. [65]

Pseudomonas aeruginosa possui um papel importante na etiologia de bacteremia nosocomial. Um estudo analisou 24.179 casos de bacteremia nos EUA, durante 7 anos, em que em 3,8% dos isolados corresponderam a *P. aeruginosa*, aumentando para 4,7% em UCI., correspondendo ao sétimo e ao quinto agente patogênico mais isolado. A taxa de mortalidade de bacteremia por *P.aeruginosa* foi reportada recentemente em 28% em unidades que não intensivas, e 48% em pacientes em UCI. [65]

A manifestação clínica é semelhante a outros organismos não negativos, desde bacteremia transitória até choque séptico com elevada mortalidade atribuível. [65]

Também tem um papel importante na etiologia de endocardite infecciosa, tendo como fator de risco a presença de dispositivos intravasculares e válvulas protéticas. [65]

Pseudomonas aeruginosa é uma das principais causas de pneumonia nosocomial, sendo estimado como causador de 10% de todas as infecções adquiridas em meio nosocomial. É o microrganismo Gram-negativo mais comum na etiologia da PAV, com mortalidade significativa. [65]

Frequentemente colonizam lesões húmidas (ulceras da perna, escaras, lesões cirúrgicas) e as vias aéreas superiores, especialmente após tratamento antibiótico, com progressão ocasional para super-infecção. [59]

É também importante na infecção de queimaduras que conduzem a bacteremia, com mortalidade elevada. [65]

Por último, *Aeruginosa* também é causador de infecções do trato urinário. Os fatores de risco mais importantes incluem a presença de corpos estranhos, obstrução do trato urinário e infecção crônica. Infecções tendem a evoluir para

infecções recorrentes. [65]

A disseminação através das mãos é importante, especialmente em UCI neonatais e unidades de queimados. [59]

São resistentes intrinsecamente a muitos antibióticos de primeira linha, pela produção de beta-lactamases de largo-espectro e membrana celular impermeável. [59]

P.aeruginosa é intrinsecamente resistente a muitos antimicrobianos, contudo, existem ainda alternativas terapêuticas eficazes contra este organismo. Estirpes multirresistentes continuam a emergir cada vez mais, sendo que nesse caso, existem possibilidades terapêuticas reduzidas. Agentes que podem ser usados são, por exemplo, penicilinas semissintéticas como carboxipenicilinas (ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina), cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (ceftazidima, cefpiroma, cefepima), carbapenemos (imipenemo e meropenemo), monobactâmicos (aztreonamo), aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e ampicacina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), e polimixinas (B e E). [65,68]

No caso das fluoroquinolonas e carbapenemos deve ser feita uma monitorização cuidada da susceptibilidade microbiológica durante a terapia uma vez que a aquisição de resistências é muito rápida. [65] A ciprofloxacina é a quinolona mais ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, havendo a emergência de várias estirpes resistentes se ciprofloxacina não for usada em associação. [59]

Em UCI Europeias foram reportadas taxas de resistência, sendo ceftazidima 19-29%, ciprofloxacina 27-40%, gentamicina 26-44% e meropenemo 22-38%. [59]

2.2. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*)



Figura 10 – *Acinetobacter baumannii*; [83]

Acinetobacter baumannii é uma espécie cada vez mais importante e exigente no tratamento das infecções associadas aos cuidados de saúde. [84] *Acinetobacter baumannii* é um agente importante em contexto hospitalar, sendo causador de bacteremia, pneumonia (particularmente associada ao ventilador), infecção do trato urinário, infecção da ferida cirúrgica, fibrose cística e infecção de queimaduras. [65,84]

Os fatores de risco incluem internamento prolongado, admissão em UCI, procedimentos cirúrgicos recentes, a exposição agente antimicrobiano, o uso de cateter venoso central, hospitalização prévia, e presença de colonização em pacientes suscetíveis. [84]

A natureza fármaco-resistente da bactéria e os seus padrões de suscetibilidade incomuns e imprevisíveis torna as decisões terapêuticas mais complexas. [84]

A capacidade de *A. baumannii* para sobreviver por longos períodos em superfícies ambientais é notória e é especialmente importante para a transmissão dentro do estabelecimento de saúde. [84]

Como tratamento pode ser usado imipenemo, meropenemo, doripenemo, ou então ciprofloxacina ou levofloxacina, podendo ser associadas com amicacina ou ceftazolina. Polimixinas podem ser usadas em estirpes resistentes a carbapenemos, e tigeciclina em estirpes MDR. [65,68]

C. Fungos

São seres eucariotas primitivos, a maioria saprófitas e não causadores de doenças em humanos. Muitos dos restantes são comensais da espécie humana. Os fungos podem ser divididos em: [59]

- Hifas (por exemplo *Aspergillus* spp.): ramificação de filamentos, que formam um micélio, muitas vezes formando organismos especializados reprodutivos transportando esporos assexuados ou sexuados.
- Leveduras (por exemplo *Candida* spp.): células únicas esféricas ou ovais, reproduzindo-se assexuadamente por brotos. Formas de levedura produzem frequentemente cadeias não ramificadas de células alongadas, denominadas de pseudomicélios.

São seres ubíquos no solo e comida, podendo ser encontrados como comensais normais na pele e nas membranas mucosas dos tratos gastro intestinal, genital, uretral e respiratório. [65]

Apesar de as bactérias serem o agente infeccioso nosocomial mais comum, o uso de antibióticos de largo espectro, uso de cateteres venosos, aumento de cirurgias, ciclos de quimioterapias, aumento de pacientes neutropênicos, infecções IV, etc, fez com que os fungos se tornassem um dos agentes mais comuns na etiologia da infecção nosocomial, [85] principalmente em UCI. É de referir que o uso de antimicrobianos em profilaxia contribui para uma mudança na epidemiologia das infecções fúngicas. [59]

A identificação de fungos é realizada na maioria dos laboratórios de diagnóstico através de uma combinação da morfologia microscópica e colonial, e alguns testes bioquímicos, sendo que todos são Gram-positivos se sujeitos à coloração. [59]

Das espécies de *Candida*, as que são clinicamente importantes são: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. dubliniensis* e *C. glabrata*. [65]

1. *Candida albicans* (*C. albicans*)



Figura 11 - *Candida Albicans*, produzindo clamidiosporos. [86]

Será abordado em mais pormenor o fungo mais importante no contexto das infecções hospitalares, *Candida albicans*. A incidência de infecção invasiva em hospitais por fungos aumentou 10 vezes nos últimos 10 anos: *Candida* spp. é atualmente o microrganismo mais comum isolado em UCI nos EUA. [59]

Estudos mostram o quão importante é este agente na etiologia das infecções hospitalares.

Um estudo efetuado pelo Nacional Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), nos Estados Unidos, demonstrou um aumento de 487% de candidemia entre 1980 e 1989, em que 76% foi por *C. Albicans*. [85]

Outro estudo Americano de 2003 examinou a mortalidade atribuível a infecções nosocomiais causadas por *Candida*, emparelhando pacientes controlo com pacientes com a doença, através das suas características (não havendo diferenças significativas entre eles) obtendo que nos casos a mortalidade foi de 61% em comparação com 12%, nos controlos. [87]

Outro estudo contabilizou o número de episódios de candidemia, tendo

identificado 182 episódios, verificando um aumento de incidência durante o período de estudo: 1,25/10.000 pacientes-dias/ano em 1999 e 3,06/10.000 pacientes-dias/ano, em 2003. Mostraram que 74 dos 182 episódios foram causados por *C.albicans*, e que houve um aumento de candidemia causado por espécies que não *C.albicans*, correlacionando esse fato com o aumento de compostos azólicos para profilaxia ou tratamento empírico. [88]

Candida spp. é referida como a quarta causa mais comum de sepsis, [65,79] sendo associada uma mortalidade de 29%, sendo um valor superior à mortalidade de 17% associada a agentes patogênicos que não fungos. [65]

Candida albicans é responsável por 90% das infecções associadas a *Candida spp.* e a 40-50% dos casos de funguemia. A adesão aos epitélios ou a polímeros de plástico, a produção de fosfolipases e proteinases, e a formação de hifas são os fatores de virulência associados. [59,65]

São causadores frequentes de infecções endógenas, dado que *Candida albicans* é um microrganismo comensal frequente da orofaringe, da vagina e intestino. [59]

O sobrecrecimento em mucosas resulta em destruição da flora bacteriana normal, geralmente após terapia com antibióticos, na presença de diabetes e em casos de pele persistentemente húmida. Outros fatores de risco incluem a gravidez, a idade precoce e avançada, o uso de esteroides, neutropenia, transplantes de órgãos, e deficiência de ferro. O uso de sonda vesical pode ser seguida de colonização que pode levar a infecção. [59]

Os fatores de risco para este tipo de infecção em UCI incluem queimaduras, nutrição parenteral, transplante de órgão, [59] doenças concomitantes, procedimentos invasivos ou dispositivos como cateteres, transferência inter-hospitalar do paciente e antibioterapia prolongada, principalmente o uso de vancomicina. [59,65]

O espectro da doença inclui infecção das membranas mucosas que podem progredir para infecções locais. Áreas de pele húmida, assaduras, paroníquia, onicomicose, e também otite externa. O desenvolvimento de candidíase

invasiva normalmente requer fatores de risco, e propagação hematogénea é incomum se não houver acesso IV. [59] Virtualmente, *Candida albicans* pode infectar qualquer órgão. Candidíase disseminada pode dar origem a meningite ou encefalite. Pode também dar origem a miocardite. Pneumonia por *Candida albicans* é associada como derivada de candidíase disseminada, sendo que pneumonia primária por *Candida* é rara. [65]

Infeções sistêmicas por *Candida* são frequentemente associadas a evidência clínica de síndrome de choque séptico com mortalidade elevada. [65]

Laboratorialmente encontram-se leveduras redondas ou ovais; micélios e pseudomicélios são frequentemente vistos em doença superficial e doença invasiva. *Candida* pode ser um contaminante de culturas de sangue, mas a diferenciação de uma verdadeira infecção é impossível prospectivamente, portanto, o tratamento geralmente é obrigatório. [59]

Assim, qualquer paciente que apresente uma cultura de sangue positiva deve ser tratado. [65]

O tratamento atempado da infecção por *Candida* tem-se mostrado mais eficaz, com um impacto positivo na mortalidade. [65]

É se salientar que a descontinuação prematura da terapia antifúngica pode dar origem a infecção recorrente. [65]

Vários fármacos estão disponíveis para o tratamento de infecções por *Candida*, por exemplo fluconazol, anfotericina B ou caspofungina. [85]

Dado o aumento da resistência aos compostos azólicos em várias espécies de *Candida*, anfotericina B é a terapia mais aconselhada. [79] Praticamente todas as estirpes são sensíveis à anfotericina B, sendo considerada o fármaco de eleição em doença invasiva. [59]

A maioria das espécies não-*albicans* são menos susceptíveis aos azóis. Os azóis são cada vez mais usados como primeira escolha para infecções por *C.albicans* moderadamente graves (por exemplo, o fluconazol). [59]

Resultado das infecções fúngicas invasivas é mais favorável se for administrada terapia pelo menos 3 semanas numa dose elevada, contudo, num paciente cuja imunidade não esteja comprometida, 10-14 dias é provavelmente suficiente. Infecções de cateter intravenoso requerem remoção do cateter. A substituição do cateter uretral pode resolver colonização urinária por *C.albicans*. [59]

VII. Microbiologia por tipo de infecção

7.1. Infecção do trato urinário

Fazendo a distinção em relação ao tipo de infecção, abordando em primeiro lugar as infecções do trato urinário, estas são causadas normalmente por agentes patogénicos Gram-negativos, ^[89] sendo em grande parte *Escherichia coli* (aproximadamente 80%), permanecendo o organismo mais detetado em UTI. ^[60] Coliformes como *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., e *Enterobacter* spp. são isoladas menos vezes, mas existe uma maior probabilidade de serem resistentes aos antibióticos. ^[90]

Infeções hospitalares, principalmente associadas a cateter ou em pacientes em antibioterapia, estão associadas a uma maior gama de organismos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, fungos e *Enterococcus* spp. ^[60] Outros organismos detetados incluem *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. e *P. Aeruginosa*, *Enterococci* e *Enterobacter* spp. ^[89]

Na última década houve um aumento de cerca de 32% nas infecções fúngicas no trato urinário, sendo o género *Candida* o mais usual. ^[1]

7.2. Pneumonia

O momento inicial da pneumonia foi considerado uma ajuda para identificar quais os organismos causadores. Quando a pneumonia é de início rápido (até 4-5 dias após hospitalização) é mais provável que tenha sido causada por microrganismos potencialmente sensíveis aos antibióticos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. Coli*, bacilos Gram-negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* spp. e *Serratia* spp.), ou MSSA. ^[65,89]

Pneumonia de início tardio (5 dias ou mais após hospitalização) é mais provável ter sido causada por bactérias resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter*, espécies de *Enterobacter* resistentes e

MRSA. [65,89]

Ao todo, os microrganismos mais isolados são *Pseudomonas*, MRSA, e *Acinetobacter*, ou seja, a maioria das pneumonias possuem um início tardio. [89]

Estudos mostram também que pneumonia em pacientes em coma, diabetes e falha renal o agente causal mais provável é *S. Aureus*. Quando causada por *Pseudomonas* é mais provável em pacientes em estadia prolongada em UCI, que tenham sido submetidos a antibioterapia, corticosteroides ou doença pulmonar.

Em VAP, *S.aureus* é o organismo mais comum, [1,89] seguido de *P.aeruginosa*, outros *Staphylococcus spp.* e *Enterobacter spp.* A frequência de MRSA em VAP tem vindo a aumentar. [89]

Bactérias são o principal agente causal mas fungos e agentes virais estão a emergir. [89]

7.3. Infecções do sítio cirúrgico

Infecções do sítio cirúrgico são difíceis de monitorizar porque mais de 50% tornam-se aparentes após a saída do hospital [67,82] e readmissões podem não ser associadas à cirurgia, podendo ocorrer até 4 semanas após incisão profunda, e até 12 semanas após cirurgia de substituição de articulação. [69]

Apesar destes factos, os organismos que se encontram mais frequentemente nas infecções do local cirúrgico são: *Staphylococcus aureus* (20%), *Escherichia Coli* (14%) e *Enterococcus* (12%). [15]

7.4. Sepsis

Os microrganismos isolados mais frequentemente em doentes com sepsis são os *Staphylococcus* coagulase-negativos [1,89] e *Staphylococcus aureus*. [69]

Estirpes de MSSA são responsáveis pela maior parte dos casos de bacterémia adquiridos em meio hospitalar, mas a incidência de MRSA

também é significativa. [69]

Outros organismos responsáveis por sepsis são *Enterococcus*, e bacilos Gram-negativos como *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. Aeruginosa*. [89]

Infeções fúngicas também foram associadas a esta patologia, sendo o género *Cândida* o mais usual. [89]

Infeções por VRE têm aumentado drasticamente ao longo dos anos. [89]

VIII. Tratamento/prevenção por tipo de infecção

8.1. Infecção do trato urinário

A maioria das UTI são causadas pela presença de cateter e são assintomáticas. A maioria é resolvida por si só após remoção do cateter. [89]

O tratamento farmacológico das UTI assintomáticas causadas pela presença de cateter foi considerado como não trazendo benefício, sendo recomendado que não haja tratamento farmacológico. [89]

Se sintomas aparecerem dever-se-á proceder à obtenção de culturas de sangue e urina antes de tratamento empírico ser iniciado. Em pacientes cateterizados por longos períodos de tempo é recomendado substituir o cateter antes de recolher a amostra de urina pois o conteúdo microbiológico pode ser diferente. [89]

A antibioterapia que costuma ser utilizada inclui quinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta geração, penicilina, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoina, meropenemo, gentamicina e fosfomicina, devendo ser adaptada após resultados da microbiologia. [89]

8.2. Pneumonia

O uso de dispositivos de ventilação mecânica deve ser adotado só quando necessário, uma vez que reduz drasticamente a incidência de pneumonia nosocomial. [65]

Aquando a suspeita de pneumonia devem ser efetuados exames para obter amostras do conteúdo microbiológico do trato respiratório inferior. Podem ser efetuados desde culturas de expetorado (menos representativas), até técnicas de broncoscopia mais invasivas, através de aspiração das

secreções.^[65]

A seleção da antibioterapia é baseada no momento inicial da pneumonia que indica quais os agentes patogênicos mais prováveis. A antibioterapia deveria ser só iniciada após os resultados microbiológicos serem conhecidos, o que não é viável. Assim, o tratamento empírico para PAH com início rápido pode ser através de levofloxacina, moxifloxacina ou ciprofloxacina, ou ampicilina em associação com sulbactam, ou ceftriaxona, ou carbapenemos.^[65]

Quando se está na presença de pneumonia de início tardio, e como os microrganismos intervenientes são distintos, nomeadamente resistentes à antibioterapia, esta deve ser baseada em cefalosporinas anti-pseudomonas (como ceftazidima e cefepima), ou carbapenemos anti-pseudomonas (imipenemo, meropenemo e doripenemo), ou antibióticos beta-lactâmicos e um inibidor de beta-lactamases (como piperacilina-tazobactam), em associação com fluoroquinolona anti-pseudomonas (ciprofloxacina ou levofloxacina) ou um aminoglicosídeo (gentamicina, tobramicina ou ampicacina), associando ainda vancomicina ou linezolida.^[65]

Após a escolha das moléculas utilizadas bem como do início da antibioterapia deve ser feita uma avaliação cuidada da resposta do paciente ao tratamento. A ausência de melhoria bem como um deteriorar do estado de saúde do paciente após 72 horas requer reavaliação. Uma ausência de melhoria pode ser devido a uma causa não bacteriana, ou mesmo uma infeção extrapulmonar. No caso de evolução favorável então é indispensável uma adaptação da antibioterapia que foi iniciada empiricamente, após os resultados da microbiologia serem conhecidos. Também pode ser necessário descontinuar a antibioterapia se os resultados da microbiologia forem negativos, de amostras recolhidas antes da antibioterapia ser instituída.^[65]

Há evidências de que a eficácia entre a antibioterapia é semelhante se for administrado o(s) antibiótico(s) por 8 e 15 dias. Contudo, evidências sugerem também que a antibioterapia deve ser prolongada no caso de haver a presença de *P. aeruginosa*.^[65]

8.3. Infecções do local cirúrgico

A preparação da pele, a adesão a técnicas estéreis por parte dos cirurgiões e assistentes, bem como a duração da cirurgia e o movimento na sala onde a cirurgia é executada contribuem mais marcadamente do que os fatores de risco associados ao paciente. [63]

A preparação do paciente no pré-operatório é extremamente importante, bem como a preparação meticulosa dos profissionais de saúde, antibioterapia profilática, limpeza e desinfecção do ambiente circundante, limpeza e desinfecção de toda a instrumentação cirúrgica, técnicas cirúrgicas assépticas, cuidados da ferida adequados após a cirurgia e vigilância adequada posterior. A manutenção da temperatura corporal e controlo da glicemia é também recomendada. [89]

Quanto à antibioterapia profilática, reduz significativamente o risco de infeção, sendo que, apesar de conhecidas as vantagens desta, a antibioterapia é inadequada em 25-50% dos pacientes. Deve ser administrado para que, aquando a incisão, o valor da sua concentração sérica seja ótima, e mantida durante algumas horas após a incisão ser fechada.. Um efeito adverso importante e grave da profilaxia antibiótica é o aumento de infeções por *C.difficile*, sendo que essa consequência deve ser tomada em conta. [89]

8.4. Sepsis

Infecções da corrente sanguínea podem desenvolver-se através de outros locais do corpo, contudo, aproximadamente metade são causadas por dispositivos intravasculares, principalmente cateteres venosos centrais. [89]

O tratamento antibiótico empírico é instituído, sendo que, quando incorreto é associado a uma maior taxa de mortalidade. Atraso no tratamento antibiótico está associado a maior falha terapêutica. É difícil providenciar *guidelines* específicas para tratamento desta condição uma vez que muitas variáveis tem de ser tidas em consideração. A antibioterapia deve ser

administrada via intravenosa até uma hora depois de ser reconhecida a sepsis. Quanto à duração, em sepsis severa, a antibioterapia deve ser administrada de 7 a 10 dias. Todos os focos de infecção devem ser drenados e/ou removidos, uma vez que são normalmente a causa da falha do tratamento. Abscessos devem ser drenados, tecido morto deve ser removido, bem como material estranho infetado. [65]

A escolha antibiótica deve ser reavaliada após resultados microbiológicos e se não houver melhorias do doente. É importante considerar terapia combinada se houver suspeita de infecção por *Pseudomonas* ou em pacientes neutropênicos. [65]

IX. Implicações

O uso de antimicrobianos mais efetivos e seguros tem como objetivo uma melhoria efetiva do estado de saúde do paciente, com o custo mínimo em relação à sua efetividade. É necessário entender e lidar com as infecções nosocomiais como um problema de saúde com impacto grave, com consequências significativas em diferentes frentes, mencionadas de seguida.

9.1. Para o paciente

As infecções hospitalares diminuem a capacidade funcional do paciente aquando internado, para além de que o paciente é sujeito a grande tensão psicológica que podem trazer problemas incapacitantes a longo prazo. Para além de que, aumentando a estadia no hospital acarreta também mais custos para o paciente ou para os familiares. ^[11] Outra consequência do uso de antimicrobianos é a exerceção de pressão seletiva na flora bacteriana do paciente, dando origem a problemas gastrointestinais mais ou menos graves.

[5]

9.2. Para a comunidade

Pode haver transmissão de microrganismos causadores de infecções hospitalares à comunidade. Pode ser através dos pacientes após a obtenção de alta, através dos profissionais de saúde ou dos visitantes, o que pode provocar epidemias graves na comunidade. ^[11]

9.3. Meios físicos

Dado que a via de transmissão primária dentro de um hospital parece ser de doente para doente, através das mãos dos profissionais de saúde, é importante ter meios físicos e humanos especializados dentro e fora das unidades para proceder ao controlo e vigilância, de forma a poderem

cumprir-se os procedimentos em vigor e avaliar-se a qualidade dos cuidados de saúde prestados. [1]

Uma vez que os custos humanos que advêm das infeções nosocomiais são bastante elevados, surge a necessidade de estabelecer programas de prevenção, avaliar a sua eficácia e assegurar que estes são cumpridos com rigor. [1]

É, assim, necessário que os profissionais de saúde se mantenham atualizados em relação à flora e respetivo padrão de resistências na unidade hospitalar onde exercem a sua atividade profissional, uma vez que esta é diferente de unidade para unidade e altera-se ao longo do tempo, pois a aquisição de resistências é um processo dinâmico. [1]

9.4. Custos económicos

Apesar de ser difícil avaliar o impacto económico, se se tiver em conta vários fatores como o aumento do número de dias de internamento, o consumo de antibióticos, bem como a reintegração do doente na sua vida habitual, é possível obter informação acerca desse impacto. [11,15]

Alguns autores estimam um aumento, por ano, de 2.3 milhões dias de hospitalização correspondentes a \$8100 milhões em custos hospitalares [2] , correspondendo a aproximadamente 6198 milhões de euros. Como consequência, este tipo de infeção leva a um período de internamento mais prolongado e a um aumento de custos, tendo sido feito uma estimativa entre 2 a 24 dias de internamento extra e custos na ordem das £250 e £3.000 por doente [1], o equivalente a aproximadamente 312,5€ e 3750€, correspondendo a um gasto extra significativo.

9.5. Resistências

Há referências de que aproximadamente metade dos doentes internados em hospitais recebem antibióticos, sendo que, em UCI isso acontece quase na sua totalidade. [1]Este uso acrescido faz com que os organismos susceptíveis

tenham sobrevivência improvável, enquanto que os organismos resistentes possuem maior probabilidade de sobreviver e proliferar seletivamente. [11,91] Assim há um aumento do *pool* microbiológico resistente no foro hospitalar, [1,11] podendo tornar-se endêmicas no hospital. [11]

Em ambiente hospitalar o uso de técnicas invasivas é rotineiro, existe uma enorme densidade de pacientes, para além de que é uma população com elevada susceptibilidade para contrair doenças infecciosas, geralmente por já serem portadoras de doenças graves, dão origem a um enorme risco de contrair infeções por microrganismos multirresistentes. [13]

De um modo infausto, esta situação parece não ser reversível uma vez que é o reflexo do avanço da medicina, como por exemplo nos procedimentos cirúrgicos, terapias intensivas, cuidados de saúde a idosos e a pacientes crónicos, como doentes com SIDA, diabetes, doenças de foro reumático, transplantes, etc, que trouxeram um aumento de esperança média de vida mas também do aumento do tempo de internamento e dando origem a um aumento de probabilidade de adquirir uma infeção hospitalar, que motiva à dispensa de agentes antimicrobianos. [5]

Como já foi referido anteriormente, o uso generalizado de antimicrobianos para a profilaxia, incluindo a aplicação tópica, é o maior fator precipitante de aparecimento de resistências. [11]

Em acréscimo, dificuldades e entraves na implementação de medidas de controlo de infeção hospitalares têm também sido apontados como outro fator responsável pela emergência de agentes cada vez mais resistentes. [13]

O uso de sub-dosagens de antibiótico também irá dar origem a resistências através do fato de que, irá dar origem a um ambiente de seleção para as bactérias, o que foi demonstrado em UCI e mesmo na comunidade. [91]

Por outro lado, o uso de antibióticos de largo espectro condiciona também o aparecimento de multirresistências microbianas. [92]

Como foi elucidada anteriormente, a teoria de Charles Darwin explica como os organismos se adaptam em virtude das condições em que são expostos.

Os microrganismos não são exceção, e através desta teoria pode-se enumerar os seguintes princípios que estão na origem de resistências:

I. O aumento da duração da exposição a antimicrobianos aumenta a chance de colonização por bactérias resistentes. [5]

II- A resistência a um fármaco surge sempre após algum tempo de utilização; [1]

III- Mudanças no uso de antimicrobianos levam a mudanças nos padrões de Resistência; [5]

IV- Uma vez surgida a resistência é provável que esta diminua progressivamente, porém muitas vezes é irreversível.

Assim, mesmo que o antibiótico seja retirado, o material genético que codifica para a resistência, mantém-se; [1]

V- O desenvolvimento da resistência é progressivo, evoluindo de níveis baixos, passando por intermédios até atingir níveis altos (excetuando transferência direta de informação genética, que confere imediatamente um nível de resistência alto); [1]

VI- Microrganismos que são resistentes a um fármaco têm grande probabilidade de se tornarem resistentes a outros (chamada multirresistência); [1]

VII- O uso de antimicrobianos por uma pessoa influencia direta e indiretamente outras pessoas, contribuindo assim para o carácter global desta problemática e daí a designação dos antibióticos como fármacos da sociedade (*societal drugs*). [1]

Em relação a resistências microbianas em meio hospitalar pode especificar-se, também, que:

I- A resistência antimicrobiana é mais comum em bactérias nosocomiais que comunitárias porque é nos hospitais onde se concentra o maior uso de antibióticos;

II- Durante surtos de infeções nosocomiais pacientes infetados com estirpes resistentes é mais provável de terem sido sujeitos a antibioterapia;

III- Dentro do mesmo hospital, áreas com maior densidade de uso de antimicrobianos também possuem maior incidência de resistências. [5]

Apesar da infecção por um agente multirresistente, na sua maioria, não apresentar uma evolução sintomática diferente da infecção causada por um agente mais susceptível, as opções de tratamento são bastante mais limitadas. [2]

Outro ponto importante é que a estratégia ideal de reduzir o espectro do antibiótico após o isolamento e a identificação do agente dá origem a um certo receio na equipa, que tende a não modificar o tratamento frente à melhoria apresentada pelo paciente, dando assim origem a emergência das resistências. [13]

A dificuldade em cumprir todos os protocolos e medidas de controlo de infecção dão a origem a disseminação das bactérias. Quando estas bactérias surgem de um modo policlonal, ou seja, bactérias de estirpes geneticamente diferentes mas resistentes ao mesmo antibiótico, em diversas unidades, é possível que se esteja na presença de um uso excessivo de antibióticos, no hospital ou mesmo na comunidade, originando pressão seletiva sobre estas. Quando existe disseminação de um único clone de bateria resistente, é mais provável de que exista falta de controlo de infecção hospitalar. Estes dois processos podem ocorrer ao mesmo tempo, o que torna ainda mais difícil definir estratégias de forma a controlar efetivamente a infecção nosocomial. [5]

X. Medidas a tomar – medidas gerais

Dada a gravidade das consequências que podem advir das várias infeções hospitalares é deveras importante que medidas sejam impostas e seguidas no seu todo.

A incorporação de medidas administrativas é o primeiro passo, sendo muito importante e podendo contribuir de um modo significativo, através da incorporação de programas de controlo de infeção, orientando, apoiando e monitorizando a boa adesão às práticas de controlo de infeção. A presença de recursos humanos adequados para que haja manutenção de programas de controlo de infeção são também essenciais. [25]

A eficácia da vigilância e controle de infeção na prevenção de infeções hospitalares em hospitais deve ser controlada. Esta eficácia foi avaliada pelo CDC nos Estados Unidos da América através de um estudo denominado Projeto SENIC, entre 1970 e 1976. Os hospitais que contavam com um médico ou microbiologista treinado em controlo de infeção, e pelo menos uma enfermeira com conhecimentos em controlo de infeção por cada 250 camas, foram associados a uma taxa 32% menor das quatro infeções abordadas (infeções da corrente sanguínea, pneumonia associada à ventilação mecânica, infeções relacionadas ao cateter urinário e infeções de sítio cirúrgico). A publicação deste estudo foi um marco importante, alertando para a importância das comissões de controlo de infeção. Desde então, as responsabilidades das comissões de controlo de infeção aumentaram consideravelmente. Houve um aumento de complexidade do sistema de saúde, do número de pacientes, do número de procedimentos médicos e dos dispositivos utilizados. [25]

Outro suporte essencial é a existência de um laboratório de microbiologia clínica. Contribuindo para a prevenção da transmissão de doenças infecciosas, através da deteção e da comunicação de organismos epidemiologicamente importantes, identificando padrões de resistência e auxiliar na avaliação da eficácia das precauções recomendadas para limitar a transmissão durante surtos. [25]

É também testada a susceptibilidade dos microrganismos a antimicrobianos, para a detecção de padrões de resistência, promovendo o uso correto dos antimicrobianos, bem como na elaboração de padrões de transmissão e efetividade de intervenções de controlo na instituição. [25]

No controlo das infeções nosocomiais deve ser dado um ênfase especial ao diagnóstico, tratamento otimizado e medidas de prevenção das infeções por bactérias multirresistentes.

10.1. Prevenção

Calcula-se que 20 a 30% das infeções nosocomiais seriam preveníveis com programas de prevenção e controlo. [1] Diante deste conhecimento, a prevenção é, sem dúvida, a atitude mais sensata, sendo necessária a implementação de estratégias de profilaxia, algumas delas muito simples, mas que fazem toda a diferença, como a lavagem das mãos e têm como grande objetivo evitar a disseminação de microrganismos. [13]

As medidas de prevenção podem dividir-se em 2 grandes grupos: prevenção de âmbito geral (lavagem das mãos, isolamento das fontes de infeção, correta utilização da antibioterapia) e prevenção específica para cada um dos 4 tipos de infeção referidos [1] (infeções dos tratos urinário e respiratório, bacterémia, infeção da ferida cirúrgica), não abordadas especificamente no âmbito desta monografia.

A higiene das mãos é citada como a prática mais importante no que visa a redução da transmissão de agentes infecciosos em instituições prestadoras de cuidados de saúde. [25]

A higiene das mãos inclui a lavagem das mãos com sabão simples ou sabão contendo antisséptico, e água, bem como o uso de produtos à base de álcool, que não requerem o uso de água, sendo estes últimos prediletos aquando a não existência de sujidade visível nas mãos, devido à sua atividade microbicida superior, bem como conveniência. [25]

Outros pontos a salientar na higiene das mãos foca-se no tamanho e no tipo de unhas, bem como a presença joalheria, em particular anéis, dificulta a higienização das mãos e aumenta a contaminação. [25]

Outro pilar importante na prevenção de doenças é o uso de equipamento de proteção individual (EPI) por parte dos profissionais de saúde. Uma variedade de barreiras e respiradores usados sozinhos ou em combinação para a proteção das membranas mucosas, vias respiratórias, pele e roupa, do contato com os agentes infecciosos, seja do paciente como do profissional de saúde. Dispositivos de recolha devem ser colocados em local apropriado para facilitar a remoção e eliminação de materiais contaminados. [25]

Outra medida de extrema importância na prevenção foca-se no posicionamento do paciente na instituição de saúde, seja esse em quartos com uma cama (simples), duplos, ou com capacidade para mais pacientes. O quarto simples é preferido quando há preocupação sobre a transmissão de um agente infeccioso. Contudo, na ausência de doença em que obviamente é necessário precauções especiais devido à sua transmissão, o risco de transmissão nem sempre é considerado aquando a escolha para colocar os doentes nos quartos. Quando há um número reduzido de quartos simples, há que dar prioridade aos pacientes cuja situação facilita a transmissão de material infeccioso para outros pacientes, como drenos, algaliados, entre outros, bem como aqueles pacientes que possuem um risco acrescido de contrair doença infecciosa, como os doentes imunocomprometidos, com feridas abertas, catéteres, tempo de internamento alargado, entre outros. Agrupar os pacientes que estão colonizados ou infetados com o mesmo organismo, confinando a sua área de tratamento e prevenindo o contato com outros pacientes é outra abordagem para diminuir a transmissão do agente infeccioso. É um método que trás benefícios no caso de ocorrência de surtos por organismos multirresistentes. [25]

Outra medida extremamente importante é a limpeza e desinfeção de áreas críticas e não críticas, como por exemplo áreas que de acesso frequente, principalmente ao pé do paciente em que a probabilidade é maior de estarem contaminadas. A frequência bem como a intensidade da limpeza pode ter de ser ajustada consoante a higiene do doente, bem como o grau de

contaminação ambiental esperada. [25]

Durante um surto provado ou suspeitado, onde existe um reservatório suspeito, as rotinas de limpeza devem ser revistas e pode ser até necessário aceder a pessoal especializado na área. Limpeza para remover o material orgânico sempre ser efetuada antes da desinfeção e esterilização de instrumentos ou dispositivos porque o material residual reduz a eficácia da desinfeção e processos de esterilização. [25]

Outro aspeto de extrema importância a ter em conta é que os visitantes são portadores de microrganismos infecciosos, como vírus influenza ou outros vírus respiratórios, devendo haver o uso de barreiras para diminuir a contaminação, desde roupa de proteção, luvas e mascarar. [25]

Outro ponto importante foca-se na adesão às orientações recomendadas por parte dos profissionais de saúde. A adesão às normas recomendadas decresce a transmissão de agentes infecciosos em unidades de saúde. Contudo, estudos mostram que a adesão às práticas recomendadas não é a ideal, variando entre 43 a 89%. A educação é a mais importante intervenção para que haja um aumento da adesão. [25]

As estratégias de prevenção devem ser integradas numa abordagem multidisciplinar, com adequação das infraestruturas, ações de formação e sensibilização periódicas a todos os profissionais de saúde e promoção de políticas locais de controlo de antibióticos. [1]

As estratégias de prevenção estão em constante evolução, de forma a permitir uma adequação do pessoal e das técnicas ao conhecimento teórico, com o grande objetivo de reduzir as consequências resultantes. [1]

10.2. Antibioterapia racional

Uma grande maioria das prescrições antibióticas é realizada de um modo empírico, ou seja, a antibioterapia é iniciada sem se conhecer o microrganismo infeccioso, sem se conhecer o foco infeccioso e por vezes mesmo sem se ter a certeza da existência de uma infeção. [92] Este tipo de antibioterapia representa mais de 70% dos tratamentos antibióticos em

UCis. [93]

Evidências científicas mostram que a antibioterapia empírica inadequada influencia em grande escala o aparecimento de MDRO. [93]

Muitas vezes influencia numa mortalidade e mortalidade aumentada, sendo muitas vezes o único fator em que se pode incidir para melhorar a evolução do doente. [93]

As terapêuticas empíricas escolhidas são normalmente de largo espectro, alterando a flora bacteriana normal do hospedeiro, e aumentando a probabilidade de ser colonizado por microrganismos hospitalares. [92]

Deste modo, dá origem a que muitos dos doentes que receberam terapêutica antimicrobiana nunca vão apresentar critérios de infeção documentada ou até provável, para além de que entre 25 a 50% das antibioterapias empíricas mostram-se posteriormente incorretas. [92]

É assim importante recolher amostras para exames microbiológicos antes da antibioterapia empírica ser instituída, uma vez que a taxa de crescimento microbiano é baixa em doentes sob antibioterapia e torna-se impossível fazer um reajuste da primeira escolha antibiótica, caso necessária, reajuste este efetuado com o intuito de diminuir o espectro antibiótico de largo espectro, diminuindo a pressão seletiva efetuada sobre os agentes microbiológicos em questão. [92]

É de salientar que esta colheita microbiológica não deve atrasar significativamente o início da antibioterapia. [92]

A utilização de antibióticos em ambiente hospitalar tem de ter em conta vários fatores: [92]

I. A situação clínica dos doentes, condicionada por doença subjacente, ou mesmo pela imunodepressão que se pode desenvolver durante a sua estadia nas unidades, tornando mais emergente o início da antibioterapia;

II. Os isolamentos microbianos podem traduzir colonização e não infeção;

III. A grande prevalência de microrganismos multirresistentes em ambiente hospitalar torna complexa a escolha de uma terapêutica de primeira intenção de pequena toxicidade e/ou de espectro mais limitado;

IV. A toxicidade da maioria dos antimicrobianos não é desprezível, sobretudo quando administrados simultaneamente com outras terapêuticas com grande potencial de toxicidade;

Assim, na escolha de um antibiótico é importante ter em conta qual o ponto de partida da infecção, qual o contexto em que a infecção foi adquirida, quais as co-morbilidades do paciente, qual o agente potencialmente causador da infecção, quais as escolhas terapêuticas disponíveis para tratar essa infecção, bem como ter em conta particularidades do estado do paciente, bem como insuficiência renal e/ou hepática, gravidez, entre outras. [92]

Um estudo exemplifica o quão inadequado pode ser a antibioterapia empírica. Todos os pacientes do estudo receberam antibioterapia para tratamento de uma pneumonia. No grupo de pacientes em que a pneumonia foi causada por microrganismos multirresistentes, em 42 episódios estudados, o equivalente a 56% dos episódios, o tratamento empírico foi inadequado. Já quando a pneumonia foi causada por microrganismos sensíveis, apenas 4 episódios tiveram tratamento inadequado, o equivalente a 25%. [13]

Deste estudo, para além de concluir que a grande maioria das pneumonias foram causadas por microrganismos multirresistentes, pode-se constatar que existe uma inadequidade mais notória da antibioterapia quando se está a lidar com organismos resistentes.

10.3. Antibióticos de reserva

É importante haver consenso sobre a padronização e utilização dos antibióticos, sendo importante uma divulgação exaustiva de protocolos bem como definir quais antibióticos que serão controlados, para situações de reserva, bem como quais os critérios para a dispensa destes. [5]

Um estudo observou as variações na utilização de antibióticos em ambiente Hospitalar, mostrando para o mesmo antibiótico diferentes concentrações

usadas, via de administração, justificativas de uso.

Esta prática dificulta muito o acompanhamento do uso de antibióticos no ambiente hospitalar, com a consequência de aparecimento de resistências microbiana bem como riscos para o doente. [5]

Assim, a racionalização dos antibióticos permite melhorar a qualidade da prescrição destes, originando menos efeitos adversos e menor pressão seletiva sobre a flora bacteriana do paciente, e otimizando a relação custo/efetividade, diminuindo o custo total. A restrição de antibióticos, a aprovação prévia, o uso de protocolos clínicos, a avaliação pós-prescrição, a rotatividade de antibióticos e a educação contínua são medidas que tentam ir de acordo com os objetivos acima. [5]

XI. Papéis de importância

11.1. Comissão de controlo de infeção hospitalar (CCIH)

Devido ao grande aumento de resistências microbianas têm sido desenvolvidas estratégias a nível mundial, com o intuito de diminuir o seu impacto. [15]

O papel das CCIH é extremamente importante, tendo intensificado a vigilância epidemiológica com o objetivo de controlar estes microrganismos, revelando-se um meio eficaz na prevenção deste problema. [15]

Uma CCIH é definida como uma “Equipa multidisciplinar de profissionais das unidades de saúde, apoiada pelos Órgãos de Gestão e que tem por missão, planear, implementar e monitorizar um plano operacional de prevenção e controlo da infeção, de acordo com as diretivas Ministeriais, nacionais e regionais e as características e especificidades das unidades de saúde”. [35]

Através do despacho da DGS, publicado no Diário da Republica nº 246, a 23 de Outubro de 1996, foi decretado que nos estabelecimentos de saúde, tanto públicos como privados, integrados na prestação de cuidados de saúde do SNS, deve ser criada uma CCIH, sendo que esta comissão deve ser constituída pelos membros necessários ao cumprimento de suas funções, de acordo com o tipo e necessidades de cada estabelecimento de saúde. [94]

Assim, os profissionais que deverão integrar a CCIH, sempre que existam no Hospital, são: microbiologista, clínico da área cirúrgica, clínico da área médica, epidemiologista e um médico de saúde pública. A comissão deverá possuir também um enfermeiro a tempo inteiro e, se conveniente, um administrador Hospitalar.

Quanto ao Farmacêutico hospitalar, a legislação inclui este membro na CCIH como um membro consultivo. Contudo, devido ao reconhecimento das competências do Farmacêutico hospitalar, este é membro integrante da CCIH em muitos hospitais.

Atividades atualmente atribuídas às Comissões de Controlo de Infeção em resposta aos desafios emergentes incluem a prevenção, a vigilância e preparação para eventuais surtos, fiscalização da adesão às práticas de controlo de infeção, a prevenção da transmissão de MDRO, a avaliação de novos produtos médicos que podem estar associados a um risco acrescido de infeção, a comunicação de questões pertinentes ao município, bem como a participação em projetos de pesquisa. [25]

As funções das CCIH necessitam ser coordenadas por profissionais com experiência e conhecimentos reconhecidos da área dos antimicrobianos [5], e em todas as instituições de cuidados de saúde as CCIH devem aumentar esforços implementando e cumprindo programas de vigilância e controlo da infeção. [15]

Um estudo calculou o número de profissionais relacionados com o controlo de infeção hospitalar necessários em relação ao número de camas, concluindo que um ratio de 0.8-1 profissionais por 100 camas é um número adequado, no século XXI. [25]

A National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) conduziu uma pesquisa semelhante, em que concluiu que a média de profissionais por número de doentes foi de 1:115 camas. Outra pesquisa adiantou que a média é de 3:500 camas em Hospitais, 1:150-250 camas em instituições prestadoras de cuidados a longo prazo, e 1,56:250 em pequenos hospitais. [25]

Estes números só podem ser determinados pelas características da instituição, como seja a sua complexidade e do sistema de saúde associado, as ferramentas à disposição dos profissionais de saúde, da população paciente, bem como das necessidades da instituição e da comunidade onde esta está inserida. [25]

11.2. Papel do Farmacêutico

Terapêuticas medicamentosas inovadoras e mais complexas têm emergido, havendo a necessidade de profissionais especializados no medicamento, os Farmacêuticos.

Evidências dos resultados das intervenções Farmacêuticas mostram melhoria dos regimes terapêuticos, principalmente através da pós-avaliação da prescrição médica, refletindo-se da redução dos custos, o que reforça a importância de uma assistência Farmacêutica de qualidade. [5]

O Farmacêutico hospitalar tem como objetivo promover a saúde, prevenir e monitorizar efeitos adversos, intervir e contribuir na prescrição de medicamentos visando a obtenção de resultados clínicos otimizados, promovendo a qualidade de vida dos pacientes, e a racionalização dos custos inerentes. [5]

Na farmácia hospitalar é onde deve haver um primeiro controlo, em que um Farmacêutico deve avaliar a dose, posologia, via de administração, interações possíveis, bem como detetar possíveis erros humanos.

É também de salientar a importância deste controlo não atrasar a administração do regime antibiótico, fundamental no tratamento de pacientes críticos, ou em situações como leucopenia, meningite, sepsis, ou pacientes com UTI. Da mesma maneira não pode haver atraso na administração de antibioterapia profilática, sendo que devem ser administrados em momentos específicos para que cumpram o seu propósito.

[5]

O papel do Farmacêutico hospitalar na CCIH é fundamental, atuando de um modo sinérgico com outros profissionais de saúde na prevenção e vigilância das infeções nosocomiais, através da determinação de normas e procedimentos relacionados com o uso de antibióticos, anti-sépticos, desinfetantes, e com a esterilização. Não menos importante, salienta-se o papel do Farmacêutico na elaboração nas normas e recomendações de prevenção e controlo de infecção, de protocolos de utilização de antibióticos,

bem como, em assegurar que estes são cumpridos. Possui também um papel importante na prevenção do aparecimento de resistências, avaliando o risco e prevenindo o aparecimento destas.

O conhecimento aprofundado dos medicamentos, seja no seu mecanismo de ação, sinergias, farmacocinética, efeitos adversos, contra-indicações, terapêuticas alternativas, etc, bem como de antissépticos e desinfectantes em relação às suas propriedades, fazem do Farmacêutico hospitalar um membro de grande importância.

O Farmacêutico hospitalar também pode integrar outras comissões hospitalares, por exemplo a Comissão de Antimicrobianos, que tem como objetivo a seleção dos antimicrobianos a incluir no formulário hospitalar, a classificação dos antimicrobianos (reserva, livre ou uso condicionado), a informação sobre os medicamentos, a execução de protocolos de profilaxia e tratamento, bem como de programas de formação contínua sobre a infecção Hospitalar e antimicrobianos, bem como a avaliação do seguimento dos antimicrobianos recentes, os de custo elevado ou restringido.

XII. Discussão

As infecções nosocomiais mais comuns e com maiores taxas de ocorrência são as infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório, infecções da ferida cirúrgica e bacteremia, da mais para a menos prevalente. Estas infecções podem ser causadas por uma panóplia de microrganismos, sendo eles, bactérias, fungos e vírus. As bactérias são o agente causador mais comum de infecções hospitalares.

Dentro do grupo das bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* e *S.epidermidis*, *Streptococci* e *Clostridium difficile* são extremamente importantes. Contudo, estirpes de *S.aureus* adquiriram resistência à meticilina, tornando-se resistentes a muitos antibióticos e sendo agora mais difíceis de tratar, para além de que a sua alta prevalência deu origem ao aparecimento de estirpes resistentes à vancomicina, devido ao seu uso mais frequente no combate das estirpes de MRSA. Dentro do género *Streptococci* encontram-se os *Streptococcus pneumoniae* e *S.pyogenes*, bem como os *Enterococci*, em que, estes últimos, adquiriram resistência marcada à vancomicina.

Uma vez no grupo de bactérias Gram-negativas, no grupo dos coliformes, encontram-se os microrganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* e *Serratia spp.*, possuindo ESBL e KPC.

Estão também *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, sendo importante de salientar que *P.aeruginosa* e *A.baumannii*, são as espécies mais importantes, sendo organismos particularmente resistentes intrinsecamente a muitos antimicrobianos.

Quanto aos fungos, *C. albicans* é sem dúvida o microrganismo mais marcante, tendo havido um aumento notório de casos de infeção oportunista por este microrganismo.

Uma vez que as infecções nosocomiais são um problema de enorme impacto na saúde à escala global, acarretando consequências tão graves tanto para o doente, como para a comunidade onde este está inserido, como para os profissionais de saúde, é espectável que o local de ação esteja focado numa prevenção ativa por parte de todos os intervenientes. As consequências

podem ser económicas, traduzirem-se numa mortalidade e morbidade acrescida, bem como no acréscimo da propagação microbiológica, muitas vezes resistentes aos fármacos disponíveis. Todas estas consequências se encontram interligadas, uma vez que através da prevenção diminuir-se-ão os custos de antibioterapia não necessária, diminuir-se-ão as resistências antibióticas, ao longo do tempo, diminuindo também a mortalidade e a morbidade a estas associadas.

A prevenção foca-se então num uso racional dos antibióticos, seja em profilaxia, como em tratamento, adequando os tempos de tratamento e adaptando a antibioterapia empírica logo após a identificação do agente etiológico. É crucial a existência de uma CCIH, em constante formação e atualização, bem como o papel do Farmacêutico, cujo trabalho contribui para a otimização dos resultados terapêuticos, sendo que, dado o seu papel, este deveria ser um membro indispensável na CCIH. A lavagem das mãos com produtos próprios, o uso de equipamento de proteção pessoal para os visitantes e os profissionais de saúde, as estratégias de posicionamento dos doentes nos quartos disponíveis, bem como o cumprimento das normas em vigor por parte de todos os intervenientes são também pilares importantíssimos na prevenção destas infeções.

XIII. Conclusões

De um modo notório, as infecções nosocomiais destacam-se como uma causa importante para as taxas de mortalidade e morbidade que se observam nos hospitais, sendo as mais prevalentes as infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório, infecções da ferida cirúrgica e bacteremia. As resistências adquiridas pelos microrganismos causadores tornam estas infecções mais difíceis de combater, sendo a melhor opção investir esforços na profilaxia.

Por último, salienta-se o papel do Farmacêutico, bem como o papel da CCIH, como papéis extremamente importantes na problemática das infecções hospitalares.

XIV. Bibliografia

- [1] Rodrigues, D; “Caracterização Epidemiológica de *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) num Hospital Distrital do Grande Porto e sua Percepção pelos Profissionais de Saúde”; FMUP 2007;
- [2] Cavaleiro, P; “Prevenção da Infecção Nosocomial nas Unidades de Cuidados Intensivos”; Artigo de revisão bibliográfica – Centro hospitalar do Porto, 2009;
- [3] Morse, S; Factors in the Emergence of Infectious Diseases - Volume 1, nº 1 –Janeiro/Março 1995;
- [4] Webster, G; Influenza, R; An Emerging Disease - Emerging Infectious Diseases Volume 4, nº 3, Julho-Setembro 1998;
- [5] Freire, R; Sousa, F; Uso de antimicrobianos na terapia hospitalar no serviço de pediatria do Hospital Dom Orione no período de agosto a outubro de 2008 – Revista científica do ITPAC; Volume 2; Nº 3; Julho de 2009;
- [6] Brito, D; Queiroz, G; Gomes, C; Costa, L; Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapeutica em um hospital privado de Brasil; 17;2:23-29; 2007;
- [7] Conly,J; BL Johnston,B; Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox; The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology; Volume16 Nª 3 Maio-Junho 2005;
- [8] Tunger,O; Karakaya, C; Cetin,B; Dinc,G; Borand,H; Rational antibiotic use - Review Article - Journal of Infection in Developing Countries -3(2):88-93; 2009;
- [9] Carmo,V; Martins, L; Charles Darwin, Alfred Russel Wallace e a seleção natural: um estudo comparativo; Filosofia e História da Biologia; Volume 1, p. 335-350; 2006;
- [10] Paskovaty,A; Pflomm, J; Myke, N; Seo, S; A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century; International Journal of Antimicrobial Agents; 25(1):1-10; 2005;
- [11] WHO/CDS/CSR/EPH; Prevención de las infecciones nosocomiales, Guía Práctica 2ª edición; 2002;
- [12] Webb,G; D’Agata,E; Magal, P; Ruan, S; A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals; volume 102; nº 37; 13343–13348; PNAS, September, 2005;
- [13] Teixeira, P; Hertz, F; Cruz, D; Caraver, F; Hallal, R; Moreira, J; “Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade”; Jornal Brasileiro de Pneumologia; volume 30 nº6; São Paulo, Novembro/Dezembro 2004;
- [14] Scheidt, K; Rosa, L; Lima, E; Biosafety actions implemented by hospital infections control committees; Revista de Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro; 14(3):372-77; Julho/Setembro 2006;
- [15] Doutel, L; Infecção Nosocomial – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2003;
- [16] Ozlem Tunger; Yeliz Karakaya; C. Banu Cetin; Gonul Dinc; Hakan Borand; Rational antibiotic use - Review Article - Journal of Infection in Developing Countries; 3(2):88-93; 2009;
- [17] Smith, D; Dushoff, J; Perencevich, E; Harris, A; Levin, S; Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: Resistance is a regional problem; PNAS; vol. 101 nº 10, 3709–3714; March 2004 ;
- [18] Afonso, R; Elias, C; Brito, R; Costa, C; Fernandes, J;Martinho, V; Martins, N; Oliveira, M; Prata, P; Teixeira, S; Terrivel, R; Almeida, P; Impacto

da implementação do impresso de vigilância epidemiológica de prescrição de antibióticos no Hospital Fernando Fonseca - Serviços Farmacêuticos Hospital Fernando Fonseca – Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares; 2006;

[19] Russell, A.D; Antibiotic and biocide resistance in bacteria: Introduction - Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement; 92, 1S–3S; 2002;

[20] Livermore, D. ; Has the era of untreatable infections arrived? Journal of Antimicrobial Chemotherapy 64, Suppl. 1, i29–i36; 2009;

[21] Ministério da Saúde; Guia de Vigilância Epidemiológica - 7ª edição Secretaria de Vigilância em Saúde; Brasília, 2009;

[22] Waldman, E; Gotlieb, S; Glossário de epidemiologia; Informe Epidemiológico do SUS. 7: 5-27; 1992;

[23] <http://www.thefreedictionary.com/asepsis>; acessado a 14 de Março de 2013;

[24] Rabello, E; Bacterial colonization of the respiratory tract – Revista Pulmão RJ Supl 2:S9-S11; 2009;

[25] Siegel, J; MD; Rhinehart, E; Jackson, M; Chiarello, L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee – Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings; 2007;

[26] <http://www.cdc.gov/niosh/topics/radiation/RadBasics.html>, consultado em 15 julho 2012;

[27] Rao, S; Sterilization and Disinfection; Dept of Microbiology JJMMC, Davangere; Junho 2008;

[28] Sridhar Rao P.N. Gram’s staining; Dept of Microbiology JJMMC Davangere; 2008;

[29] Pseudomonas aeruginosa infection in people with cystic fibrosis - Suggestions for Prevention and Infection Control Cystic Fibrosis Trust - Cystic Fibrosis Trust - Novembro 2004;

[30] Bergamin, A; Amorim, L; Doenças com período de incubação variável em função da fenologia do hospedeiro - Fitopatologia Brasileira 27:561-565; 2002;

[31] <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=4590> consultado em 15 de Maio 2013;

[32] Villas Bôas, P; Ruiz, T; Occurrence of hospital infection among interned elderly in a university hospital – Revista Saúde Publica 38(3):372-8; 2004;

[33] Direcção-Geral da Saúde - Plano Operacional de Controlo de Infecção para os Cuidados de Saúde Primários; No: 20/DSQC/DSC; 2007;

[34] Direcção geral da Saúde: Programa nacional de prevenção e controlo da infecção associada aos cuidados de saúde: Manual de operacionalização – 2007;

[35] Direcção geral da Saúde: Programa nacional de Prevenção e Controlo da Infecção associada aos Cuidados de saúde – Manual de operacionalização - 2008;

[36] Instituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge, Prevenção de infeções Adquiridas no hospital - Um guia pratico; 2002;

[37]<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=554> consultado em 15 de Maio de 2013;

[38] Agencia nacional de vigilância sanitária - Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde; Edição Comemorativa para o IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Salvador, 30 de agosto a 3 de setembro de 2004;

- [39] Direção Geral da Saúde – Programa nacional de Prevenção e Controlo de Infecção associada aos Cuidados de Saúde (PNCI) - Lisboa, Março de 2007;
- [40] Prakash, S; Nosocomial infections: an overview; Maulana Azad Medical College, New Delhi;
- [41] Lopes, L; Santos, S; Florence Nightingale – Notes on the founder of Modern Nursing - Revista de Enfermagem Referência pp.181-189: III Série - n.º 2 - Dez. 2010;
- [42] Legido-Quigley, H; McKee, M; Nolte, E; Glinos, I - Assuring the quality of health care in the European Union - A case for action; World Health Organization - 2008;
- [43] Gallotti, R; Eventos adversos - o que são? – Revista da Associação Médica Brasileira, volume 50, nº2, São Paulo; Abril/Janeiro 2004
- [44] Duce, G; Fabry, J; Nicolle, L - Prevention of Hospital Acquired Infections- A Practical Guide. 2ª Edição. Organização Mundial de Saúde; 2002;
- [45] Recomendação do Conselho de 9 de Junho de 2009 sobre a segurança dos pacientes, incluindo a prevenção e o controlo de infeções associadas aos cuidados de saúde - Jornal Oficial da União Europeia (2009/C 151/01)
- [46] Pina, E; Ferreira, E; Marques, A; Matos, B; Infeções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente - Rev Port Saúde Pública. 2010; Vol Temat(10):27-39
- [47] Becerra, G; Plascencia, A; Luévanos, A; Dominguez, M; Hernández, I; Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias - ENF INF MICROBIOL 2009 29 (2): 70-76;
- [48] Russell, A; Antibiotic and biocide resistance in bacteria: Introduction - The Society for Applied Microbiology, Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement, 92, 1S-3S; 2002
- [49] Kummerer, K; Significance of antibiotics in the environment Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 5-7 DOI: 10.1093/jac/dkg293; Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg University Hospital, 12 June 2003, Germany;
- [50] Bockstael, K; Aerschoot, A; Antimicrobial resistance in bacteria; Cent. Eur. J. Med.; 141-155 DOI: 10.2478/s11536-008-0088-9; Laboratory for Medicinal Chemistry, Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium; 2009;
- [51] French, G; *Enterococci* and Vancomycin Resistance; Clinical Infectious Diseases - 27(Suppl 1):S75-83; Department of Microbiology, Division of Infection, United Medical and Dental Schools, Guy's and St. Thomas's Hospitals, London, United Kingdom; 1998;
- [52] Tenover, F; Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria - The American Journal of Medicine, Volume 119 (6A), S3-S10; 2006;
- [53] Serra, H; A História dos Antibióticos - Faculdade de Medicina da USP;
- [54] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html consultado a 10 de setembro 2012;
- [55] http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas.htm, consultado em 10 de Setembro de 2012;
- [56] Spellberg, B; Powers, J; Brass, E; Miller, L; Edwards, J; Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future; Clin Infect Dis 38:1279-86; 2004;
- [57] Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Manual de Microbiologia Clínica para o Controlo de Infecção em Serviços de Saúde - IX Congresso Brasileiro de Controlo de Infecção e Epidemiologia Hospitalar – 2004;

- [58] Saint,S; Kowalski, C;Kaufman, S; Hofer, T; Kauffman,C; Olmsted, R; Forman, J; Banaszak-Holl, J; Damschroder,L; Krein, S; Preventing Hospital-Acquired Urinary Tract Infection in the United States: A National Study - Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Veterans Affairs/ University of Michigan Patient Safety Enhancement Program, University of Michigan School of Public Health, & Saint Joseph Mercy Health Care System, Ann Arbor, Michigan; Clin Infect Dis. (2008) 46 (2): 243-250;
- [59] Wilks, D; Farrington, M; Rubenstein, D; The Infectious Diseases Manual - Blackwell Science – 2ª edição; 2003;
- [60] Consensus conference: Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients; Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; doi:10.1016/S0399-077X(03)00123-9; 2003;
- [61] Kieninger, A; Lipsett, P; Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment; Surg Clin N Am 89, 439–461 doi:10.1016/j.suc.2008.11.0010039-6109/08 ; 2009;
- [62] Nichols, R; Postoperative infections in the age of drug-resistant gram-positive bacteria. Am J Med, v.104, p. 11S-16S, 1998;
- [63] Harrop, J; Styliaras, J; Ooi, Y; Radcliff, K; Vaccaro, A; Wu, C; Contributing factors to surgical site infections; Department of Neurosurgery, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; Feb;20(2):94-101. doi: 10.5435/JAAOS-20-02-094; 2012;
- [64] Hugonnet, S; Sax, H; Eggimann, P; Chevrolet, J; Pittet, D; Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis; Emerg Infect Dis. January; 10(1): 76–81; 2004;
- [65] Cohen,J; Powderly,W; Opal, S; Infectious diseases – third edition, volume one; Mosby Elsevier; 2010;
- [66]<http://www.microbeworld.org/component/jlibrary/?view=article&id=7264> consultado em 8 de Agosto de 2013;
- [67] Rupp, M; Fey, P; Heilmann,C; Götz, F; Characterization of the Importance of *Staphylococcus epidermidis* Autolysin and Polysaccharide Intercellular Adhesin in the Pathogenesis of Intravascular Catheter-Associated Infection in a Rat Model- J Infect Dis. 183 (7): 1038-1042.doi: 10.1086/319279; 2001;
- [68] Gilbert, D; Moellering, R; Eliopoulos, G; The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 40ª edição; 2010;
- [69] Research Report Productivity Commission -Public and Private Hospitals – Commonwealth of Australia ; December 2009;
- [70] Cosgrove, S; Sakoulas, G; Perenvich, E; Schwaber, M; Karchmer, A; Carmeli, Y; Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis – Clinical Infectious Diseases 36:53–9; 2003;
- [71] <http://bioultra.com/microbial-diseases/streptococcus-pneumoniae-signs-symptoms-cure> consultada em 8 de Agosto de 2013;
- [72] <http://www.bioquell.com/technology/microbiology/enterococcus-faecium-faecalis/> consultado em 8 de Agosto de 2013;
- [73] <http://www.bioquell.com/technology/microbiology/clostridium-difficile/> consultado em 15 de Maio de 2013;
- [74] Silva, J; Recent changes in *Clostridium difficile* infection – Einstein 10(1):105-9; 2012;
- [75] Public Health Division: Public Health Protection and Prevention Branch Ministry of Health and Long-Term Care - Infectious Diseases Prevention and Control Unit Control of *Clostridium difficile* Infection (CDI) Outbreaks in Hospitals - Dezembro 2009;

- [76] Kyne et al. - Health Care Costs and Mortality Associated with Nosocomial Diarrhea Due to *Clostridium difficile* - CID 2002:34 (1 Fevereiro);
- [77] The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital - Canadian Medical Association or its licensors CMAJ 184(1)- Janeiro, 2012;
- [78] Soares, V; Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing (KPC) in a tertiary hospital; J. Bras. Patol. Med. Lab. vol 48 n° 4; 2012;
- [79] <http://www.pyroenergen.com/articles08/escherichia-coli-o157h7.htm> consultado em 15 de Maio de 2013;
- [80] <http://www.bioquellus.com/technology/microbiology/klebsiella/> consultado em 10 de Maio de 2013;
- [81] <http://www.corbisimages.com/stock-photo/rights-managed/42-29382691/proteus-vulgaris-bacteria-with-peritrichous-flagella-lm> consultado em 10 de Maio de 2013;
- [82] Thapa, B; Adhikari, P; Mahat, K; Chhetri, M; Joshi, L; Multidrug-resistant nosocomial *Citrobacter* in a Hospital in Kathmandu; Nepal Med Coll J; 11(3): 195-199, 2009;
- [83] <http://www.corbisimages.com/stock-photo/rights-managed/42-24897539/acetobacter-baumannii-bacteria-are-gramnegative>
- [84] Fishbain, J; Peleg, A; Treatment of *Acinetobacter* Infections- Clinical Infectious Diseases 51(1):79-84; 2010;
- [85] Sahni, V, Agarwal, S; Singh, N; Anuradha, S; Sikdar, S; Wadhwa, A; Kaur, R; Candidemia — An Under-recognized Nosocomial Infection in Indian Hospitals J Assoc Physicians India. Julho; 53:607-11; 2005;
- [86] <http://www.bioidea.net/resources/yeasts/> consultado em 8 de Agosto de 2013;
- [87] Gudlaugsson et al. - Attributable Mortality of Nosocomial Candidemia, Revisited - CID 2003:37 (1 Novembro); 2003;
- [88] Bassetti, M; Righi, E; Costa, A; Fasce, R; Molinari, M; Rosso, R; Pallavicini, F; Viscoli, C; Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care; BMC Infectious Diseases, 6:21 doi:10.1186/1471-2334-6-21; 2006;
- [89] Nosocomial Infections - CME Resource - Sacramento, California – 2007;
- [90] Productivity Commission – Australia Government - Research Report - Public and Private Hospitals - December 2009;
- [91] Davies, P; Does Increased Use of Antibiotics Result in Increased Antibiotic Resistance? - Tuberculosis Research and Resources Unit, Cardiothoracic Centre, Liverpool, United Kingdom - Clinical Infectious Diseases 2004;39:18-9; 2004;
- [92] Paiva, J; Antibioterapia empírica em cuidados intensivos; Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital de S. João, Porto, Portugal – 2000;
- [93] Gaite, F. et al, Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos - Rev Esp Quimioter;21(Núm. Ext. 1):9-13; 2008;
- [94] Direcção-Geral da Saúde: Circular Normativa No: 18/DSQC/DSC sobre Comissões de Controlo de Infecção - Outubro 2007;

Anexo 1: Listagem de antibióticos, qual o seu espectro de ação e respectivo mecanismo.

Tabela 4 - Listagem de antibióticos, qual o seu espectro de ação e respectivo mecanismo;

Grupo	Representantes (exemplos)	Espectro	Mecanismo
Beta-lactâmicos	-Penicilinas (penicilina, ampicilina, oxacilina) -Cefalosporinas (cefazolina, cefoxitina, ceftriaxona, cefipima) -Carbapenemos (imipenemo, meropenemo, ertapenemo)	-Aeróbios e anaeróbios, Gram + e Gram -	Inibidores da síntese da parede celular
Glicopéptidos e Glicopolipéptidos	-Vancomicina -Teicoplanina	-Gram +	Inibidores da síntese da parede celular
Lipopéptidos	-Daptomicina -Polimixina B	-Gram + -Espécies Gram -	Inibidores da síntese da parede celular
Aminoglicosídeos	-Gentamicina -Tobramicina -Estreptomina -Canamicina	-Gram + aeróbios -Espécies Gram -	Inibidores da síntese proteica
Tetraciclina	-Tetraciclina -Doxiciclina	-Gram + aeróbios -Espécies Gram -	Inibidores da síntese proteica
Macrolídeos	-Eritromicina -Azitromicina	-Aeróbios e anaeróbios, Gram + e Gram -	Inibidores da síntese proteica
Streptograminas	-Pristinamicina -Dalfopristina -Quinopristina	-Aeróbios e anaeróbios, Gram + e Gram -	Inibidores da síntese proteica

Fenicóis	-Cloranfenicol	-Algumas espécies Gram + e Gram -	Inibidores da síntese proteica
Fluoroquinolonas	-Ácido nalidixico -Ciprofloxacina -Levofloxacina -Gemifloxacina	-Gram + aeróbios -Espécies Gram - -Espécies Gram - anaeróbias	Inibidores da síntese de DNA
Trimetroprim-sulfametoxazol	-Co-trimoxazole (Trimetroprim-sulfametoxazol 1:5)	-Gram + aeróbios e espécies Gram -	Inibidores da síntese de DNA
Rifamicinas	-Rifamicina -Rifaperitina	-Gram + -Gram -	Inibidores da síntese de DNA

Anexo 2: Espectro de susceptibilidades dos microrganismos abordados; [68]

Tabela 5- Espectro de susceptibilidades dos microrganismos Gram-positivos abordados;

Grupo		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus (MSSA)</i>	<i>S. aureus (MRSA)</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. difficile</i>
Penicilinas	Penicilina G	0	0	0	+	+	+	±	+
	Penicilina V	0	0	0	+	+	+	±	
Penicilinas Anti-staphilococcus	Meticilina	+	+	0	+	+	0	0	
	Nafcilina/oxacilina	+	+	0	+	+	0	0	
	Cloxacilina	+	+	0	+	+	0	0	
Amino-penicilinas	Ampicilina/amoxicilina	0	0	0	+	+	+	+	
	Amoxicilina/ácido Clavulânico	0	+	0	+		+	+	
	Ampicilina-sulbactam	0	+	0	+	+	+	+	+
Penicilinas anti-pseudomonas	Ticarcilina	±	0	0	+	+	±	±	
	Ticarcilina- ácido Clavulânico	±	+	0	+	+	±	±	
	Piperacilina-tazobactam	+	+	0	+	+	+	±	
	Piperacilina	0	0	0	+	+	+	±	+
Carbapenemos	Doripenemo	+	+	0	+	+	±	0	+
	Ertapenemo	+	+	0	+	+	0	0	+
	Imipenemo	+	+	0	+	+	+	±	+
	Meropenemo	+	+	0	+	+	±	0	+
Aztreonamo		0	0	0	0	0	0	0	0
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	+	+	0	±	±	**	0	0
	Ofloxacina	+	+	0	±	±	**	0	
	Pefloxacina	+	+	0	0	0	0	0	
	Levofloxacina	+	+	0	+	+	+	0	0
	Moxifloxacina	+	+	±	+	+	+	±	0

Grupo		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus (MSSA)</i>	<i>S. aureus (MRSA)</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. difficile</i>	
Gemifloxacina		+	+	±	+	+	+	±		
Gatifloxacina		+	+	±	+	+	+	±	0	
Cefalosporinas	1ª ger.	cefazolina	±	+	0	+	+	0		
	2ª ger.	Cefotetan	±	+	0	+	+	0		
		Cefoxitina	±	+	0	+	+	0	0	
		Cefuroxima	±	+	0	+	+	0		
	3ª e 4ª ger.	Cefotaxima	±	+	0	+	+	0	0	
		Ceftizoxima	±	+	0	+	+	0	0	
		Ceftriaxona	±	+	0	+	+	0		
		Ceftobiprole	+	+	+	+	+	+	0	
		Ceftarolina	+	+	+	+	+	+		
		Ceftazidima	±	±	0	+	+	0		
	1ª ger. oral	Cefepime	±	+	0	+	+	0	0	
		Cefadroxil	±	+	0	+	+	0		
	2ª ger. oral	Cefalexina	±	+	0	+	+	0		
		Cefaclor/ loracarbef	±	+	0	+	+	0		
	3ª ger. oral	Cefprozil	±	+	0	+	+	0		
		Cefuroxima axetil	±	+	0	+	+	0		
Cefixima		0	0	0	+	+	0			
3ª ger. oral	Ceftibuten	0	0	0	+	±	0			
	Cefpodox/ Cefdinir/ Cefditoren	±	+	0	+	+	0			
Aminoglicosídeos	Gentamicina		±	+	0	0	0	S	S	0
	Tobramicina		±	+	0	0	0	S	0	0
	Amicacina		±	+	0	0	0	S	0	0
Cloranfenicol			0	±	0	+	+	±	±	±
Clindamicina			0	+	0	+	+	0	0	

Grupo		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus (MSSA)</i>	<i>S. aureus (MRSA)</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. difficile</i>
Macrolídeos	Eritromicina	±	±	0	±	+	0	0	
	Azitromicina	0	+	0	±	+	0	0	
	Claritromicina	0	+	0	±	+	0	0	
Cetolídeos	Telitromicina	0	+	0	+	+	±	0	
Tetraciclina	Doxiciclina	0	±	±	±	+	0	0	
	Minociclina	0	+	±	+	+	0	0	
Gliciliciclina	Tigeciclina	+	+	+	+	+	+	+	
Glico/ Lipoglicopeptídeos	Vancomicina	+	+	+	+	+	+	±	+
	Teicoplanina	±	+	+	+	+	+	±	+
	Telavancina	+	+	+	+	+	+	+	+
Ácido fusídico		+	+	+	±	±	+		
Trimetoprim		+	±	±	+	±	+	0	
Trimetoprim-sulfametoxazol		±	+	+	+	+	+	0	
Nitrofurantoina			+	+	+	+	+	+	
Fosfomicina							+	±	
Rifampicina		+	+	+	+	+	±	0	
Metronidazol		0	0	0	0	0	0	0	+
Estreptograminas	Quinupristina- Dalfopristina	+	+	+	+	+	0	+	±
Linezolida		+	+	+	+	+	+	+	±
Daptomicina		+	+	+	+	+	+	+	
Colistina		0	0	0	0	0	0	0	

Legenda: + = normalmente eficaz clinicamente ou susceptibilidade >60%; ± = falta de estudos clínicos que comprovem eficácia ou susceptibilidade de 30-60%; 0 = ineficaz clinicamente ou susceptibilidade <30%; em branco = dados não disponíveis; ** = ± para a maioria das estirpes, pode ser usado em UTI mas não em infecção sistêmica;

Tabela 6 - Espetro de susceptibilidades dos microrganismos Gram-negativos abordados;

Grupo		<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>E. coli/ Klebs sp</i>	<i>E. coli/ Klebs sp</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>
Penicilinas	Penicilina G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Penicilina V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penicilinas Anti-staphilococcus	Meticilina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nafcilina/ oxacilina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cloxacilina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amino-penicilinas	Ampicilina/ Amoxicilina	±	0	0	0	+	0	0	0	0	0
	Amoxicilina/ácido Clavulânico	+	+	0	0	+	+	0	0	0	0
	Ampicilina-sulbactam	+	+	0	0	+	+	0	0	0	+
Penicilinas anti-pseudomonas	Ticarcilina	±	0	0	0	+	+	+	+	+	0
	Ticarcilina- ácido Clavulânico	+	+	±	0	+	+	+	+	+	±
	Piperacilina- tazobactam	+	+	±	0	+	+	+	+	+	±
	Piperacilina	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0
Carbapenemos	Doripenemo	+	+	+	0	+	+		+	+	±
	Ertapenemo	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0
	Imipenemo	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±
	Meropenemo	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±
Aztreonamo		+	+	0	0	+	+	+	+	+	0
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	+	+	+		+	+	+	+	+	±
	Ofloxacina	+	+	+		+	+	+	+	+	±
	Pefloxacina	+	+	+		+	+	+	+		
	Levofloxacina	+	+	+		+	+	+	+		±
	Moxifloxacina	+	+	+		+	+	+	+	+	±
	Gemifloxacina	+	+	+			+			+	±
	Gatifloxacina	+	+	+		+	+	+	+	+	±

Grupo			<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>E. coli/Klebs sp ESBL+</i>	<i>E. coli/Klebs sp KPC+</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>
Cefalosporinas	1 ^a ger.	Cefazolina	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
		2 ^a ger.	Cefotetan	+	+	0	0	+	+	±	+	0
	Cefoxitina		+	+	0	0	+	+	0	0	0	0
	Cefuroxima		+	+	0	0	+	+	±	0	0	0
	3 ^a e 4 ^a ger.	Cefotaxima	+	+	0	0	+	+	+	+	±	0
		Ceftizoxima	+	+	0	0	+	+	+	+	±	0
		Ceftriaxona	+	+	0	0	+	+	+	+	±	0
		Ceftobiprole	+	+	0	0	+	+	+	+	+	±
		Ceftarolina	+	+	0	0	+	+	+	+	±	
		Ceftazidima	+	+	0	0	+	+	+	+	+	±
		Cefepime	+	+	0	0	+	+	+	+	+	±
	1 ^a ger. oral	Cefadroxil	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
		Cefalexina	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
	2 ^a ger. oral	Cefaclor/ loracarbef	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
		Cefprozil	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
		Cefuroxima axetil	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
	3 ^a ger. oral	Cefixima	+	+	0	0	+	+	0	±	0	0
		Ceftibuten	+	+	0	0	+	+	±	±	0	0
		Cefpodox/ Cefdinir/ Cefditoren	+		0	0	+	±	0	0	0	
	Aminoglicosideos	Gentamicina		+	+	+			+	+	+	+
Tobramicina		+	+	+			+	+	+	+	0	
Amicacina		+	+	+			+	+	+	+	±	
Cloranfenicol			+	±	±			±	0	0	0	0
Clindamicina			0	0	0			0	0	0	0	0

Grupo		<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>E. coli/Klebs sp ESBL+</i>	<i>E. coli/Klebs sp KPC+</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>
Macrolidos	Eritromicina	0	0	0			0	0	0	0	0
	Azitromicina	0	0	0			0	0	0	0	0
	Claritromicina	0	0	0			0	0	0	0	0
Cetolidos	Telitromicina	0	0	0			0	0	0	0	0
Tetraciclina	Doxiciclina	+	±	±			0	0	0	0	0
	Minociclina	+	±	±			0	0	0	0	0
Glicilciclina	Tigeciclina	+	+	+			±	+	+	0	±
Glico/ Lipoglicopeptidos	Vancomicina	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Teicoplanina	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Telavancina	0	0	0	0		0	0	0	0	0
Ácido fusídico		0	0	0	0		0	0	0	0	0
Trimetoprim		+	±	±			0	±	0	0	0
Trimetoprim-sulfametoxazol		±	±	±			0		±	0	±
Nitrofurantoina		+	±				0	±	0	0	
Fosfomicina		+	±				±	±	±		
Rifampicina		0	0	0			0	0	0	0	0
Metronidazol		0	0	0			0	0	0	0	0
Estreptogramineas	Quinupristina- Dalfopristina	0	0	0	0			0		0	
Linezolida		0	0	0	0		0	0	0	0	0
Daptomicina		0	0	0	0		0	0	0	0	0
Colistina		+	+	+	+		0	+	0	+	+

Legenda: + = normalmente eficaz clinicamente ou susceptibilidade >60%; ± = falta de estudos clínicos que comprovem eficácia ou susceptibilidade de 30-60%; 0 = ineficaz clinicamente ou susceptibilidade <30%; em branco = dados não disponíveis;