



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INFEÇÕES NOSOCOMIAIS EM PORTUGAL: PREVALÊNCIA,
CONTROLO E TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por

Joana Filipa Ginja Sebastião Caldeira Mendes

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2013



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INFECÇÕES NOSOCOMIAIS EM PORTUGAL: PREVALÊNCIA,
CONTROLO E TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por

Joana Filipa Ginja Sebastião Caldeira Mendes

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Doutor Pedro Oliveira

Outubro de 2013

Agradecimentos

Aqui deixo o meu agradecimento sincero a todos aqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada.

Agradeço ao Prof. Doutor Pedro Oliveira a forma como orientou o meu trabalho. A cordialidade com que sempre me recebeu e a utilidade das suas recomendações.

O meu sincero agradecimento aos meus pais que sempre me incentivaram, apoiaram e financiaram os meus estudos.

Gostaria de agradecer também aos meus colegas e amigos pelo seu incentivo constante.

Resumo

A Infecção Nosocomial é um dos maiores desafios da medicina atual. Está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade e representa um elevado custo social e económico para os sistemas de saúde, países e população. Os valores das taxas de prevalência das infeções nosocomiais em Portugal são bastante elevados relativamente aos valores da média europeia. Sabe-se que através da implementação de medidas de prevenção e controlo, é possível reduzir as taxas de prevalência e de mortalidade destas infeções. Os casos reportados de infeções nosocomiais causadas por estirpes de microrganismos resistentes aos antimicrobianos continuam a aumentar. A emergência e a seleção de microrganismos resistentes e multirresistentes acontecem devido ao uso inadequado dos antimicrobianos. É por isso imprescindível perceber quais os antimicrobianos mais indicados para o tratamento de cada tipo de infeção, de modo a implementar uma política de prescrição e consumo de antimicrobianos que se adequa às necessidades atuais. A implementação desta política só é possível se houver uma dinamização do sistema de vigilância epidemiológica. Torna-se fundamental proceder a uma análise do programa de saúde que contempla as estratégias de intervenção na área das infeções nosocomiais e das resistências aos antimicrobianos. Com este trabalho, pretende-se: averiguar as definições dos tipos de infeções nosocomiais mais prevalentes e analisar a sua epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, etiologia e diagnóstico; refletir sobre a evolução do uso dos antimicrobianos e sobre o conseqüente impacto na emergência e difusão de estirpes resistentes e prever o futuro das infeções causadas por estes microrganismos; analisar as taxas de prevalência das infeções nosocomiais em Portugal; investigar sobre a evolução do controlo de infeção em Portugal, as medidas atualmente em vigor e as recomendações da União Europeia sobre este assunto; proceder ao levantamento da terapêutica utilizada e recomendada a nível mundial no tratamento destas infeções.

Palavras-chave: nosocomial; prevalência; microrganismos resistentes; controlo de infeção.

Abstract

Nosocomial Infection is one of the biggest challenges of modern medicine. It is associated with high morbidity and mortality rates and it is also associated with high social and economic costs to the health systems, to the state and to the nation. In Portugal, nosocomial infections prevalence rates are too high compared with european union prevalence rates. It is known that through the implementation of preventive and control measures, it is possible to decrease nosocomial infections mortality and prevalence rates. Nosocomial infections caused by resistant pathogens are increasing. The emergence and selection of resistant microorganisms are due to inappropriate use of antimicrobial medicines. It is necessary to understand what antimicrobial are better for each infection. Therefore we can implement a policy prescription and a policy to reduce antimicrobial use. This policy implementation is only possible if there will be an improvement on the epidemiological surveillance system. It is essential to analyse the health programme about nosocomial infections and antimicrobial resistance and its strategies. The goals of this thesis are: to examine more prevalent nosocomial infections definitions and to analyse its epidemiology, pathophysiology, risk factors, etiology and diagnosis; to meditate about antimicrobial use evolution and about its repercussion on the emergence and spread of resistant strains, and to predict what these infections caused by this microorganismos will be in the future; to analyse portuguese nosocomial infections prevalence rates; to study the infection control evolution in Portugal, current measures and european recomendations; to study the best therapies to treat nosocomial infections.

Keywords: nosocomial; prevalence; resistant microorganisms; infection control.

Índice

Introdução.....	17
1. Definição de Infecção Nosocomial	21
2. Prevalência de Infecção adquirida no Hospital e Uso de Antimicrobianos nos Hospitais de Agudos.....	23
2.1 Definição de prevalência.....	24
2.2 Definição de intervalo de confiança	25
2.3 Resultados relevantes do IPI 2012.....	25
3. Infecções Nosocomiais mais prevalentes	28
3.1 Pneumonia nosocomial	28
3.1.1 Epidemiologia	28
3.1.2 Fisiopatologia.....	29
3.1.3. Fatores de Risco	30
3.1.4. Etiologia	32
3.1.5. Diagnóstico.....	34
3.2. Infecções do Trato Urinário Associadas a Cateter	35
3.2.1. Epidemiologia	35
3.2.2. Fisiopatologia.....	35
3.2.3. Fatores de Risco	36
3.2.4. Etiologia	37
3.2.5. Diagnóstico.....	38
3.3. Infecções do Local Cirúrgico	38
3.3.1 Epidemiologia	38
3.3.2. Fisiopatologia.....	39
3.3.3. Fatores de Risco	40
3.3.4. Etiologia	40
3.3.5. Diagnóstico.....	41
3.4. Infecções da Corrente Sanguínea Nosocomiais.....	43
3.4.1. Epidemiologia	43
3.4.2. Fisiopatologia.....	45
3.4.3. Fatores de Risco	45
3.4.4. Etiologia	45
3.4.5. Diagnóstico.....	47

4.1.	Evolução do Uso dos Antimicrobianos	48
4.2.	O Futuro dos Antibióticos e das Resistências.....	50
4.3.	Plano de Ação Antimicrobiano (“Antimicrobial Stewardship”)	53
5.	Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos.....	56
5.1	A evolução do controlo de infeção em Portugal.....	56
5.1.1.	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos	58
5.2.	Programa “Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections” (ARHAI)	59
6.	Terapêutica das Infecções Nosocomiais	62
6.1.	Antimicrobianos usados em Portugal	62
6.2.	Antimicrobianos usados e recomendados a nível mundial e respetivas resistências	65
	Conclusão	74
	Bibliografia.....	78

Índice de Figuras

Figura 1. Vias de acesso das bactérias em doentes cateterizados.....	36
Figura 2. Definição de infeções do trato urinário: o doente tem de reunir pelo menos um dos critérios	38
Figura 3. Secção transversal de abdómen com a classificação de infeção do local cirúrgico segundo o CDC.	42
Figura 4. Percentagem de infeções da corrente sanguínea mostrando a multi-resistência, EU/EEA, 2011 e tendência para 2008-2011.....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da Infecção Nosocomial e Uso de Antimicrobianos por gênero e na população global.....	25
Tabela 2. Distribuição das Infecções Nosocomiais por localização.....	26
Tabela 3. Etiologia microbiana da Pneumonia.....	33
Tabela 4. Etiologia microbiana das infecções das vias urinárias.....	37
Tabela 5. Etiologia microbiana das infecções do local cirúrgico.....	41
Tabela 6. Infecção do Local Cirúrgico.....	42
Tabela 7. Etiologia microbiana das infecções nosocomiais da corrente sanguínea.....	47
Tabela 8. Antibióticos usados por ordem de frequência e por indicação.....	64
Tabela 9. Antibióticos para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos: sumário de espectros de ação, indicações clínicas e dosagens.....	71

Lista de Abreviaturas

- ARHAI** - Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections
- ATS/IDSA** - American Thoracic Society and The Infectious Diseases Society of America
- CDC** - Centers for Disease Control and Prevention
- DGH** - Direcção-Geral dos Hospitais
- DGS** - Direcção Geral de Saúde
- ECDC** - European Centre for Disease Prevention and Control
- IACS** – Infeção Associada aos Cuidados de Saúde
- IC95%** - Intervalo de confiança 95%
- IDSA** - Infectious Diseases Society of America
- IN** – Infeção Nosocomial
- INCS** - Infeções Nosocomiais da Corrente Sanguínea
- IPI** - Inquérito de Prevalência de Infeção adquirida no Hospital e Uso de Antimicrobianos nos hospitais de agudos
- MRSA** – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina
- NHSN** - Healthcare Safety Network
- NNIS** - National Nosocomial Infections Surveillance
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PNCI** - Plano Nacional de Controlo de Infeção
- PNPRA** - Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos
- PPCIRA** - Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
- RA** - Resistências aos Antimicrobianos
- UCI** - Unidade de Cuidados Intensivos
- VRE** - Enterococos resistentes à vancomicina
- VISA** - *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina
- WEF** - World Economic Forum

Introdução

As IN são um problema de âmbito mundial (Lizán-García et al., 2006; Russo et al., 2006).

Considerada pela OMS como “endemia surda”, a IN emerge como um dos maiores desafios da medicina atual. Constitui o evento adverso mais frequente durante a prestação de cuidados de saúde e tem impacto negativo na morbidade e mortalidade, acarretando custos sociais e económicos para os sistemas de saúde, países e populações (DGS, 2007; Revelas, 2012; Coelho, 2012).

Na Europa, é uma fonte de morbidade e mortalidade e a principal causa de internamento de doentes submetidos a cuidados médicos durante um longo período de tempo (Eilers et al., 2012).

Estima-se que há cerca de 4 milhões de IN por ano em hospitais e instalações onde se prestam cuidados de saúde na União Europeia, levando a 37 000 mortes por ano (Zarb et al., 2012).

As IN são a principal causa de internamentos prolongados, de elevados custos, do aumento da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos e da mortalidade em crianças e adultos hospitalizados (Teke e I, 2012).

Estas infeções constituem um grande peso não só para a saúde de cada indivíduo como também para os sistemas de cuidados de saúde (Siddiqui, Wali, Haque, e Fadoo, 2012).

Sabe-se que um terço das infeções nosocomiais é evitável e que se pode evitar cerca de 92% das mortes devidas a estas infeções (Tagoe, Baidoo, Dadzie, Tengey, e Agede, 2011).

A nível mundial, em qualquer momento, cerca de 1.4 milhões de pessoas sofre de complicações infecciosas adquiridas no hospital. As maiores frequências destas infeções foram reportadas em hospitais no Mediterrâneo Oriental e nas regiões do Sudoeste Asiático (11.8 e 10% respetivamente). Na Europa e nas regiões do Pacífico Ocidental, até ao ano de 2002, a prevalência era de 7.7 e 9.0% respetivamente (Girard et al., 2002).

As IN são a complicação mais comum nos doentes hospitalizados e afetam principalmente as vias urinárias, o local cirúrgico, as vias respiratórias e a corrente sanguínea (Costa et al., 2009). A prevalência mais alta destas infeções ocorre em unidades de cuidados intensivos, em unidades de cuidados de enfermagem ao doente submetido a cirurgia, e em unidades de cuidados pós-operatório de cirurgia ortopédica.

As taxas de infeção são maiores em indivíduos que apresentam maior suscetibilidade como os idosos, indivíduos que fazem quimioterapia e doentes com uma patologia crónica (Girard et al., 2002).

Os custos associados às IN são consideráveis (Girard et al., 2002). Estes custos estão distribuídos por diversos fatores. As infeções ao aumentarem o tempo de internamento do doente no hospital, aumentam também os gastos em recursos como por exemplo bens de consumo, tempo despendido dos profissionais de saúde, equipamento e infraestrutura. O internamento de um doente que adquira uma IN dura mais três dias que o normal, tempo durante o qual a equipa prestará cuidados e administrará medicamentos. Como estes recursos poderiam ser usados para outros doentes, fica comprometido um custo de oportunidade (Le Coutour et al., 1989).

Desde o desenvolvimento de antimicrobianos, a resistência tem sido uma preocupação *major*, particularmente depois da difusão do uso de antibióticos. A falha da terapia convencional de doenças infecciosas é responsável pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade em diferentes populações (Colombo et al., 2009).

Durante as últimas décadas, tem-se testemunhado o aumento mundial da prevalência de microrganismos patogénicos resistentes aos antimicrobianos. Infeções causadas por estes microrganismos resultam em internamentos prolongados nos hospitais, custos de tratamento elevados, e mais importante ainda, piores consequências para os doentes, incluindo maiores taxas de mortalidade (Septimus e Owens, 2011).

A acumulação de técnicas e de dispositivos usados nos doentes internados e a vasta prescrição de antimicrobianos permitem o aumento do risco de aquisição de infeções e de resistências aos antimicrobianos. O risco está também aumentado com a fácil passagem de microrganismos resistentes de uma instituição de saúde para outra através da circulação de doentes, sendo necessária a aplicação de medidas de controlo de infeção (Coelho, 2012).

A necessidade de programas de epidemiologia hospitalar e de controlo de infeção tem crescido desde o seu início e continuará a expandir-se devido ao aumento de cuidados de saúde fora dos hospitais, da introdução de novas técnicas e procedimentos invasivos, de doentes mais complexos e do aumento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos (Sydnor e Perl, 2011).

Torna-se fundamental o uso de estratégias de melhoria que incluam o delineamento de programas de prevenção e controlo de infeção por parte de todos os profissionais de saúde (Coelho, 2012).

Prevenir, reduzir, e controlar a emergência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos nos hospitais e outras instituições, assim como na comunidade, é um desafio de saúde pública que requer a participação de toda a comunidade médica e organizações de saúde pública (Septimus e Owens, 2011).

O objetivo geral deste trabalho é analisar a situação das IN em Portugal, analisar as medidas de controlo de infeção implementadas e averiguar qual a terapêutica recomendada para o seu tratamento.

Este trabalho está estruturado em sete partes:

1. Definição correta do termo “Infeção Nosocomial”.
2. Detalhes sobre o Inquérito de Prevalência de Infeção adquirida no Hospital e Uso de Antimicrobianos nos hospitais de agudos; definição dos termos “prevalência” e “intervalo de confiança”; análise de alguns dados conseguidos com o relatório sobre o inquérito anteriormente referido.
3. Definições dos tipos de infeções nosocomiais mais prevalentes e análise da sua epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, etiologia e diagnóstico.
4. Reflexão sobre a evolução do uso dos antimicrobianos e sobre o conseqüente impacto na emergência e difusão de estirpes resistentes e previsão do futuro das infeções causadas por estes microrganismos.
5. Evolução do controlo de infeção em Portugal, medidas atualmente em vigor e recomendações da União Europeia sobre este assunto.
6. Terapêutica utilizada em Portugal e terapêutica utilizada e recomendada a nível mundial no tratamento das infeções nosocomiais.
7. Conclusão do trabalho.

1. Definição de Infecção Nosocomial

Existem diversas definições do termo “infecção nosocomial” que não devem ser confundidas com as do termo “infecção associada aos cuidados de saúde”. É muito importante que os profissionais de saúde recolham os dados para a vigilância epidemiológica de uma forma consistente. Para tal, é fundamental, a utilização de definições uniformes, de modo a que seja possível comparar a informação de um hospital com a de outros e criar uma base de dados regional ou nacional (CDC, 1996).

A IN ocorre durante a hospitalização e não está presente na admissão hospitalar, resulta de uma reação adversa à presença de um ou mais agentes infecciosos ou das suas toxinas e corresponde às definições de infecção específicas quanto à localização (Costa, Noriega, Fonseca e Silva, 2009). Pode ser uma situação localizada ou sistémica. Esta definição de IN inclui também infeções adquiridas no hospital mas que aparecem depois de o doente ter alta e infeções adquiridas pelos profissionais de saúde no local onde prestam serviço (Girard et al., 2002). Uma IN só pode ser identificada passadas, pelo menos, 48-72 horas depois de o doente ter sido admitido no hospital (Melaku, Kibret e Abera, 2012).

Tanto a IACS como a IN caracterizam-se por ser “uma infecção adquirida pelos doentes em consequência dos cuidados e procedimentos de saúde prestados e que pode, também, afetar os profissionais de saúde durante o exercício da sua atividade”. A diferença entre uma IACS e uma IN é que a IACS não exclui o ambulatório. As IACS abrangem todas as unidades prestadoras de cuidados de saúde (DGS, 2007).

Segundo o sistema NNIS, uma IN define-se como uma situação localizada ou sistémica mediante duas situações: “se resultar de uma reação adversa da presença de agente(s) infeccioso(s) ou sua(s) toxina(s) e se não estava presente nem em incubação na altura da admissão no hospital” (Ministério da Saúde, 2003). Deve avaliar-se cada infecção individualmente para se verificar se há evidência de associação com o internamento hospitalar e não esquecer que o período de incubação varia com o tipo de agente e com a doença subjacente do doente (CDC, 1996).

As definições de infeções nosocomiais baseiam-se em vários princípios importantes. Um deles é que, para determinar a presença e a classificação de uma infecção, deve ser usada uma combinação de dados clínicos, resultados laboratoriais e outros testes (por exemplo, radiografia, ecografia, TAC). E, o diagnóstico da infecção pode ser feito por

um clínico com base na observação direta durante uma intervenção cirúrgica, exame endoscópico ou outros estudos de diagnóstico (Ministério da Saúde, 2003).

Também se considera IN quando a infeção no recém-nascido resulta da passagem no canal de parto (e não por via transplacentária como no caso da rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus e sífilis) (CDC, 1996).

Importante reter ainda que para determinar se uma infeção é nosocomial, a sua evitabilidade ou inevitabilidade não deve ser considerada. Uma infeção pode ser inevitável mas ser uma infeção nosocomial (CDC, 1996).

Uma IN pode também ser chamada de “infeção adquirida no hospital” ou de “infeção hospitalar” (Ministério da Saúde, 2002).

2. Prevalência de Infecção adquirida no Hospital e Uso de Antimicrobianos nos Hospitais de Agudos

O IPI de 2012 serviu de base na realização deste trabalho, fornecendo valores de prevalência e outros valores estatísticos relativos a Portugal.

O IPI 2012 decorreu de 23 de Maio a 8 de Junho de 2012 e integrou o estudo europeu do ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), tendo participado 30 países europeus. Em Portugal, participaram todos os hospitais públicos e ainda 2 hospitais militares e 13 hospitais privados. Em cada país, foi seleccionada uma amostra representativa para integrar a base de dados europeia na qual existem 905 hospitais (226 826 doentes). Para integrar a amostra europeia, seleccionou-se uma amostra aleatória de 43 hospitais portugueses. O total da população estudada em Portugal foi de 18 258 doentes. Para a realização deste inquérito foi utilizado o protocolo europeu disponibilizado pelo ECDC, tendo sido feita uma formação teórico-prática para a aplicação do protocolo e utilização do programa informático para digitação de dados. Uma aplicação informática para recolha de dados, HelicsWin.Net, foi disponibilizada pelo ECDC. A informação foi introduzida e validada localmente e, de seguida, transferida para a Direção de Serviços de Informação e Análise da DGS onde foi validada novamente. Depois, os dados foram enviados ao ECDC via TESSy (The European Surveillance System) (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013)

Os doentes de Hospital de Dia, Cirurgia de Ambulatório, Consultas Externas, Serviço de Urgência e Diálise (externos) não foram incluídos no inquérito (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Dos 103 hospitais portugueses que participaram no inquérito, 24,3% eram hospitais de nível 1 (primários); 40,8% de nível 2 (secundários); 22,3% de nível 3 (terciários); e 12,6% eram hospitais especializados (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

2.1 Definição de prevalência

O termo prevalência refere-se ao número de casos existentes de uma doença ou condição de saúde numa determinada população em determinado período de tempo (Carr, Unwin e Pless-Mullooli, 2007; Friis e Sellers, 2009; Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010).

As medidas de prevalência são úteis na avaliação de necessidades em saúde (por exemplo medidas de prevenção) e no planeamento dos serviços de saúde (Bonita et al., 2010).

A fórmula geral para calcular a prevalência é:

$P = (\text{número de pessoas com a doença} / \text{população em risco})$ (Carr et al., 2007; Beaglehole e Kjellström, 2010)

É mais útil transformar os dados sobre prevalência em taxas (Bonita et al., 2010). Em epidemiologia, uma taxa é uma medida de quanto frequentemente um evento ocorre, numa população definida, durante um período de tempo específico. Todas as taxas são razões entre um numerador (número de vezes que um evento acontece em determinado período de tempo) e um denominador (população em risco) (Carr et al., 2007).

Normalmente, expressa-se a taxa de prevalência em número de casos por 100 (%) ou por 1000 (‰) pessoas. Neste caso, tem de se multiplicar “P” por 10^n . Se os dados se referirem a um ponto específico do tempo, “P” é a “taxa de prevalência pontual” (Bonita et al., 2010). Em alguns casos torna-se mais conveniente “utilizar a taxa prevalência no período”, calculada como o número total de pessoas que tiveram a doença ou a condição de saúde num determinado período de tempo, dividido pela população em risco de ter a doença durante esse período (Carr et al., 2007; Beaglehole e Kjellström, 2010).

Os principais fatores que determinam a taxa de prevalência (sem ter em conta a idade das pessoas em risco envolvidas ou apenas em risco) são:

- a gravidade da doença (se muitas pessoas que desenvolvem a doença, morrem, a prevalência diminui);
- a duração da doença (uma doença com curta duração tem uma taxa de prevalência menor que uma doença com longa duração);
- o número de casos novos (quanto maior o número de casos novos, maior será a taxa de prevalência) (Bonita et al., 2010).

2.2 Definição de intervalo de confiança

Um intervalo de confiança é usado para estimar a confiabilidade de uma estatística. Este intervalo é uma amplitude de valores que tem a probabilidade de conter o valor verdadeiro da população. Esta probabilidade contida na definição de intervalo de confiança é o coeficiente de confiança. O coeficiente de confiança é a probabilidade do intervalo de confiança conter o valor verdadeiro, o parâmetro populacional. Logo, se o coeficiente de confiança for 95%, significa que se espera que em 100 intervalos para as amostras, 95 deles contenham a média da amostra (Shahbaba, 2011).

2.3 Resultados relevantes do IPI 2012

Da população estudada nos hospitais portugueses, 10,6% (IC95% de 10,1-11,0) dos doentes apresentaram uma IN. A média europeia foi de 6,1%. A taxa de prevalência foi maior nos membros do sexo masculino (12,4%) do que nos do sexo feminino (8,8%). Em relação à percentagem de utilização de antimicrobianos na população global, constatou-se que foi maior em Portugal (45,4%) do que na amostra da União Europeia (\approx 35,8%) (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 1. Distribuição da Infecção Nosocomial e Uso de Antimicrobianos por género e na população global (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Género	Prevalência de IH		Uso de AM	
	Portugal	UE*	Portugal	UE*
Homens (50,3%)	12,4%	7,2%	48,4%	45,4%
Mulheres (49,7%)	8,8%	5,4%	39,2%	33,2%
População global	10,6%	6,1%	45,4%	35,8%
	IC95% (10,1-11,0)	IC95% (6,0-6,2)		

Nota: IH-infecção nosocomial; AM-antimicrobianos

Em relação à distribuição das IN por localização, como se pode ver na Tabela 2., constatou-se que a Infecção das Vias Respiratórias Inferiores foi a que apresentou maior taxa de prevalência, e a menor taxa de prevalência verificou-se na Infecção da Pele e Tecidos Moles (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 2. Distribuição das Infeções Nosocomiais por localização (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Localização das IH	% Doentes com Infeção (IC 95%)	% do total de IH	Confirmação Microbiológica
Infeção Vias Resp Inf	620 – 3,4% (3,1 - 3,8)	29,3%	38,5%
Inf vias urinárias	444 – 2,4% (2,2 – 2,7)	21,1%	73,9%
Inf Local Cirúrgico	377 - 2,1% (1,9 – 2,3)	18%	52,8%
Inf. Corrente Sanguínea	171 – 0,9% (0,8 – 1,1)	8,1%	98,8%
Inf. Gastrointestinal	123 – 0,7% (0,6 – 0,8)	5,9%	58,5%
Inf. Pele e Tec. Moles	105 – 0,6% (0,5 – 0,7)	5%	--
Outras infeções	262 – 1,5%	12,5%	--
Total	2103 – 10,6% (10,1 -11,0)	100%	--

As conclusões que se podem retirar com os resultados do IPI 2012 são as seguintes:

- Tanto a taxa de prevalência de IN como a de Uso de Antimicrobianos foram superiores à média respetiva nos grupos etários superiores a 65 anos. As menores taxas de prevalência de IN pertenceram aos grupos etários 1-4 anos e 5-14 anos. E a menor taxa de prevalência de Uso de Antimicrobiano foi no grupo etário <1ano. O grupo etário 85 ou> anos teve a maior taxa de prevalência de Uso de Antimicrobiano (56,6%);
- Quanto maior o tempo de internamento, maior a taxa de prevalência de IN;
- Existem grandes diferenças nas taxas de IN de doentes submetidos a dispositivos invasivos (cateter venoso central, cateter venoso periférico, cateter urinário, ventilação mecânica) e/ou a cirurgia, em relação às taxas de IN nos doentes sem exposição a estes procedimentos ou dispositivos;
- As Unidades de Cuidados Intensivos foram os serviços que tiveram maiores taxas de prevalência de IN e de Uso de Antimicrobianos (24,5% e 55,3% respetivamente); as menores taxas de prevalência de IN e de Uso de Antimicrobianos foram nos serviços de Psiquiatria (com os valores mais baixos), Obstetrícia (que inclui partos eutócitos) e Ginecologia e Pediatria (que inclui neonatologia) (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

3. Infeções Nosocomiais mais prevalentes

3.1 Pneumonia nosocomial

3.1.1 Epidemiologia

A pneumonia nosocomial enquadra-se no grupo das infeções das vias respiratórias inferiores e, segundo o relatório do IPI 2012, este grupo de infeções constituiu 29,3% do total de infeções nosocomiais. A taxa de prevalência deste grupo de infeções foi 3,4%. A pneumonia nosocomial correspondeu a 80% do total destas infeções. (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013)

É a infeção que apresenta maior mortalidade (33-50%) (Heyland, Cook, Griffith, Keenan e Buisson, 1999; Froes, 2007).

É responsável por um aumento do tempo de internamento do doente entre 7 a 9 dias e tem um profundo impacto na prescrição de antimicrobianos – mais de 50% dos antibióticos dispensados nos serviços ou unidades de cuidados intensivos são para pneumonia nosocomial (Froes, 2007).

Pode surgir em diferentes grupos de doentes, sendo que nos doentes ventilados em unidades de cuidados intensivos, a taxa de contágio é de 3% por dia de ventilação (Froes, 2007).

A pneumonia nosocomial é definida como sendo uma infeção do parênquima pulmonar que ocorre depois das 48 horas seguintes após a admissão hospitalar (Alp e Voss, 2006). Houve a necessidade de diferenciar a pneumonia associada à entubação e à ventilação mecânica das restantes pneumonias nosocomiais. A seguir apresentam-se as definições presentes no documento conjunto da ATS/IDSA:

- Pneumonia adquirida em meio hospitalar – ocorre 48 horas após o internamento e não estava em incubação no momento da admissão;
- Pneumonia associada ao ventilador – ocorre mais de 48-72 horas após entubação endotraqueal;
- Pneumonia de aparecimento precoce – adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador e que ocorre até aos primeiros 4 dias de hospitalização;
- Pneumonia de aparecimento tardio – adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador e que ocorre 5 ou mais dias após hospitalização (Niederman et al., 2005).

A pneumonia associada ao ventilador mantém-se como complicação de 8 a 28% dos doentes sujeitos a ventilação mecânica (Chastre e Fagon, 2001; Froes et al., 2007). Esta pneumonia prolonga o tempo de hospitalização de 7 a 9 dias (Jaimes et al., 2007). A mortalidade da pneumonia associada ao ventilador está entre 24 a 50% e pode chegar aos 76% em algumas unidades específicas ou quando estão em causa microrganismos multirresistentes (Heyland et al., 1999; Chastre e Fagon, 2001; Niederman et al., 2005; Alp e Voss, 2006; Muscedere et al., 2008; Coppadoro, Bittner e Berra, 2012).

A pneumonia associada a ventilador é uma das infeções mais comuns nas unidades de cuidados intensivos e está associada a elevados custos (Jaimes et al., 2007). “Estima-se que esta pneumonia represente aproximadamente 90% das pneumonias nosocomiais dos doentes internados em UCI, sendo o risco de mortalidade 2 a 10 vezes superior nestes doentes” (Froes et al., 2007).

Os casos de pneumonia de aparecimento precoce “apresentam melhor prognóstico e maior probabilidade de infeção por microrganismos sensíveis” (Froes, 2007).

3.1.2 Fisiopatologia

A pneumonia resulta da invasão microbiana do trato respiratório inferior e parênquima pulmonar, que normalmente são estéreis, devido a deficiência do sistema imunitário do hospedeiro ou devido à invasão de um microrganismo virulento (Chastre e Fagon, 2001).

A pneumonia nosocomial pode ocorrer por quatro vias: através da circulação sanguínea desde um foco de infeção distante, através de zonas contíguas infetadas, através da inalação de aerossóis contaminados e através de aspiração de microrganismos. (Alp e Voss, 2006)

A maioria das pneumonias associadas ao ventilador parecem resultar da aspiração de microrganismos colonizadores da mucosa da orofaringe ou do trato gastrointestinal (endógenos) (Chastre e Fagon, 2001; Alp e Voss, 2006; Froes, 2007) mas também podem resultar da invasão de microrganismos patogénicos através do equipamento respiratório contaminado (exógenos) (Froes, 2007). Ao entubar um doente, compromete-se a barreira natural da orofaringe e traqueia e facilita-se a entrada de bactérias para os pulmões. Este fenómeno é facilitado se o doente entubado estiver em posição supina (Chastre e Fagon, 2001).

Em alguns doentes, a pneumonia associada ao ventilador pode acontecer devido a macro-aspirações de material gástrico. A broncoscopia com fibra ótica, a aspiração traqueal ou a ventilação manual com equipamento contaminado também podem permitir o acesso de microrganismos patogénicos ao trato respiratório inferior (Chastre e Fagon, 2001).

As defesas do hospedeiro como a filtração e a humidificação do ar nas vias aéreas superiores, reflexos da epiglote e tosse, movimentos ciliares do epitélio, a opsonização e a fagocitose, a imunidade mediada por células e a imunidade humoral previnem a invasão bacteriana. Nos doentes presentes nas UCI, estas defesas encontram-se alteradas devido a doenças subjacentes ou à utilização de dispositivos. Não conseguem tossir eficientemente devido à sedação ou à doença subjacente. E quando estão entubados, o tubo endotraqueal mantém as cordas vocais abertas, facilitando a aspiração (Alp e Voss, 2006).

3.1.3. Fatores de Risco

A ventilação mecânica por mais de 48h é o fator de risco de maior importância para a pneumonia nosocomial (Chastre e Fagon, 2001; Alp e Voss, 2006). Normalmente, a doença é menos severa e tem melhor prognóstico na pneumonia de aparecimento precoce do que na de aparecimento tardio (Chastre e Fagon, 2001). “Os doentes entubados apresentam um acréscimo de risco de 6 a 20 vezes em relação aos doentes não entubados” (Froes, 2007). De facto, do total de doentes que constituíram o IPI 2012, 690 (3,8%) estavam ou tinham estado entubados nas últimas 48h, e destes, 26,5% tiveram pneumonia. Já os doentes não entubados tiveram uma prevalência de pneumonia de 1,7%. (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013)

O tempo de internamento no hospital é por si só um fator de risco (Blanquer et al., 2011).

Fatores intrínsecos como alterações nas defesas do hospedeiro são um importante fator de risco que permitem a aspiração de secreções, o aumento da quantidade e da patogenicidade dos microrganismos inoculados e a diminuição das defesas locais do trato respiratório e da imunidade sistémica. Um fator de risco extrínseco que promove também estes acontecimentos é a manipulação realizada no diagnóstico e/ou no tratamento. Alguns autores têm demonstrado que a duração da entubação endotraqueal e

a necessidade de reentubação ou de traqueostomia são fatores de risco para a pneumonia nosocomial. Assim como é a entubação endotraqueal quando as secreções da orofaringe se acumulam na subglote (Blanquer et al., 2011).

Doenças do sistema nervoso central ou o uso de sedativos são fatores de risco pois diminuem o nível de consciência e os reflexos das vias aéreas superiores e afetam uma correta deglutição (Blanquer et al., 2011)..

Apesar de alguns autores referirem que a antibioterapia prévia é um importante fator de risco, este assunto ainda é controverso (Alp e Voss, 2006). De facto, se existe uma pressão seletiva na flora endógena do doente, há maior probabilidade de colonização por microrganismos multirresistentes, nomeadamente na faringe, e em presença de entubação endotraqueal ou de doença grave, estes podem ser aspirados (Froes, 2007). No entanto, alguns autores defendem que a profilaxia de curta duração com cefalosporinas está associada a menores taxas de pneumonia associada ao ventilador em doentes em coma. Outros autores ainda defendem que a administração de antibióticos nos primeiros dias de internamento reduz o risco de pneumonia de aparecimento precoce (Alp e Voss, 2006).

Para a pneumonia causada por *Pseudomonas aeruginosa*, os principais fatores de risco são: co-morbilidades pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva grave, a fibrose quística e outras doenças estruturais pulmonares (Froes, 2007).

Também como fator de risco existe o tempo de aparecimento da pneumonia, que dependendo do microrganismo em causa, tem diferentes consequências no prognóstico (Niederman et al., 2005; Froes, 2007).

Alguns outros fatores de risco conhecidos são: idade avançada, uremia, uso prolongado ou inadequado de antibióticos, alcoolismo, tabagismo, presença de doenças crónicas como a doença pulmonar obstrutiva crónica e a *Diabetes mellitus*, neoplasias hematológicas, quimioterapia, nutrição entérica, insuficiência respiratória, coma, cirurgia com anestesia geral, subnutrição, neutropenia e Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (Alp e Voss, 2006; Blanquer et al., 2011).

3.1.4. Etiologia

São abundantes os dados encontrados na literatura sobre a etiologia das pneumonias nosocomiais, mas na maioria dos casos são baseados em estudos observacionais, principalmente nas pneumonias associadas ao ventilador. Existe uma grande variedade de microrganismos envolvidos nestas infeções, sendo a *Pseudomonas aeruginosa*, os *Staphylococcus aureus* e os bacilos entéricos de Gram negativo os agentes responsáveis mais frequentemente isolados (Chastre e Fagon, 2001; Niederman et al., 2005; Alp e Voss, 2006; Froes et al., 2007; Blanquer et al., 2011). A pneumonia nosocomial pode ser polimicrobiana e raramente se deve a invasão de vírus ou de fungos em doentes imunodeprimidos. As pneumonias polimicrobianas estão a aumentar e têm maior prevalência em doentes com Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (Niederman et al., 2005).

Os microrganismos responsáveis pela pneumonia associada à ventilação mecânica podem diferir dependendo da população de doentes na UCI, o tempo de internamento ou de estadia na UCI, o método específico de diagnóstico usado, e a terapêutica antimicrobiana prévia (Chastre e Fagon, 2001; Alp e Voss, 2006).

Alguns dos microrganismos responsáveis por pneumonias associadas ao ventilador são: *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.; *Serratia* spp.; *Proteus* spp.; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; *Candida* spp. (Heyland et al., 1999; Chastre e Fagon, 2001).

As pneumonias causadas por *Staphylococcus aureus* são mais comuns em doentes com *Diabetes mellitus*, com traumatismo craniano ou doentes em UCI (Niederman et al., 2005).

Os microrganismos comensais da orofaringe (*Streptococcus viridans*, estafilococos coagulase-negativa; *Neisseria* spp. e *Corynebacterium* spp) conseguem crescer no parênquima pulmonar em doentes imunodeprimidos (Niederman et al., 2005).

Geralmente, os exames bacteriológicos dos doentes submetidos a ventilação mecânica são semelhantes aos dos doentes sem ventilador. Contudo, por vezes, alguns microrganismos (como MRSA e *Klebsiella pneumoniae*) são mais comuns em doentes não ventilados do que nos ventilados e o contrário também acontece, sendo a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Stenotrophomonas maltophilia* e o *Acinetobacter* spp. mais comuns em doentes sujeitos a ventilação mecânica (Niederman et al., 2005).

Na pneumonia de aparecimento precoce, MRSA, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são os microrganismos mais comuns, enquanto que, na pneumonia de aparecimento tardio em doentes ventilados, os microrganismos mais comuns são MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia* (Alp e Voss, 2006).

Em doentes expostos a antibióticos, os microrganismos mais prevalentes são MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e outras bactérias multirresistentes de Gram negativo (Alp e Voss, 2006).

Relativamente aos dados que o IPI 2012 forneceu, observou-se que as bactérias de Gram negativo não fermentativas (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas* spp.) foram o grupo de microrganismos mais isolado – 38,3% do total de microrganismos isolados nas pneumonias. Das bactérias de Gram negativo, a *Klebsiella* spp. foi a mais isolada, constituindo 30,4%. A maioria das bactérias de Gram negativo não fermentativas foram *Pseudomonas aeruginosa* (51,9%). Os *Staphylococcus aureus* constituíram 86,3% de todas as bactérias de Gram positivo e 90,5% dos fungos isolados foram *Candida* spp. (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 3. Etiologia microbiana da Pneumonia (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Grupos de Microrg. isolados na Pneumonia	Microrganismos	N.º	%
Gram negativo <i>Enterobacteriaceae</i> 69 (24,9%)	<i>Klebsiella</i> sp.	21	30,4%
	<i>Enterobacter</i> sp.	19	27,5%
	<i>E.coli</i>	18	26%
	<i>Serratia</i> sp.	5	1,8%
Gram negativo não fermentativo 106 (38,3%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55	51,9%
	<i>Acinetobacter</i> sp.	37	34,9%
	<i>Stenotrophomonas</i> sp.	4	3,8%
	Outros Gram neg.º N/ferment.º	6	
Outros Gram negativo	<i>Hemophilus</i> sp.	7	
Gram positivo 80 (28,9%)	<i>Staphylococcus aureus</i>	69	86,3%
	<i>Streptococcus</i> sp.	4	5%
	<i>Enterococcus</i> sp.	4	5%
	Outros Gram positivo	3	
Fungos 21 (7,6%)	<i>Candida</i> sp.	19	90,5%
	<i>Aspergillus</i> sp.	2	

De acordo com um estudo, a mortalidade associada a pneumonias causadas por *Pseudomonas* spp. ou *Acinetobacter* spp. foi 87% comparando com pneumonias causadas por outros microrganismos (55%) (Chastre e Fagon, 2001).

3.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico da pneumonia é realizado através da combinação de dados clínicos, radiológicos e microbiológicos definidos pelo CDC (Alp e Voss, 2006; Froes, 2007). O diagnóstico permite definir se um doente tem pneumonia e se for o caso, definir o agente etiológico (Niederman et al., 2005).

O diagnóstico da pneumonia associada ao ventilador é difícil e ainda não existe nenhum método de diagnóstico universal. Baseia-se normalmente na avaliação de três componentes: sinais sistémicos de infeção, presença de infiltrados novos ou piores visíveis na radiografia ao tórax e evidência bacteriológica de infeção do parênquima pulmonar (Chastre e Fagon, 2001; Alp e Voss, 2006; Froes, 2007). No entanto, estes critérios apresentam especificidade e sensibilidade baixas: os doentes das unidades de cuidados intensivos nem sempre apresentam os sinais sistémicos de infeção; e uma cultura positiva proveniente de uma amostra de aspirado traqueal, nem sempre é sinal de infeção devido à colonização do trato respiratório inferior (Alp e Voss, 2006; Froes, 2007). “O diagnóstico é mais específico quando se obtém amostras microbiológicas quantitativas, usando métodos broncoscópicos protegidos especializados”. (Froes, 2007) O CDC define que para se considerar pneumonia associada ao ventilador, o doente tem de apresentar três ou mais dos seguintes critérios:

- Temperatura rectal $>38^{\circ}\text{C}$ ou $< 35,5^{\circ}\text{C}$;
- Leucocitose ($>10 \times 10^3/\text{mm}^3$) ou leucopenia ($<3 \times 10^3/\text{mm}^3$);
- >10 leucócitos no método de Gram de aspirado traqueal;
- Cultura positiva do aspirado traqueal;
- Infiltrado novo, persistente ou progressivo (Alp e Voss, 2006).

Recomenda-se que a quantificação de colónias deva ser interpretada no contexto de exposição a antibióticos, doenças subjacentes e período de hospitalização. (Blanquer et al., 2011)

A não especificidade de uma estratégia baseada na avaliação clínica tem consequências. Muitos doentes recebem terapia antibiótica desnecessária que os expõe a doses tóxicas. Aumento dos custos hospitalares e favorecimento da emergência de microrganismos resistentes. Além de que, o abuso de antibióticos em alguns doentes atrasa o diagnóstico da verdadeira causa de febre ou do infiltrado pulmonar. (Fagon et al., 2000)

3.2. Infeções do Trato Urinário Associadas a Cateter

3.2.1. Epidemiologia

O relatório do IPI 2012 mostrou que a taxa de prevalência da infecção das vias urinárias adquiridas no hospital foi de 2,4%. Dos doentes estudados, 23% tinham no momento ou tinham tido cateter urinário nos últimos 7 dias, e nestes doentes, a prevalência de infecção urinária foi de 7,4%. Já no grupo de doentes que não tiveram cateter, a prevalência de infecção urinária foi apenas 0,9% (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013). Uma grande maioria das infecções urinárias nosocomiais, 80%, está associada ao uso de cateter vesical. As infecções urinárias estão associadas a uma menor morbidade que as outras infecções nosocomiais, no entanto, ocasionalmente podem levar a bacteriemia e morte (Girard et al., 2002). Dos doentes internados num hospital, aproximadamente 12 a 16% têm um cateter urinário em algum momento do seu internamento. O risco diário de aquisição de uma infecção urinária varia de 3% a 7% quando existe o uso deste cateter (Lo et al., 2008).

3.2.2. Fisiopatologia

Um dos objetivos do uso de cateter urinário é fazer uma correta monitorização do débito urinário. Uma vez colocados, os cateteres tendem a permanecer no lugar (Elpern et al., 2009), no entanto, se um doente estiver cateterizado (cateter urinário) durante um longo período de tempo, a infecção do trato urinário é inevitável pois ocorre a formação de um biofilme ao longo das superfícies interna e externa do cateter. O biofilme é um material

complexo constituído por exopolissacáridos bacterianos e constituintes da urina como proteínas e iões Mg^{2+} e Ca^{2+} . As bactérias e leveduras que colonizam o saco de drenagem ou a área periuretral aderem inicialmente à superfície do cateter, crescendo depois ao longo do cateter em colónias protegidas pelo biofilme. Nem os antimicrobianos nem o sistema imunitário do hospedeiro conseguem prevenir a formação deste biofilme ou a ascensão até à bexiga dos microrganismos dentro do biofilme (Nicolle, 2008).

No doente algaliado, existem três maneiras diferentes das bactérias atingirem a bexiga: ou são introduzidas com o cateter durante a algaliação, ou migram pelo lado externo da algália ou progridem pelo lúmen interno da algália (Carvalho et al., 2012).

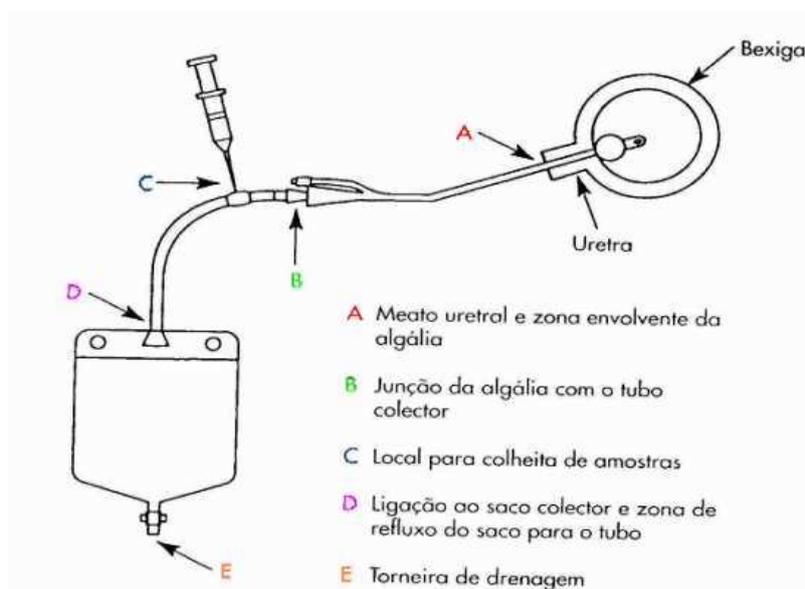


Figura 1. Vias de acesso das bactérias em doentes cateterizados (Carvalho et al., 2012).

3.2.3. Fatores de Risco

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento desta infecção nosocomial é a duração da cateterização. Seguindo-se depois os fatores de risco adicionais como pertencer ao sexo feminino, ter idade avançada e não ter um sistema de drenagem fechado (Lo et al., 2008).

O método de introdução do cateter, os cuidados a ter na sua manutenção e a suscetibilidade do hospedeiro são fatores preponderantes no risco de aquisição de uma infecção urinária (Carvalho et al., 2012).

3.2.4. Etiologia

As bactérias comumente presentes nas infecções do trato urinário são *Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulase-negativa; *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., e *Acinetobacter* spp (Ghadiri, Vaez, Khosravi, e Soleymani, 2012).

“As bactérias responsáveis provêm da flora intestinal, tanto normal (*Escherichia coli*), como adquirida no hospital (*Klebsiella* spp. multiresistente)” (Girard et al., 2002).

Como de pode constatar com os resultados do IPI 2012, as *Enterobacteriaceae* foram responsáveis por 60,3% das infecções urinárias. Neste grupo, a *Escherichia coli* teve uma prevalência de 31,4% do total de infecções urinárias. E em relação aos fungos, a *Candida albicans* foi responsável por 8,5% destas infecções (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 4. Etiologia microbiana das infecções das vias urinárias (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Grupos de Microrg. isolados	Microrganismos	N.º	%
Gram negativo	<i>Escherichia coli</i>	116	31,4%
	<i>Klebsiella</i> sp.	59	16,3%
Enterobacteriáceas (221) 60,3%	<i>Proteus</i> sp.	22	6,1%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42	11,6%
	<i>Acinetobacter</i> sp.	14	3,9%
	Outros	1	
	<i>Enterobacter</i> sp.	13	3,6%
Gram negativo Não fermentativo	Outros	11	
	<i>Enterococcus</i> sp.	37	10,2%
Gram positivo	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	3,6%
	Outros	1	
	<i>Candida albicans</i>	31	8,5%

3.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico de uma infeção bacteriana do trato urinário é feito quando existe a presença de bactérias na urina (bacteriúria) em que a concentração em unidades formadoras de colónias de uma só espécie é superior a 10^5 por mL de urina colhida corretamente do jacto médio (Ghadiri et al., 2012).

Na figura 2, encontra-se a definição de infeção do trato urinário, na qual o doente precisa de reunir pelo menos um dos critérios.

Critério	Definição
1	O doente tem, pelo menos, 1 dos seguintes sinais ou sintomas sem causa reconhecida: febre, urgência/frequência, disúria ou fraqueza suprapúbica e a cultura de urina apresenta crescimento de mais de 100 000 microrganismos por mL de urina com não mais do que 2 espécies de microrganismos.
2	O doente tem, pelo menos, 2 dos seguintes sinais ou sintomas sem causa reconhecida: febre, urgência/frequência, disúria ou fraqueza suprapúbica e pelo menos 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Teste positivo para esterase leucocitária e/ou nitritos na urina• Piúria• Microrganismos evidentes com técnica de Gram• Pelo menos 2 culturas de urina com isolamento repetido do mesmo uropatógeno com, pelo menos, 100 colónias/mL.• Menos de 100 000 colónias/mL de um único uropatógeno num doente tratado com um agente antimicrobiano eficaz para uma infeção do trato urinário• Diagnóstico realizado pelo médico de uma infeção do trato urinário• Terapia instituída pelo médico para uma infeção do trato urinário
3	O doente teve um cateter urinário 7 dias antes da amostra ser colhida e a cultura mostrou crescimento de mais de 100 000 microrganismos por mL de urina com não mais de 2 espécies de microrganismos e o doente não apresenta febre, urgência/frequência, disúria ou fraqueza suprapúbica.

Figura 2. Definição de infeções do trato urinário: o doente tem de reunir pelo menos um dos critérios (Elpern et al., 2009).

3.3. Infeções do Local Cirúrgico

3.3.1 Epidemiologia

Os resultados do IPI 2012 permitiram concluir que a infeção do local cirúrgico registou uma taxa de prevalência de 2,1% (1,9-2,3) e representou 18% das Infeções Hospitalares, tendo sido a terceira infeção mais frequente (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

As infeções do local cirúrgico estão associadas a uma morbilidade considerável e ao prolongamento do internamento (Collier et al., 2008).

Antes da primeira metade do século XIX, era comum os doentes desenvolverem, após uma cirurgia, uma “febre irritativa”, seguida de uma drenagem purulenta na incisão, sépsis e, muito frequentemente, morte. Apenas a partir de 1860, quando Joseph Lister apresentou os princípios da anti-sépsia, é que a morbilidade devido a infeções pós-operatórias diminuiu substancialmente. O trabalho de Lister mudou radicalmente a cirurgia de uma atividade associada a infeção e morte para uma conduta que podia eliminar o sofrimento e prolongar o tempo de vida (Mangram et al., 1999).

Nos anos de 1986 a 1992, através do sistema de vigilância epidemiológica NNIS, constatou-se que esta foi a infeção mais frequente (37%) (DGS, 2004).

Em conjunto com a pneumonia, a infeção urinária e a bacteriemia relacionada com os cateteres vasculares centrais, a infeção do local cirúrgico é uma das infeções nosocomiais mais frequentes (DGS, 2004).

É a infeção mais frequente nos serviços de Cirurgia. (DGS, 2004) Pelo menos 5% dos doentes submetidos a um procedimento cirúrgico desenvolvem uma infeção do local cirúrgico (Collier et al., 2008).

Graças aos progressos na cirurgia e na anestesia, mesmo doentes com elevado risco de infeções do local cirúrgico, são operados. No entanto, o número destas infeções tem aumentado ultimamente, pois os doentes são mandados mais cedo para casa (Collier et al., 2008).

3.3.2. Fisiopatologia

“A contaminação da ferida operatória pode ser endógena (bactérias do próprio doente) ou exógena (bactérias estranhas ao doente – da equipa cirúrgica, dos dispositivos médicos, das superfícies, dos equipamentos e do ar)” (DGS, 2004).

As infeções do local cirúrgico são infeções que podem ir desde uma ferida espontânea limitada que surge dentro de 7-10 dias depois de uma operação, até uma complicação pós-operatória com elevado risco de vida, como uma infeção do esterno após uma cirurgia cardíaca. A maioria destas infeções é devida a contaminação da incisão durante a cirurgia com microrganismos da flora do doente. Já a causa da infeção ser

microrganismos provenientes de uma fonte externa do doente é menos comum (Collier et al., 2008).

3.3.3. Fatores de Risco

Em alguns tipos de cirurgias, existem algumas características do doente que podem estar associadas a um maior risco de contrair infeção, sejam elas: ser diabético, ser fumador, fazer corticosteróides sistémicos cronicamente, ser obeso, ser criança ou idoso, ter um pobre estado nutricional e ter sido submetido a uma transfusão sanguínea antes da cirurgia (Mangram et al., 1999).

O risco de uma infeção do local cirúrgico pode ser calculado através da seguinte forma: (Quantidade de inócuo x virulência) / (resistência do hospedeiro) (Mangram et al., 1999).

Se uma ferida cirúrgica estiver contaminada com mais de 10^5 microrganismos por grama de tecido, o risco de infeção do local cirúrgico fica francamente maior. Contudo, quando existir material em contacto com a ferida, a quantidade de microrganismos necessária para desenvolver infeção será muito menor (Mangram et al., 1999).

3.3.4. Etiologia

As bactérias que mais frequentemente causam infeção do local cirúrgico são semelhantes em vários países. Na Comunidade Europeia, 27-40% são devidas a *Staphylococcus aureus*, 6-11% a Estafilococos coagulase-negativa, 3-15% *Escherichia coli* e 7-10% a *Pseudomonas* spp. (Carvalho et al., 2012).

Algumas infeções do local cirúrgico também podem ser causadas por microrganismos patogénicos pouco comuns, como *Rhizopus oryzae*, *Clostridium perfringens*, *Rhodococcus bronchialis*, *Nocardia farcinica*, *Legionella pneumophila*, *Legionella dumoffi* e *Pseudomonas multivorans*. Estes surtos raros são devidos a compressas contaminadas, gazes contaminadas, água da torneira, pessoal cirúrgico colonizado ou a soluções desinfetantes contaminadas (Mangram et al., 1999).

Com o IPI 2012, verificou-se que houve confirmação etiológica em 70% destas infecções. E a maioria (50,2%) das infecções em que houve confirmação etiológica foi causada por bactérias de Gram positivo, nomeadamente *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativa e *Streptococcus* spp. (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 5. Etiologia microbiana das infecções do local cirúrgico (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Grupos de Microrg. isolados	Microrganismos	N.º	%
Gram negativo Enterobacteriaceas (87) 31,6%	<i>Escherichia coli</i>	33	37,9%
	<i>Klebsiella</i> sp.	23	26,4%
	<i>Proteus</i> sp.	14	16,0%
	<i>Enterobacter</i> sp.	9	10,3%
	Outros	8	
Gram negativo Não fermentativos (38) 13,8%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	63,1%
	<i>Acinetobacter</i> sp.	9	23,7%
	Outros	2	
Gram positivo (138) 50,2%	<i>Enterococcus</i> sp.	52	37,9%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	68	49,3%
	<i>Staphylococcus</i> CN	15	10,9%
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	
	Outros	1	
Anaeróbios (4) 1,5%		4	1,5%)
Fungos (7) 2,5%	<i>Candida</i> sp.	7	

3.3.5. Diagnóstico

É vital que se use uma definição precisa de infecção do local cirúrgico. Esta deve ser entendida por enfermeiros e cirurgiões. O uso de uma definição universal permite que se possam comparar taxas entre cirurgiões e hospitais (*WHO Guidelines for Safe Surgery*, 2009).

A infecção do local cirúrgico é um tipo de infecção nosocomial em que ocorre uma infecção após um procedimento invasivo (cirúrgico) (Collier et al., 2008).

Atualmente, o sistema de classificação que se usa para avaliar a ferida cirúrgica é do NHSN. Segundo os critérios do NHSN, as infecções do local cirúrgico dividem-se em dois grupos: incisional e de órgão e/ou espaço. As infecções incisionais são depois divididas em superficiais (atingem a pele e o tecido celular subcutâneo) e profundas (atingem a aponevrose e a camada muscular). As infecções de órgão e/ou espaço

envolvem qualquer local manipulado ou aberto durante o procedimento cirúrgico, não incluindo a incisão (Carvalho et al., 2012).

Como se pode constatar pela Tabela 6., segundo o relatório do IPI 2012, as infeções do local cirúrgico de órgão/espço constituíram 41,8% do total de infeções do local cirúrgico. A infeção incisional profunda representou um terço e a incisional superficial representou 25,1% (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 6. Infeção do Local Cirúrgico (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Infeção do Local Cirúrgico	Nº (taxa de prevalência)	% do total de infeções
Total ILC	374 - 2,1% (1,9 – 2,3)	18%
Incisional Superficial	94	4,6 (25,1%)
Incisional Profunda	124	5,9 (33,1%)
Órgão/Espço	156	7,5 (41,8%)

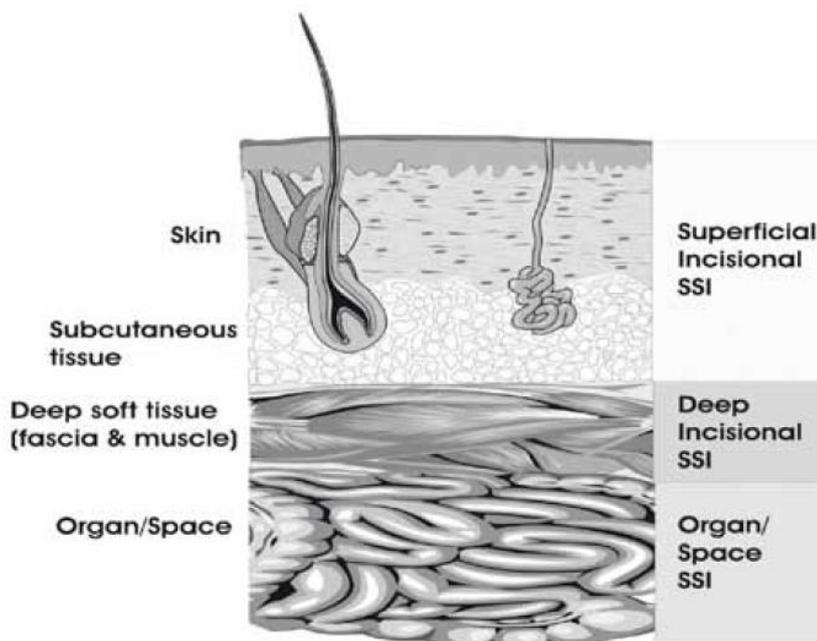


Figura 3. Secção transversal de abdómen com a classificação de infeção do local cirúrgico segundo o CDC (WHO Guidelines for Safe Surgery, 2009).

Seguindo as definições do CDC, as feridas são classificadas de acordo com a probabilidade e grau de contaminação da ferida no momento da intervenção cirúrgica. Assim, uma ferida pode ser limpa, limpa-contaminada, contaminada, ou suja ou

infetada. Uma ferida limpa resulta de uma cirurgia eletiva, não traumática, não infetada em que não houve transgressão da técnica cirúrgica e em que não se penetrou no trato respiratório, digestivo, genito-urinário e cavidade orofaríngea. Uma ferida limpa-contaminada é uma ferida cirúrgica de intervenções em que se penetrou num dos tratos referidos, em condições controladas (técnica cirúrgica correta) e sem contaminação. Uma ferida contaminada resulta de uma intervenção com graves transgressões de técnica cirúrgica, é uma ferida traumática em que se penetrou num dos tratos em presença de infeção. E uma ferida suja ou infetada é uma ferida traumática com tecido desvitalizado, corpos estranhos e contaminação fecal ou uma ferida em que o tratamento cirúrgico foi tardio (DGS, 2004).

Está provado que a não utilização destes critérios para classificar uma infeção do local cirúrgico afeta substancialmente as taxas reportadas (Mangram et al., 1999).

3.4. Infeções da Corrente Sanguínea Nosocomiais

3.4.1. Epidemiologia

As infeções nosocomiais da corrente sanguínea (INCS) são das infeções nosocomiais que mais contribuem para a morbidade e mortalidade hospitalares (Marra et al., 2011; Passerini, Ghezzi, Sandri, Radice e Biffi, 2011; Pina e Silva, 2012; Wójkowska-Mach et al., 2012; Pereira et al., 2013). A mortalidade associada a estas infeções é multifatorial. A fonte de infeção, a etiologia, a idade, as doenças subjacentes, a doença aguda e o ajuste da terapêutica antibiótica, todos contribuem para o resultado final. Portanto, as estimativas da mortalidade associada a estas infeções podem variar muito, de acordo com a presença ou ausência destes fatores de risco em diferentes populações de doentes (Vogelaers, Lambert e Blot, 2011).

Em 2012, a taxa de prevalência das INCS foi de 0,9% (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

A infeção da corrente sanguínea é o tipo de infeção nosocomial mais frequente em crianças, sendo a mortalidade nestes doentes elevada, principalmente se estiverem em estado crítico (Pereira et al., 2013).

Este tipo de infeção é a complicação mais problemática em doentes submetidos a cirurgias devido às elevadas taxas de mortalidade. O maior risco destas infeções está associado às cirurgias abdominais e torácicas (Wójkowska-Mach et al., 2012).

A taxa de mortalidade em doentes com INCS é aproximadamente de 28,1%, no entanto, existem variações em função da idade. Nos indivíduos com idade superior a 80 anos, a taxa de mortalidade é cerca de 45,4% (Pina e Silva, 2012).

As INCS mais frequentes são de origem primária (63,8%), seguindo-se as de origem secundária (36,2%). Quando estas infeções estão associadas a cateter venoso central, a sua prevalência é de 23,6% (Pina e Silva, 2012). Aquando da realização do IPI 2012, a INCS foi secundária a uma infeção noutra local em 53 doentes, com uma taxa de prevalência de 0,3%. Destas, 32% foram derivadas de infeções pulmonares, 30,2% derivadas de infeções urinárias e 16,9% derivadas de infeções do local cirúrgico (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Relativamente às INCS secundárias, as maiores taxas de mortalidade verificam-se nas infeções das vias respiratórias, das vias urinárias e da pele e tecidos moles (Pina e Silva, 2012).

A INCS secundária à infeção nosocomial do trato urinário ocorre menos frequentemente que esta última mas está associada a morbilidade e mortalidade substanciais. Neste tipo de infeção, a taxa de mortalidade é cerca de 32,8%. (Chang et al., 2012)

As INCS associadas ao uso de cateter venoso central são comuns, potencialmente fatais e implicam elevados custos. Não se sabe ao certo quantas destas infeções é possível prevenir. (Pronovost et al., 2013) No entanto, estudos realizados em hospitais mostraram reduções das taxas destas infeções nas UCI através da adesão de *guidelines* recomendadas para a inserção de cateteres. (Srinivasan et al., 2011; Pronovost et al., 2013)

No IPI 2012, dos 170 casos de INCS, 38 foram associados ao uso de cateter venoso central e 1 caso foi associado ao uso de cateter venoso periférico (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

3.4.2. Fisiopatologia

Há quatro vias conhecidas para a contaminação dos cateteres:

1. Migração de microrganismos da flora da pele do local de inserção ao longo da superfície do cateter com colonização da extremidade do cateter. Esta é a via de infecção mais comum para cateteres de uso de curta duração.
2. Contaminação direta do cateter pelo contacto das mãos, de fluídos contaminados ou de dispositivos contaminados.
3. Menos frequentemente, os cateteres podem ser contaminados através da via sanguínea a partir de um foco de infecção distante.
4. Fluídos intravenosos contaminados que vão provocar a infecção da corrente sanguínea, o que raramente acontece (O'Grady et al., 2011)

3.4.3. Fatores de Risco

Os fatores de risco extrínseco mais significativos para o aparecimento da infecção são a presença de cateter venoso central e de nutrição parentérica (Pina e Silva, 2012).

Segundo Wójkowska-Mach et al. (2012), os principais factores intrínsecos que aumentam o risco de infecção são a idade, doenças subjacentes, traumatismos, métodos de tratamento invasivos, tratamento antibiótico e imobilização durante longos períodos de tempo.

Os recém-nascidos de muito baixo peso têm um risco acrescido de desenvolvimento de uma INCS. Estas infecções ocorrem mais em unidades de cuidados intensivos neonatais e estão associadas ao uso de um cateter venoso central (Leistner et al., 2013).

3.4.4. Etiologia

A maioria das infecções nosocomiais da corrente sanguínea é causada por um agente apenas. Os microrganismos que apresentam padrões de resistência mais preocupantes

são MRSA e *Acinetobacter baumannii* com resistência superior a 90% às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenemos (Pina e Silva, 2012).

Sabe-se que uma infeção por MRSA não tem um impacto significativo no resultado final dos doentes com bacterémia por estafilococos (Naves, Trindade e Filho, 2012; Rong et al., 2012).

Segundo Pereira et al. (2013), as taxas de resistência antimicrobiana dos microrganismos causadores de qualquer infeção nosocomial estão a aumentar, principalmente entre as bactérias de Gram negativo (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*).

Candida é uma das causas importantes de INCS que implica taxas elevadas de morbilidade e mortalidade nos hospitais. De uma forma global, 50% das candidémias são devidas a *Candida albicans*. As espécies não-*albicans* incluem *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*. A *Candida parapsilosis* é a que está associada a valores de taxa de mortalidade mais baixos (36,2%). Já os doentes com infeção da corrente sanguínea por *Candida krusei* são os que apresentam maiores taxas de mortalidade (Bassetti et al., 2011).

Os principais microrganismos isolados em infeções da corrente sanguínea secundárias a infeções nosocomiais do trato urinário são *Enterococcus* spp. e *Candida* spp. (Chang et al., 2012).

Com o IPI 2012, detetou-se que os microrganismos mais prevalentes nas infeções da corrente sanguínea foram *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativa, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Tabela 7. Etiologia microbiana das infecções nosocomiais da corrente sanguínea (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013)

Grupos de Microrg. isolados	Microrganismos	N.º	%
Gram negativo Enterobacteriaceas (52) 27,4%	<i>Escherichia coli</i>	20	38,5%
	<i>Klebsiella sp.</i>	19	36,5%
	<i>Enterobacter sp.</i>	4	7,7%
	<i>Proteus sp.</i>	3	5,8%
	Outros	6	
Gram negativo Não fermentativos (28) 14,2%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	71,4%
	<i>Acinetobacter sp.</i>	7	25,0%
	<i>Stenotrophomonas</i>		
Gram positivo (92) 48,4%	<i>Enterococcus sp.</i>	20	21,7%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	35	38,0%
	<i>Staphylococcus CN</i>	30	32,6%
	<i>Streptococcus sp.</i>	4	4,3%
	Outros	3	
Fungos (16) 8,4%	<i>Candida sp.</i>	15	
	<i>Aspergillus</i>	1	

3.4.5. Diagnóstico

O CDC define que se está em presença desta infeção quando se encontra um microrganismo patogénico na hemocultura (uma única hemocultura para microrganismos não comumente presentes na pele e duas ou mais hemoculturas para microrganismos comumente presentes na pele) de um doente que teve um cateter venoso central no momento da infeção ou durante as 48 horas antes do desenvolvimento da infeção (Srinivasan et al., 2011).

Caso o microrganismo isolado seja um contaminante da pele (ex. difteróides, *Propionibacterium spp.*, *Bacillus spp.*, estafilococos coagulase negativa ou *Micrococcus spp.*), para se confirmar o diagnóstico é necessária a presença dos seguintes critérios: presença de um cateter intravascular, início de tratamento antibiótico, e pelo menos um dos seguintes, febre, arrepios ou pressão arterial sistólica de 90 mmHg (Chai et al., 2012)

4. Resistências aos Antimicrobianos

4.1. Evolução do Uso dos Antimicrobianos

Desde meados do século XX que a terapia antibiótica melhorou em muito os cuidados prestados aos doentes. Contudo, o mau ou o excessivo uso dos antibióticos resultou, entre outras coisas, no aumento da resistência bacteriana (Fishman, 2006).

“O uso inadequado de antimicrobianos, potenciado pela sua maior acessibilidade, promoveu a emergência e a seleção de bactérias resistentes e multirresistentes”, sendo a resistência aos antimicrobianos “uma das maiores ameaças à saúde pública” (Despacho n.º 20729/2008).

O aumento das resistências aos antimicrobianos que são usados para tratar infeções nosocomiais constitui um grave problema de saúde pública (Masterton, 2009; França, 2009). Este aumento deve-se ao uso de antimicrobianos que cria uma pressão seletiva nos microrganismos, permitindo a transmissão entre doentes e a existência destes microrganismos resistentes no ambiente (Masterton, 2009). A terapia antimicrobiana promove a multiplicação de microrganismos resistentes já existentes e a troca de mecanismos de resistência entre si (Deasy, 2009). As infeções causadas por estirpes resistentes resultam em taxas de mortalidade e morbilidade mais altas e hospitalização prolongada (Masterton, 2009). Este problema tem, assim, um impacto social e económico significativo (França, 2009).

Segundo os dados do ECDC, Portugal faz parte dos países da Europa com maiores taxas de resistência aos antimicrobianos (Despacho n.º 20729/2008).

Consoante a demonstração feita por estudos epidemiológicos, o nível de consumo de classes específicas de antimicrobianos está associado a resistências a essas mesmas classes. Deste modo, o uso racional dos antimicrobianos e a prevenção da emergência de estirpes resistentes são as estratégias com maior impacto na contenção da resistência aos antimicrobianos (Despacho n.º 20729/2008).

Das bactérias de Gram positivo, o MRSA e o *Enterococcus faecium* representam os maiores obstáculos terapêuticos. Depois da introdução da penicilina e, mais tarde, da meticilina, o *Staphylococcus aureus* desenvolveu rapidamente resistência a estes compostos β -lactâmicos (Arias e Murray, 2009). A meticilina foi introduzida em 1959 e no início da década de 60 apareceram surtos de *Staphylococcus aureus* resistentes a este

antibiótico (Deasy, 2009). Em 2003, mais de 50% dos *Staphylococcus aureus* isolados nos hospitais dos EUA eram MRSA (Arias e Murray, 2009; Doron e Davidson, 2011). Devido à falha terapêutica dos glicopéptidos, houve, primariamente, mutações indefinidas que conferiram resistência à vancomicina, mas, rapidamente se detetaram *Staphylococcus aureus* com alta resistência a este antibiótico. Já foram detetadas estirpes desta bactéria multi-resistentes à clindamicina, fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina e rifampicina (Arias e Murray, 2009).

Relativamente às infeções nosocomiais provocadas por bactérias de Gram negativo, a situação é ainda mais preocupante, visto que, não há antibióticos em fase de desenvolvimento avançada com atividade contra estes microrganismos. Destes microrganismos multi-resistentes, a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter* spp. são os que apresentam as resistências mais conhecidas. Contudo, mais recentemente, a resistência aos antibióticos mais potentes estendeu-se a membros da família *Enterobacteriaceae*, incluindo estirpes de *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp.. Igualmente preocupante é o facto destas bactérias de Gram negativo multi-resistentes terem sido detetadas em doentes fora do ambiente hospitalar, como é o caso de *Escherichia coli* causadoras de infeções do trato urinário produtoras de β -lactamases e resistentes ao trimetoprim-sulfametaxazol e às fluoroquinolonas (Arias e Murray, 2009).

Em 2008, surgiu o conceito “ESKAPE bugs” que é um conjunto de seis microrganismos multirresistentes com duas características comuns: capacidade de persistência no meio ambiente em condições adversas e tratamento difícil. Os microrganismos são: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (Coelho, 2012).

Relativamente, aos dados conseguidos com o IPI 2012, onde se conseguiu identificar microrganismos em 53,4% das IN, constatou-se que: 73,7% dos *Staphylococcus aureus* eram resistentes à meticilina; 22,1% dos *Enterococcus* spp. eram resistentes à vancomicina; houve 27,5% das *Pseudomonas aeruginosa* e 84,5% dos *Acinetobacter* spp. que apresentaram resistência a carbapenemos; houve um grande número de *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas e um número crescente destas resistentes a carbapenemos (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

4.2. O Futuro dos Antibióticos e das Resistências

De acordo com Wise (2006), “se as taxas de resistência antimicrobiana continuarem a subir, ver-se-á o retorno da era pré-antibiótica”. No relatório mais recente sobre riscos globais, o WEF concluiu que “indiscutivelmente o maior risco(...) para a saúde pública é sob a forma de bactérias resistentes aos antibióticos. Vivemos num mundo de bactérias em que não é possível escapar à curva de mutação. Um teste à nossa resiliência será ver até onde deixaremos a curva cair” (Spellberg, Barlett e Gilbert, 2013).

Cada dose de antimicrobiano aumenta a vantagem do pequeno número de bactérias que lhe apresentam resistência. Quanto mais um antimicrobiano é usado, mais rapidamente as bactérias resistentes a esse antimicrobiano são selecionadas e o seu número aumenta. Até agora não existia problema pois eram formulados novos antimicrobianos para substituir os antigos. No entanto, apesar de estarem em desenvolvimento alguns compostos novos, os especialistas avisam que estamos décadas atrasados, tendo em conta o ritmo de desenvolvimento destes novos compostos. Além do mais, nenhum dos novos compostos terá ação contra certas bactérias mortais, as quais desenvolveram recentemente resistência aos antimicrobianos mais fortes (carbapenemos) e são causadoras de taxas de mortalidade superiores a 50% (Howell, 2013).

Sabe-se que o número de MRSA está a estabilizar e, possivelmente, a diminuir, mas não tão rapidamente como estava previsto. Já para a *Klebsiella pneumoniae* resistente existe uma tendência crescente. Pode concluir-se que todos os antimicrobianos serão ineficazes para tratar infeções comuns e a era pós-antibiótica significará o fim da medicina moderna como a conhecemos (Howell, 2013). É difícil de imaginar como se realizarão todos os procedimentos cirúrgicos como transplantes, quimioterapia ou como se resolverão as infeções dos doentes críticos ou com HIV se não houver agentes antimicrobianos eficazes (Arias e Murray, 2009).

4. Resistências aos Antimicrobianos

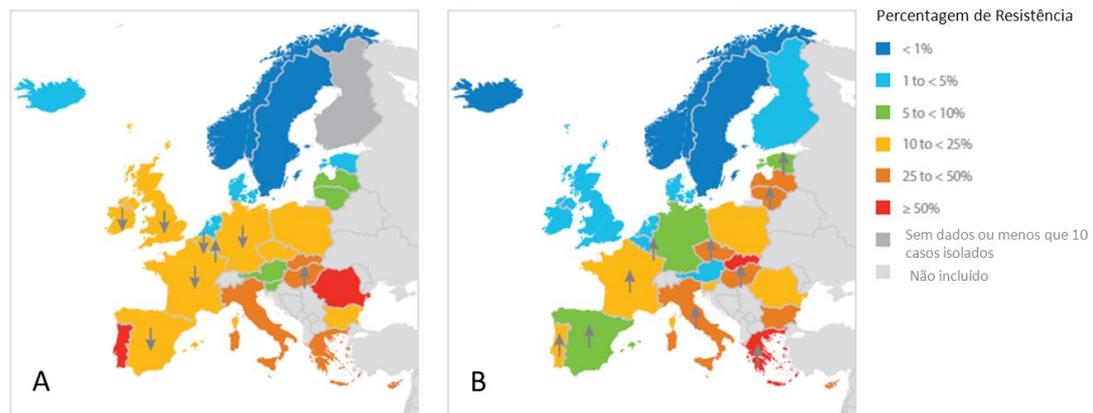


Figura 4. Percentagem de infecções da corrente sanguínea mostrando a multi-resistência, EU, 2011 e tendência para 2008-2011. A) MRSA; B) *Klebsiella pneumoniae* resistente a 3 classes de antibióticos (cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos). Os símbolos ↑ ↓ indicam uma tendência significativa crescente e decrescente respetivamente para o período 2008-2011 que foram calculadas por laboratórios (Howell, 2013).

Nas últimas duas décadas, foram desenvolvidos poucos agentes antimicrobianos (Masterton, 2009). As razões pelas quais o desenvolvimento de novos antimicrobianos abrandou (desde 1987 que não são descobertas novas classes) foram explicadas no relatório do WEF. Primeiro, os medicamentos usados no tratamento de doenças crónicas (ex. diabetes e hipertensão arterial) conferem um maior retorno do investimento para a indústria farmacêutica pois atingem uma rápida e larga penetração no mercado, enquanto que, um novo antibiótico, tem de ser resguardado, sendo o último recurso para um tratamento e, em cada vez, será usado durante pouco tempo (algumas semanas), resultando em vendas reduzidas para a indústria. O que também tem impedido o desenvolvimento de novos antibióticos é o facto de as pequenas empresas não terem condições para suportar o custo que advém dos ensaios clínicos requeridos neste processo. E, por último, os crescentes esforços investidos na exploração de novas tecnologias científicas como a genética, a nanotecnologia e a biologia sintética têm divergido a atenção dos investigadores (Howell, 2013).

A resistência aos antimicrobianos manifesta-se através de diversos mecanismos que envolvem a alteração do local-alvo, o controlo do influxo e efluxo do antimicrobiano e a inativação da substância mediada por enzimas. Quando há mutações nos genes alvo, a resistência pode evoluir rapidamente. E os próprios antimicrobianos podem promover estas mutações. As resistências à maioria dos antimicrobianos ocorrem devido à existência de enzimas eficientes, proteínas de efluxo e outros sistemas de transporte que,

normalmente, são altamente específicas para aquelas moléculas de antimicrobiano. Estas resistências devem-se à seleção natural que ocorreu durante o passado. Existe evidência que organismos não patogénicos presentes no meio ambiente constituem reservatórios de genes que têm o potencial de serem transmitidos a organismos patogénicos, conferindo-lhes resistência (Bhullar et al., 2012).

Apesar dos esforços no controlo da infeção, em planos de ação antimicrobianos e no desenvolvimento de novos antimicrobianos, a resistência antimicrobiana continua a aumentar, sendo necessárias novas ideias que complementem a abordagem tradicional. Assim, é importante ter em conta que as bactérias (procariotas) já “inventaram” os antimicrobianos há biliões de anos e a resistência é, primariamente, o resultado da adaptação bacteriana durante eras de exposição aos antibióticos. O uso dos antimicrobianos permite a seleção de populações bacterianas resistentes pré-existentes na natureza. Mesmo que se eliminasse todo o uso “inapropriado” de antimicrobianos, continuariam a ocorrer infeções resistentes aos antimicrobianos, se bem que ocorreriam com menor frequência. É ainda importante lembrar que depois de biliões de anos de evolução, os micróbios ganharam antimicrobianos para todos os alvos bioquímicos e, conseqüentemente, ganharam também mecanismos de resistência para proteger todos esses alvos. (Spellberg *et al.*, 2013) Um facto que o comprova foi a recente descoberta de uma bactéria multi-resistente em grutas subterrâneas que se encontrava isolada da superfície do planeta há 4 milhões de anos. (Bhullar *et al.*, 2012) “As bactérias são campeões da evolução e alguns microrganismos adaptaram-se de tal modo que constituem agora um sério desafio clínico para os humanos” (Arias e Murray, 2009).

As estratégias promissoras no combate às resistências estão divididas em cinco categorias. Estas estratégias têm como objetivo em primeiro lugar prevenir a ocorrência de infeções, encorajar novos modelos económicos que estimulem o investimento em tratamentos anti-infecciosos, diminuir a velocidade de distribuição de resistências de modo a prolongar a vida útil dos antibióticos, descobrir novas maneiras de atacar microrganismos de uma forma que não promova o desenvolvimento de resistências e alterar as interações hospedeiro-microrganismo de modo a modificar a doença sem atacar necessariamente o microrganismo (Spellberg et al., 2013).

Uma infusão de anticorpos monoclonais ou de glóbulos brancos que se ligam a microrganismos são exemplos de tratamentos que não promovem o desenvolvimento de resistências (Spellberg et al., 2013). E um exemplo de um tratamento que não envolve a eliminação do microrganismo mas bloqueia o seu acesso ao hospedeiro é um antibiótico

de uma nova classe (inibidores da LpxC), que inibe a síntese de lipopolissacarídeos em bactérias de Gram negativo, não mata a *Acinetobacter baumannii* mas possibilita que o microrganismo não cause doença no hospedeiro (Lin et al., 2012).

São necessárias novas abordagens que se baseiem na “reconceptualização da natureza das resistências, das doenças e da sua prevenção” (Spellberg et al., 2013).

4.3. Plano de Ação Antimicrobiano (“Antimicrobial Stewardship”)

Vários estudos sugeriram que em mais de 50% dos casos, o uso do antimicrobiano é inapropriado ou desnecessário, seja no hospital, no ambulatório ou na comunidade (Fishman, 2006). No ano de 1998, aproximadamente 55% dos antimicrobianos prescritos para infecções respiratórias agudas foram usados para tratar infecções que não tinham etiologia bacteriana (Gonzales, Malone, Maselli e Sande, 2001).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde recomendou que todos os países assegurassem a criação de medidas para desenvolver guidelines nacionais para o uso de antimicrobianos (WHO, 1998).

Em Abril de 2005, a “World Health Assembly” considerou que a resistência antimicrobiana era uma ameaça à saúde pública e apelou, novamente, para o uso racional dos antimicrobianos pelos prescritores e pelos doentes (Allerberger e Mittermayer, 2008).

A componente chave de uma abordagem multifacetada para prevenir a emergência da resistência antimicrobiana é o “Antimicrobial Stewardship” (Fishman, 2006), que neste trabalho é traduzido para Plano de Ação Antimicrobiano.

O Plano de Ação Antimicrobiano define-se como sendo a otimização da seleção, dose e duração do tratamento antimicrobiano de modo a atingir o melhor resultado clínico no tratamento ou na prevenção de uma infecção, com a menor toxicidade possível para o doente e o menor impacto na resistência antimicrobiana (Gerding, 2001; Allerberger e Mittermayer, 2008).

O Plano de Ação Antimicrobiano tem três objetivos. O primeiro consiste em ensinar os profissionais de saúde a garantirem que cada doente recebe o antibiótico mais apropriado, numa dose que garanta o combate ao microrganismo e que cause o menor

dano colateral possível (por exemplo, não causar resistência no doente ou nos seus contactos), e que a duração do tratamento seja a correta. O segundo objetivo é prevenir que haja uma utilização exagerada de antimicrobianos, uma má utilização destes, ou mesmo, um abuso de utilização de determinado antimicrobiano. Muitas vezes, são dados antibióticos a doentes que têm infeções virais ou processos não infecciosos (por exemplo febre em doente com pancreatite) ou infeções bacterianas que não requerem terapêutica antimicrobiana (por exemplo abscessos na pele). A má utilização de antimicrobianos é por exemplo quando não se ajusta a terapêutica antimicrobiana ao organismo identificado na cultura. E, o abuso de utilização de determinado antimicrobiano pode acontecer quando um médico o prescreve por interesse financeiro. O terceiro objetivo consiste em minimizar o desenvolvimento de resistências. Os doentes previamente expostos a antimicrobianos são mais suscetíveis de serem infetados ou de ficarem colonizados por microrganismos resistentes (Doron e Davidson, 2011).

O Plano de Ação Antimicrobiano envolve: estratégias que reduzem os reservatórios de microrganismos resistentes; uma melhoria dos métodos de diagnóstico para identificar a etiologia das infeções; o desenvolvimento de novos antimicrobianos e vacinas; uma melhoria do uso de vacinas já existentes; medidas de controlo de infeção que previnem a transmissão de espécies resistentes (particularmente nos locais onde se prestam cuidados de saúde nos quais microrganismos multi-resistentes crescem muito frequentemente); instrução sobre o problema das resistências e a importância da sua prevenção (Fishman, 2006).

Em 2008, Howard, Sandoe e Olusoga (2011) constataram que o seu Centro Hospitalar Geriátrico tinha elevadas taxas de infeção por *Clostridium difficile* e de bacteriemias por MRSA, apesar de não serem usadas cefalosporinas em doentes idosos. Através de uma intervenção multidisciplinar, a equipa desenvolveu um Plano de Ação Antimicrobiano. Foi delineada uma estratégia para promover uma prescrição prudente de antibióticos. Esta estratégia incluiu:

1. Uma melhoria no Grupo de Prescrição de Antibióticos;
2. O uso de *guidelines* baseadas em evidência;
3. Programas de auditorias com ferramentas de suporte e feedback usando a internet;
4. Um feedback formal acerca do uso de antimicrobianos; restrições do uso de antimicrobianos de largo espectro que não estavam incluídas nas *guidelines*;

5. Mecanismos de feedback através de e-mail para tratamentos sem resultados;
6. Programas de formação para médicos e enfermeiros (Howard et al., 2011).

A duração da implementação da estratégia foi 12 meses. Através da análise dos resultados, constataram que foram escritas 96 novas *guidelines*, o número de doentes a fazer antibioterapia diminuiu de 35 para 25%, a designação da indicação da prescrição aumentou de 55 para 92%, o uso de antimicrobianos de largo espectro diminuiu em 22% e o número de casos de infeção por *Clostridium difficile* diminuiu de cerca de 80 para menos de 20 por mês. Concluiu-se que com o desenvolvimento e a promoção de um Plano de Ação Antimicrobiano, consegue reduzir-se o número de prescrições de antimicrobianos e de infeções nosocomiais (Howard et al., 2011).

Ainda existem poucos estudos sobre se um Plano de Ação Antimicrobiano limita ou não a emergência da resistência antimicrobiana e os relatórios não permitem chegar a uma conclusão. Além de que, normalmente, estes planos de ação são implementados em tempo de crise, como por exemplo, como resposta à emergência de resistências numa determinada instituição, e nessas alturas, são realizadas diversas intervenções, não se sabendo ao certo quais é que têm maior impacto na diminuição das resistências (Fishman, 2006).

5. Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos

5.1 A evolução do controlo de infeção em Portugal

Em 1930, é a primeira vez que há referência a controlo de infeção em Portugal (Neto, 2011). A instrução da DGS, aprovada por Despacho Ministerial, incluía recomendações respeitantes ao vestuário protetor, à higiene das mãos e à prevenção da transmissão de microrganismos a partir das vias aéreas superiores. (Costa, 2008) No entanto, só em 1979 é publicada a primeira circular informativa da DGH (Direcção-Geral dos Hospitais), onde é divulgada a Resolução 31 do Conselho da Europa sobre a institucionalização das Comissões de Controlo de Infeção. (Neto, 2011)

Após uma disposição do Conselho da Europa, em 1986, a DGH recomenda o controlo de infeção a todas as unidades de saúde (Neto, 2011). Em 1987, teve lugar a primeira Conferência Nacional sobre a Luta contra a Infeção Hospitalar e foi realizado um Inquérito às Comissões de Higiene, de modo a identificar quais os problemas existentes no controlo de infeção e os seus fatores condicionantes (Costa, 2008). É em 1988 que é instituído um projeto de controlo de infeção e que será substituído mais tarde, em 1999. De facto, com o Despacho do Diretor Geral de Saúde de 14 de Maio de 1999, cria-se um novo projeto de controlo de infeção, com o “objetivo de conhecer a verdadeira dimensão do problema e promover as medidas necessárias para a prevenção da infeção, através da identificação e modificação de práticas de risco” (Costa, 2008; *Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos - Orientações Programáticas* (PPCIRA), 2013). No ano de 2001, por despacho do Secretário de Estado da Saúde, o PNCI é transferido para o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (Costa, 2008). No entanto, em 2006, regressa de novo à DGS (Neto, 2011). O PNCI 1999, teve quatro objetivos gerais: o desenvolvimento de uma política comum de registo de infeção; a coordenação e monitorização do progresso da Vigilância Epidemiológica a nível nacional; a definição de necessidades de formação aos profissionais que gerem as Comissões de Controlo de Infeção; a análise dos dados e obtenção de indicações para as intervenções de prevenção, estabelecendo prioridades, e divulgação da informação de retorno (Costa, 2008).

Desde a criação do Projeto de Controlo de Infeção em 1988, foi realizado muito trabalho. Foram criados protocolos para a vigilância epidemiológica das seguintes infeções: INCS, infeções em unidades de cuidados intensivos, infeções do local

cirúrgico e infeções nas unidades de cuidados intensivos neonatais. Foi dada formação e informação aos profissionais de saúde (por exemplo: cursos de gestão do programa global de controlo de infeção, cursos de epidemiologia das IN, e cursos de Microbiologia aplicada ao Controlo da Infeção). Foram criadas normas de orientação clínica (por exemplo: Higienização do Ambiente nas Unidades de Saúde; Recomendações para a Higienização das Mãos nas Unidades de Saúde; Recomendações para a Prevenção da Infeção associada aos Dispositivos Intravasculares). E, foram criados manuais de boas práticas: Orientações para a Elaboração de um Manual de Boas Práticas em Bacteriologia; Prevenção de Infeções Adquiridas no Hospital; Critérios de Definição de Infeção do CDC (2003) (Costa, 2008). No ano de 2004, o PNCI de 1999, foi enquadrado no Plano Nacional de Saúde (PPCIRA, 2013).

Em 2007, é aprovado e publicado em Diário da República, o Programa Nacional de Controlo de Infeção Associada aos Cuidados de Saúde (Neto, 2011). O Despacho Ministerial n.º.14178/2007 determinou a criação de comissões de controlo de infeção nas “unidades públicas de prestação de cuidados de saúde integradas nas redes hospitalares, de cuidados continuados e de cuidados de saúde primários e no sector privado” (PPCIRA, 2013).

Com o objetivo de reverter as elevadas taxas de resistência aos antibióticos em Portugal, em 2008 criou-se o PNPRa, que é coordenado pela DGS. Assim foi criada a Comissão Técnica para a Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos (CTPRA) que tinha como objetivos, “conceber, implementar, monitorizar e avaliar o PNPRa” utilizando as estratégias seguintes: vigilância epidemiológica das resistências aos antimicrobianos; monitorização dos consumos de antimicrobianos, criação de orientações técnico-formativas; promoção da formação dos profissionais de saúde e da educação e informação ao público (Despacho n.º 20729/2008). O PNPRa tinha como população alvo os utilizadores das unidades prestadoras de cuidados do Sistema Nacional de Saúde, os profissionais envolvidos na prestação direta de cuidados de saúde e na prescrição de antimicrobianos e o público em geral. (PNPRa, 2009)

5.1.1. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos

Uma vez que o controlo da infeção e a prevenção de resistências estão diretamente relacionados, complementando-se ou tendo estratégias de intervenção comuns, justificou-se a fusão destes dois programas. (PPCIRA, 2013) Deste modo, a DGS desenvolve o PPCIRA, como programa de saúde de carácter prioritário (Despacho n.º 2902/2013).

Em Junho deste ano, foram publicadas as Orientações Programáticas do PPCIRA. O principal objetivo deste programa é reduzir as taxas de infeções associadas aos cuidados de saúde, hospitalares e da comunidade e reduzir a taxa de microrganismos com resistência aos antimicrobianos. Como objetivos específicos estão a vigilância contínua da infeção hospitalar, do consumo de antibióticos e da incidência de microrganismos multirresistentes de modo a atingir várias metas para os anos de 2014 e 2015. Pretende-se:

- Que o Número de hospitais aderentes à vigilância de microrganismos resistentes em 2014/ Número de hospitais do Sistema Nacional de Saúde em 2014 \geq 50%;
- Reduzir o consumo hospitalar de carbapenemos e quinolonas até 2015;
- Reduzir o número de bacteriemias por MRSA por 1000 dias de internamento até 2015;
- Reduzir a taxa de bacteriemias por MRSA no total de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* até 2015 (PPCIRA, 2013).

Como estratégias específicas de intervenção, o PPCIRA pretende que se preste informação/educação sobre controlo e prevenção de infeções relacionadas com os cuidados de saúde e resistências aos antimicrobianos e sobre o uso adequado de antimicrobianos. Pretende-se agregar instituições e representantes de várias áreas da saúde, dinamizar reuniões para a Preservação do Antibiótico e dinamizar a campanha de sensibilização do cidadão para o uso prudente dos antimicrobianos (PPCIRA, 2013).

Outra das estratégias trata-se da vigilância epidemiológica. Este programa prevê que tanto os hospitais como os laboratórios participem na vigilância das infeções, resistências e consumo de antimicrobianos, e que haja integração das bases de dados de vigilância epidemiológica destas infeções na Plataforma de Dados da Saúde (PPCIRA, 2013).

O programa prevê a “normalização de estrutura, procedimentos e práticas clínicas”. Por exemplo, pretende-se que haja a emissão de: Normas de Orientação Clínicas; práticas de controlo de infeção e de política de antimicrobianos. Outra intervenção neste âmbito resultará na extensão para os Agrupamentos de Centros de Saúde e para as Unidades de Cuidados Continuados das estruturas de consultadoria em controlo de infeção e uso de antimicrobianos (PPCIRA, 2013).

Por último, o PPCIRA, visa a monitorização da vigilância epidemiológica. Os indicadores de processo e de resultados avaliam a execução do programa (PPCIRA, 2013).

5.2. Programa “Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections” (ARHAI)

A nível europeu, em 2010 foi criado o ARHAI. Este programa baseia-se nos “ECDC Strategies for Disease Specific Programmes (2010-2013)” e os seus objetivos são os seguintes: 1) Melhorar a coordenação, os métodos e as capacidades da vigilância das RA, da vigilância do Consumo de Antimicrobianos e da vigilância das IACS na União Europeia; 2) Gerir um Sistema de Informação Epidémica Inteligente (“Epidemic Intelligence Information System” - EPIS). Este sistema consiste numa plataforma na internet que permite uma comunicação rápida entre órgãos competentes e especialistas sempre que houver eventos do âmbito das RA ou das IACS; 3) Fornecer Normas de Orientação baseadas na evidência e revisões sistemáticas sobre a prevenção e controlo de RA e de IACS em instituições de cuidados de saúde e na comunidade; 4) Contribuir para o treino na vigilância, prevenção e controlo de RA e IACS. O programa organiza cursos de curta duração e apoia uma avaliação do treino de controlo de infeção necessário na Europa; 5) Apoiar a realização de atividades dos Estados Membros no âmbito de RA, IACS e Consumo de Antibióticos através de visitas aos países e da organização de encontros nacionais onde se foquem pontos essenciais. Os principais objetivos dos encontros são promover a coordenação de atividades e a partilha de experiência e promover boas práticas entre os Estados Membros e o ECDC; 6) Coordenar o “Dia Europeu da Consciência do Antibiótico” em 18 de Novembro. De facto, desde a primeira vez em que se realizou este dia, em 2008, 37 países têm

desenvolvido campanhas nacionais e outras atividades que aumentam a consciência da população sobre o uso prudente dos antibióticos (ARHAI – About the Programme, 2010).

O programa prevê que até ao final deste ano devem ser publicados relatórios técnicos e relatórios de vigilância. Já foi publicado o relatório técnico sobre a avaliação de risco do impacto ambiental do uso de triazóis no desenvolvimento e na propagação de resistências aos triazóis em *Aspergillus* spp. e o relatório sobre a vigilância do consumo de antibióticos na Europa relativo ao ano de 2010 (ARHAI – About the Programme, 2010).

6. Terapêutica das Infeções Nosocomiais

6.1. Antimicrobianos usados em Portugal

Conforme explicado na Norma “Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos” da DGS para os laboratórios do Sistema Nacional de Saúde, publicada no dia 8 de Agosto deste ano, pretende-se que, através da dinamização do Sistema de Vigilância Epidemiológica, se fundamente e implemente uma política de prescrição e consumo de antimicrobianos. De facto, com a agilização de um sistema de vigilância epidemiológica que permita a “monitorização contínua do aparecimento de microrganismos com resistência intermédia ou resistência e multirresistência”, será possível diagnosticar práticas de prescrição inadequadas. Assim, poderão implementar-se procedimentos de contenção para a emergência de estirpes com resistências e para o controlo da sua transmissão. (Norma *Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos*, 2013).

Com o Relatório “Vigilância das Infeções do Local Cirúrgico – HELICS-Cirurgia” correspondente aos anos de 2006 a 2010, podem observar-se algumas práticas na utilização de antimicrobianos nos agrupamentos cirúrgicos do programa HELICS-SSI. Este programa envolveu as seguintes cirurgias: artroplastia do joelho, cirurgia da vesícula biliar, cirurgia do colon, apendicectomia, cura da hérnia e da parede abdominal e cesariana. Dependendo da cirurgia, a percentagem de utilização de cada antibiótico variou. Em todas as cirurgias, a maioria dos doentes fez antibioticoterapia profilática. Nestes doentes, os antibióticos prescritos foram a cefazolina, a ceftazidima, a ceftriaxona, a cefoxitina, o metronidazol e a amoxicilina com o ácido clavulânico. Por vezes, a profilaxia teve uma duração superior a 24 horas – por exemplo, na artroplastia do joelho, em 58% dos doentes que fizeram profilaxia antibiótica, esta foi superior a 24 horas. Nos casos em que os antibióticos foram prescritos com intenção terapêutica, tratou-se da cefazolina, da ceftazidima, da ceftriaxona, da piperacilina com o tazobactam, da amoxicilina com o ácido clavulânico, da netilmicina, do metronidazol e da ampicilina com a amoxicilina. Neste relatório, concluiu-se que deveria haver uma “abordagem mais detalhada” em relação às práticas na utilização de antibióticos, tendo-se verificado, por exemplo, o uso com fins terapêuticos de antibióticos que eram reservados para profilaxia. (*Vigilância das Infeções do Local Cirúrgico*, 2012)

Com o relatório sobre o IPI 2012, foi possível verificar quais as terapêuticas usadas nos hospitais portugueses no tratamento das IN (ver Tabela 8.). Contatou-se que o conjunto amoxicilina/ácido clavulânico foi o mais prescrito (12,1% do total de prescrições), seguindo-se as fluoroquinolonas (10,1%), o conjunto piperacilina/tazobactam e as cefalosporinas de 3^a e 4^a geração. Salienta-se o elevado uso de quinolonas, de carbapenemos e de antimicrobianos anti-*Pseudomonas* spp. Note-se, também, a elevada frequência de uso de fluoroquinolonas e de cefalosporinas de 3^a geração como profilaxia cirúrgica (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Porque se verificou que o conjunto amoxicilina mais ácido clavulânico era muitas vezes utilizado em casos em que seria preferível o uso da amoxicilina apenas ou da ampicilina, o PNPR da DGS elaborou uma orientação sobre o uso destes três antibióticos (Orientação *Utilização de Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico*, 2011).

O ácido clavulânico inibe a acção de algumas beta-lactamases. E por exemplo, as bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo B, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* e *Enterococcus* têm mecanismos de resistência que não tem a haver com a produção destas enzimas. Logo, o uso do ácido clavulânico em infecções causadas por estas bactérias, não é justificado e aumenta o potencial de efeitos adversos e a modificação da flora. A *Pseudomonas aeruginosa* e a maioria das estirpes de *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. e *Morganella morganii* produzem beta-lactamases que não são inibidas pelo ácido clavulânico, e por isso, mais uma vez, no tratamento de infecções causadas por estes microrganismos, o uso da associação amoxicilina/ácido clavulânico não é útil (Orientação *Utilização de Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico*, 2011).

O uso do ácido clavulânico associado à amoxicilina justifica-se quando as infecções são causadas por *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* não resistentes à metilina, *Bacteroides* spp., algumas estirpes de *Haemophilus influenzae* e algumas estirpes de *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus*, uma vez que estes são produtores de beta-lactamases (Orientação *Utilização de Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico*, 2011).

Tabela 8. Antibióticos usados por ordem de frequência e por indicação (Pina, Paiva, Nogueira, e Silva, 2013).

Antibióticos	Total	Tratamento	Profilaxia cirúrgica	Profilaxia médica
	10972	7747	1999	834
Amoxicilina-ác. clav.	1328 (12,1%)	1063 (13,7%)	139 (7,0%)	89 (10,7%)
Fluoroquinolonas	1104 (10,1%)	786 (10,1%)	139 (7,0)	123 (14,7)
Ciprofloxacina	682 (6,2%)	446	113	86
Levofloxacina	379 (3,5%)	330	8	22
Piperacilina-tazobactam	1035 (9,5%)	917 (11,8%)	26 (1,3%)	46 (5,5%)
Cefalosporinas 3 ^a G e 4 ^a G	1035 (9,5%)	750 (9,7%)	201(10,1%)	51(6,1%)
Ceftriaxone	793 (7,2%)	596	126	42
Ceftazidima	116 (1,1%)	88	26	2
Cefepima	4 (< 0,1%)	4	0	0
Cefalosporinas 1 ^a G	952 (8,7%)	33(0,4%)	861(43,1%)	42 (5,0%)
Carbapenemes	941 (8,6%)	841(10,9%)	40 (2,0%)	25 (3,0%)
Meropeneme	634 (5,8%)	580	17	10
Imipeneme	200 (1,8%)	182	6	9
Ertapeneme	107 (1,0%)	79	17	6
Aminoglicosidos	641 (5,8%)	483(6,2%)	74(3,7%)	54(6,5%)
Gentamicina	461 (4,2%)	336	60	51
Amicacina	151 (1,4%)	130	3	3
Glicopeptidos	581 (5,3%)	498 (6,4%)	40 (2,0%)	24(2,9%)
Vancomicina	553 (5,0%)	483	32	20
Teicoplanina	28 (0,3%)	15	8	4
Macrólidos	519 (4,7%)	471(90,8%)	12(2,3%)	17(3,3%)
Cefalosporinas 2 ^a G	501 (4,6%)	197(2,5%)	260 (13,0%)	23(2,8)
Cefuroxima	288 (2,6%)	154	110	14
Cefoxitina	213(1,9%)	43	150	9
Colistina	65 (0,6%)	63(0,8%)	0	2(0,2%)
Derivados dos triazóis	335 (3,1%)	232 (3,0%)	5 (0,3%)	76 (9,1%)
Fluconazol	285 (2,6%)	209	4	50
Voriconazol	22 (0,2%)	12	1	9
Itraconazol	17 (0,2%)	11	0	6
Equinocandinas	12 (6 de cada 0,1%)	12(0,2%)	0	0
Anfotericina B	24 (0,2%)	17	2	3

Em relação às vantagens do uso da amoxicilina em detrimento da ampicilina sabe-se que ambas têm o mesmo perfil de suscetibilidade e têm atividade em microrganismos suscetíveis à penicilina. Há vantagens em usar a amoxicilina para tratar infeções por *Enterococcus* spp. *Listeria monocytogenes* e *Haemophilus influenzae*, raramente produtores de beta-lactamases. A amoxicilina tem maior disponibilidade que a

ampicilina oral, o que permite que a sua administração seja em menor número de vezes relativamente à ampicilina (Orientação *Utilização de Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico*, 2011).

6.2. Antimicrobianos usados e recomendados a nível mundial e respetivas resistências

***Candida* spp.**

A resistência de algumas estirpes de *Candida* a antifúngicos de primeira e segunda linha está a aumentar. Dados recentes têm demonstrado uma mudança marcada de algumas espécies de *Candida* com resistência a antifúngicos, incluindo azóis e equinocandinas. (CDC, 2013)

Estafilococos multi-resistentes

A resistência dos *Staphylococcus aureus* à meticilina e a outros antibióticos relacionados, como a nafcilina e a oxacilina, e às cefalosporinas é preocupante. (CDC, 2013)

Quando os *Staphylococcus aureus* adquirem resistência à vancomicina, poucas opções de tratamento restam, pois estas bactérias apresentam também resistência à meticilina e a outras classes de antibióticos. (CDC, 2013)

Para o tratamento das infeções graves por *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina, os antibióticos recomendados são a oxacilina, a nafcilina e a cefazolina. Já para as infeções por MRSA, o recomendado é a vancomicina. A vancomicina não atua rapidamente como bactericida e está associada a nefrotoxicidade. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Como a diminuição da suscetibilidade de algumas bactérias nas últimas décadas tem vindo a aumentar, o tratamento de infeções graves com vancomicina tem vindo a diminuir de eficácia. Na última década, foram introduzidos novos tratamentos alternativos para tratar infeções provocadas por MRSA. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Na Tabela 9., podem observar-se os antibióticos que estão atualmente disponíveis para tratar infeções nosocomiais causadas por microrganismos multi-resistentes, incluindo MRSA e VRE (enterococos resistentes à vancomicina). (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

A Daptomicina foi aprovada para infeções da pele e tecidos moles e infeções da corrente sanguínea devidas a bactérias de Gram positivo e para endocardites do lado direito associadas a *Staphylococcus aureus*. Este composto é referido nas guidelines da IDSA e num documento de consenso espanhol para o tratamento de infeções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central, infeções da pele e tecidos moles, endocardite do lado esquerdo, osteomielite e artrite séptica. A daptomicina não deve ser usada para o tratamento da pneumonia porque o surfactante pulmonar inibe a sua atividade. Ainda não foi estabelecida a sua farmacocinética, segurança e eficácia nas crianças. Na gravidez, é considerado de categoria B. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

A telavancina, (agente semi-sintético lipoglicopeptídeo) tem uma eficácia não inferior à da vancomicina. Este composto tem sido usado no tratamento de infeções da corrente sanguínea, incluindo endocardites por MRSA associadas a *pacemaker*. É possível que, futuramente, o espectro de indicações da telavancina aumente. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

A linezolida foi o primeiro antibiótico da classe oxazolidina e foi aprovado para o tratamento da pneumonia nosocomial. Tem sido usada com bons resultados para infeções do sistema nervoso central por bactérias de Gram positivo, uma vez que, apresenta elevados níveis de penetração no líquido cefalorraquidiano. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Para tratar infeções intra-abdominais, foi aprovada a tigeciclina. Este antibiótico é o primeiro disponível da família de tetraciclina gliciclinas e tem um espectro de ação muito alargado. Tem atividade contra bactérias aeróbias e anaeróbias de Gram positivo e de Gram negativo. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

O conjunto quinupristina/dalfopristina demonstrou ser eficaz *in vitro* tanto contra bactérias de Gram negativo como positivo, incluindo MRSA e VISA (*Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina) Este medicamento está aprovado para o tratamento da

pneumonia por MRSA em alguns países da Europa. No entanto, está associado a tromboflebite no local de infusão. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Já foi relatada a resistência de *Staphylococcus aureus* e de estafilococos coagulase-negativa a estes novos antibióticos

Enterococos multi-resistentes

Algumas estirpes de *Enterococcus* são resistentes à vancomicina, um antibiótico de última linha, deixando poucas opções de tratamento. Cerca de 30% das infecções nosocomiais por *Enterococcus* spp. são resistentes à vancomicina. (CDC, 2013)

A melhor terapêutica bactericida para este grupo de bactérias consiste na combinação sinérgica de uma penicilina ou de um carbapenemo ou de um glicopéptido com um aminoglicosídeo (gentamicina ou estreptomicina). (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Em relação aos aminoglicosídeos, 30-50% dos enterococos isolados das infecções da corrente sanguínea apresentam-lhes resistência. Também nos isolados de endocardites provocadas por enterococos, se regista resistência aos aminoglicosídeos. O conjunto sinérgico da ampicilina com ceftriaxona ou cefotaxime parece ser um tratamento da endocardite no futuro. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Contra VRE, existem os antibióticos bacteriostáticos linezolidina, quinupristina-dalfopristina e tigeciclina. No entanto, a quinupristina-dalfopristina não tem ação contra *E. faecalis*. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Já a daptomicina parece ser bactericida para *Enterococcus* spp. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011).

Verificou-se que *in vitro*, a combinação da ampicilina com daptomicina teve um efeito sinérgico contra *E. faecium* resistentes à vancomicina, logo é um tratamento em investigação. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Em hospitais do Reino Unido, alguns isolados de *Enterococcus faecium* apresentaram resistência ao linezolid. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Outras bactérias de Gram positivo

A bactéria *Clostridium difficile*, normalmente, é resistente a muitos antibióticos usados para tratar outras infeções, causando diarreia. Em 2000, surgiu uma estirpe resistente às fluorquinolonas, antibióticos geralmente usados para tratar outras infeções. Esta estirpe espalhou-se pela América do Norte e Europa, tendo provocado elevadas taxas de mortalidade. (CDC, 2013)

O *Streptococcus pneumoniae* desenvolveu resistência aos antibióticos dos grupos da penicilina e da eritromicina. Exemplos de alguns antibióticos destes grupos são, respectivamente, a amoxicilina e a azitromicina. (CDC, 2013)

Os estreptococos do grupo A têm desenvolvido resistência à clindamicina e aos macrólidos (como a eritromicina, a azitromicina e a claritromicina). Este grupo de bactérias também tem desenvolvido resistência a um grupo de antibióticos menos comumente usado, as tetraciclínas. As resistências mais preocupantes são em relação ao grupo dos macrólidos. (CDC, 2013)

Os estreptococos do grupo B têm desenvolvido resistência à eritromicina, à azitromicina e à clindamicina. Os casos reportados de resistência à vancomicina têm sido raros mas são bastante preocupantes, uma vez que este antibiótico é o mais usado no tratamento de infeções em adultos por bactérias de Gram positivo potencialmente resistentes. Também têm sido descritos casos de estirpes que apresentam uma resposta diminuída ao tratamento com antibióticos do grupo das penicilinas. (CDC, 2013)

Mycobacterium tuberculosis

A *Mycobacterium tuberculosis* ganhou resistência a todos os antibióticos de primeira linha no tratamento da tuberculose, nomeadamente, a isoniazida e a rifampicina. Algumas estirpes desta bactéria adquiriram resistência a todas as fluoroquinolonas e a todos os antibióticos administrados por via endovenosa usados no tratamento de segunda linha da tuberculose (amicacina, canamicina e capreomicina). (CDC, 2013)

Bactérias de Gram negativo

Como já foi anteriormente referido, não têm sido introduzidas novas classes de antibióticos com atividade contra bactérias de Gram negativo, apesar do aumento das

resistências neste grupo de microrganismos. De facto, para bactérias de Gram negativo multi-resistentes as únicas opções terapêuticas recaem sobre a colistina, a tigeciclina e, talvez, a fosfomicina. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Para tratar infecções graves causadas por *Campylobacter*, geralmente, usa-se ciprofloxacina ou azitromicina. Mas, ultimamente, têm-se registado resistências da *Campylobacter* a estes dois antibióticos. (CDC, 2013)

Têm sido encontradas algumas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a quase todos os antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluorquinolonas e carbapenemos. (CDC, 2013)

A resistência de algumas espécies de *Shigella* à terapêutica de primeira linha, como a ampicilina e o trimetoprim com sulfametoxazol, tem aumentado tanto que as únicas alternativas para tratar infecções por estas bactérias são a ciprofloxacina e a azitromicina. No entanto, também já tem sido notificada resistência destas bactérias aos estes dois últimos antibióticos. (CDC, 2013)

Algumas estirpes de *Acinetobacter* spp. são resistentes a quase todos os antibióticos, incluindo os carbapenemos, os antibióticos considerados de última linha para tratar infecções causadas por estas bactérias. Cerca de 63% destas bactérias são consideradas multi-resistentes, o que significa que, pelo menos, três classes diferentes de antibióticos já não têm eficácia no tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. (CDC, 2013)

O antibiótico tigeciclina está aprovado para o tratamento de infecções da pele e tecidos moles, infecções abdominais, pneumonia da comunidade e bacterémia associada a estas infecções. A tigeciclina tem actividade *in vitro* contra *Klebsiella/Enterobacter*, *S. maltophilia* e *Acinetobacter* resistentes aos carbapenemos. Têm sido demonstrados resultados animadores relativamente à actividade *in vitro* contra *Acinetobacter* da combinação da tigeciclina ou da rifampicina com a colistina. Esta terapêutica combinada é, muitas vezes, sugerida, para tratar infecções graves por bactérias de Gram negativo multi-resistentes. Já para o tratamento de pneumonias nosocomiais, este

antibiótico ainda se encontra em investigação, sabe-se que tem boa penetração no tecido alveolar mas baixa penetração no fluido pulmonar. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Como se pode ver pela Tabela 9., a colistina (polimixina E), que era usada na década de 60, foi novamente introduzida na prática clínica como terapêutica de última linha nas infeções por bactérias de Gram negativo resistentes. Este antibiótico era associado a alguns efeitos tóxicos mas após alguns estudos sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica, comprova-se que é eficaz e relativamente seguro. Para o tratamento de doentes críticos com pneumonia associada ao ventilador, há autores que defendem que se deve administrar colistina por via endovenosa e por via inalatória. Também pode ser usado em casos de meningite. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

A beta-lactamase de largo espectro é uma enzima produzida por bactérias da família das *Enterobacteriaceae* que confere resistência da bactéria a uma grande variedade de penicilinas e cefalosporinas. Existem, portanto, algumas *Enterobacteriaceae* spp. resistentes a quase todas as penicilinas e cefalosporinas. Nestes casos, a única opção de tratamento é um antibiótico da classe dos carbapenemos. Estes antibióticos são de última linha e o seu uso também está a contribuir para o aumento de resistências. (CDC, 2013)

Diversos estudos reportaram a eficácia de uma terapia combinada, por exemplo, tigeciclina com colistina. Estes antibióticos isolados não têm eficácia contra algumas estirpes de *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC. Mas, quando usados em conjunto, exibem efeito sinérgico bactericida. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

A fosfomicina tem actividade *in vitro* contra *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL (incluindo *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenemos) e tem efeito sinérgico quando em combinação com muitos antibióticos no tratamento de infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp e *Enterobacteriaceae*. (Orsi, Falcone e Venditti, 2011)

Para tratar infeções graves de *Salmonella* spp., usa-se a ceftriaxona ou a ciprofloxacina. No entanto, algumas *Salmonella* spp. não-tifóide têm mostrado resistência à ceftriaxona, ciprofloxacina e outras classes de antibióticos. (CDC, 2013)

Para o tratamento de infecções por *Salmonella typhi*, os antibióticos usados são a ceftriaxona, a azitromicina e a ciprofloxacina. Contudo, este serotipo de *Salmonella* tem adquirido resistência a todos estes antibióticos. A resistência à ciprofloxacina é tão comum que este antibiótico já não pode ser usado como rotina. (CDC, 2013)

Tabela 9. Antibióticos para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos: sumário de espectros de ação, indicações clínicas e dosagens (Adaptado de Orsi, Falcone e Venditti, 2011).

Antibiótico	Espectro de Acção	Indicações	Dosagem
Daptomicina	Bactérias de Gram positivo (VISA, hVISA, VICOOns, VRE) Actividade em biofilme	IPTM ICS, EIVN IPA	4-6 mg/Kg q.d.
Telavancina	Bactérias de Gram positivo (VISA, hVISA, VICOOns, VRE) Actividade em biofilme	IPTM PN, PAV ICS, EIAP, EI	10 mg/Kg q.d.
Linezolida	Bactérias de Gram positivo (VISA, hVISA, VICOOns, VRE) Fraca actividade em biofilme	IPTM, Pneumonia MRSA Terapêutica empírica de PN e PAV IECN, IOA, IPA	600 mg b.i.d.
Tigeciclina	Bactérias de Gram positivo e de Gram negativo (excepto <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Proteus</i> spp.; fraca actividade contra <i>Serratia</i> spp.)	IPTM, IIA, PAC ICS secundária a IPTM ou a IIA ITU PN, PAV	50 mg/Kg b.i.d. (dose de carga: 100 mg)
Colistina	Bactérias de Gram negativo (excepto <i>Proteus</i> spp.)	IPTM, ICS PN, PAV meningite/ventriculite	2-3 MU t.i.d.
Fosfomicina	Bactérias de Gram positivo (incluindo alguns MRSA) Bactérias de Gram negativo (incluindo alguns <i>P. aeruginosa</i>)	ICS, PN, PAV, ITU (relatórios antigos de eficácia em ITU, IPTM, IOA, IECN)	Dosagens propostas: 4 g q.i.d. ou 8 g b.i.d. ou t.i.d.

Nota:

EI: Endocardite infecciosa

EIAP: Endocardite infecciosa associada ao pacemaker

EIVN: Endocardite infecciosa da válvula nativa

Hvisa *S. aureus* heteroresistentes com suscetibilidade intermédia à vancomicina

ICS: Infecção da corrente sanguínea

IECN: Infecção por Estafilococos coagulase-negativa

IIA: Infeção intra-abdominal

IOA: Infeção do osso e articulações

IPA: Infeção da prótese articular

IPTM: Infeção da pele e tecidos moles

ITU: Infeção do trato urinário

PAC: Pneumonia adquirida na comunidade

PAV: Pneumonia associada ao ventilador

PN: Pneumonia nosocomial

VICons: estafilococos coagulase-negativa com suscetibilidade intermédia à vancomicina

VISA: *S. aureus* com suscetibilidade intermédia à vancomicina

VRE: Enterococos resistentes à vancomicina

Conclusão

As infeções nosocomiais constituem um grave problema de saúde pública na medida em que são a principal causa de internamentos prolongados, são responsáveis por elevadas taxas de morbidade e mortalidade e, estão associadas a elevados custos sociais e económicos. O aspeto positivo destas infeções relativamente a outras é que, através da implementação de medidas de prevenção e controlo, consegue reduzir-se as suas taxas de prevalência em mais de 30%. É, também possível, com a adoção dessas medidas, reduzir a taxa de mortalidade associada às infeções nosocomiais em 92%.

Hoje em dia, o risco de aquisição de uma infeção nosocomial é bastante mais elevado devido a uma maior facilidade de circulação dos doentes entre instituições, devido à idade avançada da maioria dos doentes internados, devido às técnicas e dispositivos usados durante a permanência no hospital e, devido ao aumento da prevalência de microrganismos patogénicos com resistência a vários antimicrobianos.

Para que se consiga obter uma correta vigilância epidemiológica das infeções e avaliar se os programas de prevenção e controlo estão a ser eficazes, é fundamental que todos os hospitais usem a mesma definição de infeção nosocomial, assim como, as mesmas definições de cada tipo de infeção nosocomial.

Dependendo do tipo de infeção, os fatores de risco variam, mas os principais são: a idade e peso do doente; o seu estado nutricional; o estado do seu sistema imunitário; as suas doenças subjacentes e as terapêuticas utilizadas; o seu tempo de internamento no hospital; o facto de fazer ventilação mecânica; o facto de usar um ou mais cateteres. A duração do uso de ventilação mecânica, da cateterização e os métodos usados na introdução e manutenção dos cateteres são também fatores de risco.

Apesar dos benefícios que a terapia antibiótica trouxe desde meados do século XX, o seu mau uso contribuiu para o aumento e distribuição da resistência aos antimicrobianos. Portugal é um dos países com maiores taxas de resistência aos antimicrobianos. Os microrganismos multi-resistentes mais preocupantes, devido à sua capacidade de sobrevivência no meio ambiente e à dificuldade de obtenção de um tratamento eficaz, são os incluídos no conceito “ESKAPE bugs” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.).

Para que não se chegue a uma época em que se viva um clima semelhante ao da era pré-antibiótica, torna-se necessário desenvolver estratégias de combate às resistências. Nos últimos anos, surgiu o conceito de “Plano de Ação Antimicrobiano” que abrange a criação de várias estratégias que têm o objetivo final de prevenir a emergência de microrganismos resistentes. Em Portugal, este conceito está contido no “Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos” criado este ano.

A taxa de prevalência das infeções nosocomiais em Portugal relativa ao ano de 2012 foi aproximadamente de 10,6%. Além deste valor, com o relatório do IPI de 2012 foi também possível constatar que, apesar de em Portugal, a percentagem de utilização de antimicrobianos ser maior relativamente aos outros países europeus, os nossos valores de prevalência de infeção nosocomial são superiores aos da média europeia – 6,1%. Os serviços onde se registou a maior taxa de prevalência de infeção foram as Unidades de Cuidados intensivos. A infeção nosocomial mais prevalente foi a das vias respiratórias inferiores. Verificou-se, também, com este relatório que o número de bactérias *Enterobacteriaceae* spp. resistentes aos carbapenemos está a aumentar.

A primeira vez que houve referência a controlo de infeção em Portugal foi em 1930, mas apenas em 1988 é que se instituiu um projeto de controlo de infeção. O primeiro programa com objetivos específicos em relação ao controlo das infeções nosocomiais foi aprovado em 2007, com o qual foram criadas as comissões de controlo de infeção tanto no sector público como no privado. A comissão técnica para a prevenção das resistências aos antimicrobianos foi criada com o Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos, em 2008.

Este ano, os dois programas anteriormente referidos passaram a fazer parte de um só, o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). Este novo programa pretende que, com a vigilância contínua da infeção hospitalar, do consumo de antibióticos e da incidência de microrganismos multirresistentes, se consiga reduzir as taxas de infeções associadas aos cuidados de saúde, hospitalares e também da comunidade. Portugal está assim a cumprir as recomendações dos Ministros da Saúde da União Europeia que estão definidas no *ARHAI Programme*.

Um dos objetivos contidos no PPCIRA é que, com a dinamização do sistema de Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos, se fundamente e

implemente uma política de prescrição e consumo de antimicrobianos. Só deste modo será possível impedir a emergência de estirpes resistentes e controlar a sua transmissão.

Ultimamente, os microrganismos responsáveis pelas infeções nosocomiais têm adquirido resistências às terapêuticas normalmente usadas. São inúmeros os exemplos preocupantes de estirpes multi-resistentes que continuam a emergir.

Os antimicrobianos para os quais as taxas de resistência ainda não são elevadas são a daptomicina, a colistina, a tigeciclina, a fosfomicina, a telavancina e a linezolida. O uso adequado destes e dos outros antimicrobianos será preponderante para o futuro do tratamento das infeções, inclusive das infeções nosocomiais, e irá definir o futuro da medicina que conhecemos nos dias de hoje.

Bibliografia

- Allerberger, F., e Mittermayer, H. (2008). Antimicrobial stewardship. *Clinical microbiology and infection*: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 14(3), 197–9. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01929.x
- Alp, E., e Voss, A. (2006). Ventilator associated pneumonia and infection control. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 5, 7. doi:10.1186/1476-0711-5-7
- Antibiotic Resistance Threats in the United States*. (2013) CDC
- Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections – About the programme*. (2010) ECDC
- Arias, C. A, e Murray, B. E. (2009). Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *The New England journal of medicine*, 360(5), 439–43. doi:10.1056/NEJMp0804651
- Bassetti, M., Taramasso, L., Nicco, E., Molinari, M. P., Mussap, M., e Viscoli, C. (2011). Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PloS one*, 6(9), e24198. doi:10.1371/journal.pone.0024198
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E. D., Johnston, M. D,...Barton, H. (2012). Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PloS one*, 7(4), e34953. doi:10.1371/journal.pone.0034953
- Blanquer, J., Aspa, J., Anzueto, A., Ferrer, M., Gallego, M., Rajas, O,... Rello, J. (2011). SEPAR guidelines for nosocomial pneumonia - Normativa SEPAR: neumonía nosocomial, 47(10), 510–520.
- Bonita, R., Beaglehole, R. e Kjellström, T. (2010). *Epidemiologia básica – 2.ed.* São Paulo, Brasil: Santos Editora

- Carr, S., Unwin, N. e Pless-Mullooli, T. (2007). *An introduction to public health and epidemiology* – 2.ed. New York, EUA: Open University Press
- Carvalho, C., Grenho, F., Martins, F., Santos, G., Silvestre, J., Tuna, M.,...Vieira, M. (2012). *Manual do CHLO* (pp. 1–40). Lisboa.
- CDC Definitions for Nosocomial Infections. *Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. (1996). St. Louis: Mosby; pp. A-1--A-20.
- Chai, W.Z., Wang, X. T., Zhou, J., LI, X., Luo H. B., e Liu D.W. (2012). Control method exploration of nosocomial bloodstream infection, *125*(17), 3044–3047. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.17.014
- Chang, R., Greene, M. T., Chenoweth, C. E., Shuman, E., Rogers, M. A. M., e Saint, S. (2012). NIH Public Access, *32*(11), 1127–1129. doi:10.1086/662378.Epidemiology
- Chastre, J., e Fagon, J. (2001). State of the Art Ventilator-associated Pneumonia, *1997*(23). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 165* 2002doi:10.1164/rccm.2105078
- Coelho, M. J. (2012). *Acinetobacter baumannii, uma realidade hospitalar* (Tese de Mestrado). Universidade de Coimbra.
- Collier, M., Evans, D., Farrington, M., Gibbs, E., Gould, K., Jenkinson, H., ... Worster, D. (2008). *Surgical site infection. Prevention and treatment of surgical site infection*. Manchester, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Colombo, A. L., Janini, M., Salomão, R., Medeiros, E. a S., Wey, S. B., e Pignatari, A. C. C. (2009). Surveillance programs for detection and characterization of emergent pathogens and antimicrobial resistance: results from the Division of Infectious Diseases, UNIFESP. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, *81*(3), 571–87.
- Coppadoro, A., Bittner, E., e Berra, L. (2012). Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012*. (J.-L. Vincent, Ed.). doi:10.1007/978-3-642-25716-2

Costa, A. C. (2008, Julho). Programa nacional de prevenção e controlo das infeções associadas aos cuidados de saúde. Comunicação apresentada no 1º Workshop Formativo de Segurança Clínica, Lisboa

Costa, A. C., Noriega, E., Fonseca, L. F., e Silva, M. G. (2009). *Inquérito Nacional de Prevalência de Infeção Março de 2009 Relatório*.

Dash, M., Padhi, S., Mohanty, I., Panda, P., e Parida, B. (2013). Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of Odisha, India. *J Family Community Med.* 2013 Jan-Apr; 20(1): 20–26. doi: 10.4103/2230-8229.108180

Deasy, J. (2009). The antibiotic challenge: changing clinical management of infections. *JAAPA* [official journal of the American Academy of Physician Assistants, 22(5), 22–6. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19469387>

Despacho n.º 20729/2008 de 7 de Agosto de 2008, Diário da República, 2ª série – n.º152

Despacho n.º 2902/2013 de 22 de Fevereiro de 2013, Diário da República, 2ª série – n.º38

Doron, S., e Davidson, L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 86(11), 1113–23. doi:10.4065/mcp.2011.0358

Eilers, R., Haenen, A., e Benthem, B. H. Van. (2012). Prevalence and determinants associated with healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in the Netherlands , May to June 2010, (October 2004), 1–8.

Elpern, E. H., Killeen, K., Ketchem, A., Wiley, A., Patel, G., e Lateef, O. (2009). Reducing use of indwelling urinary catheters and associated urinary tract infections. *American journal of critical care* [an official publication, American Association of Critical-Care Nurses, 18(6), 535–41; quiz 542. doi:10.4037/ajcc2009938

Fagon, J., Chastre, J., Wolff, M., Gervais, C., Aubas, S. P., Stephan, F.,...Tenailon, A. (2000). Invasive and noninvasive strategies for management of suspected

- ventilator-ss soda ted pneumonia - A randomized trial. *American College of Physicians-American Sticety of Internal Medicine*, 132 (8)
- Fishman, N. (2006). Antimicrobial stewardship. *The American journal of medicine*, 119(6 Suppl 1), S53–61; discussion S62–70. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.003
- França, L. G. (2009). Resistência a antibióticos em meio hospitalar. *Boletim do CIM, ROF 91 Set/Dez 2009*.
- Friis, R. H. e Sellers, T. A. (2009). *Epidemiology for public health practice* - 4.ed. Massachusetts, EUA: Jones and Barlett Publishers
- Froes, F., Paiva, J. A., Amaro, P., Baptista, J. P., Brum, G., Bento, H., Duarte, P., Dias, C. S., Glória, C., Estrada, H., Telo L., Silva, E., Pereira, J. G., e Carmo, G. (2007). Documento de consenso sobre pneumonia nosocomial. *Revista Portuguesa de Pneumologia Vol. XIII n.3 Maio/Junho 2007*
- Gerding, D. N. (2001). The search for good antimicrobial stewardship. *Journal on Quality Improvement*, 27(8), 403-404
- Ghadiri, H., Vaez, H., Khosravi, S., e Soleymani, E. (2012). The antibiotic resistance profiles of bacterial strains isolated from patients with hospital-acquired bloodstream and urinary tract infections. *Critical care research and practice*, 2012, 890797. doi:10.1155/2012/890797
- Girard, R., Perraud, M., Pruss, A., Savey, A., Tikhomirov, E., Thuriaux, M., e Vanhems, P. (2002). *Prevention of hospital-acquired infections World Health Organization*.
- Gould, C. V, Umscheid, C. A., Agarwal, R. K., Kuntz, G., e Pegues, D. a. (2010). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infection control and hospital epidemiology* [the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America], 31(4), 319–26. doi:10.1086/651091
- Gonzales, R., Malone, D. C., Maselli, J. H., e Sande, M. a. (2001). Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clinical infectious*

diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 33(6), 757–62. doi:10.1086/322627

Heyland, D. K., Cook, D. J., Griffith, L., Keenan, S. P., e Buisson, C. (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 1249-56

Howard, P., Sandoe, J.A. T., e Olusoga, A. (2011). Introduction of a comprehensive stewardship process to decrease broad spectrum antimicrobial usage and HCAs. *Journal of Infection*, 63(6), 97-8, doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.166)

Howell, L. (2013, Janeiro). Global risks 2013, eight edition: and initiative of the risk response network. World Economic Forum, 2013, Suíça.

Jaimes, F., De La Rosa, G., Gómez, E., Múnera, P., Ramírez, J., e Castrillón, S. (2007). Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a developing country: where is the difference *Respiratory medicine*, 101(4), 762–7. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.008

Le Coutour, X., Gallet, E., Noyer, V., Turrou, J., Charbonneau, P., e Bazin, C. (1989). The cost of hospital acquired infections. *Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquées aux effets de l'agression*, 30(5), 275–7.

Leistner, R., Thürnagel, S., Schwab, F., Piening, B., Gastmeier, P., e Geffers, C. (2013). The impact of staffing on central venous catheter-associated bloodstream infections in preterm neonates - results of nation-wide cohort study in Germany. *Antimicrobial resistance and infection control*, 2(1), 11. doi:10.1186/2047-2994-2-11

Lin, L., Tan, B., Pantapalangkoor, P., Ho T., Baquir, B., Tomaras, A.,...Spellberg, B. (2012). Inhibition of LpxC Protects Mice from Resistant *Acinetobacter baumannii* by Modulating Inflammation and Enhancing Phagocytosis. doi:10.1128/MBio.00312-12.Editor

- Lizan-Garcia, M., Peyro, R., Cortina, M., Crespo, M. D., e Tobias, A. (2006). Nosocomial infection surveillance in a surgical intensive care unit in Spain, 1996-2000: a time-trend analysis. *Infection control and hospital epidemiology the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 27(1), 54–59. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418988>
- Lo, E., Nicolle, L., Classen, D., Arias, K. M., Podgorny, K., Anderson, D. J.,...Yokoe, D.S. (2008). Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America, 29 Suppl 1, S41–50. doi:10.1086/591066
- Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., e Jarvis, W. R. (1999). Guideline for Prevention of Surgical Site Infection 20(4).
- Marra, A. R., Camargo, L. F. A., Pignatari, A. C. C., Sukiennik, T., Behar, P. R. P., Medeiros, E. A. S.,...Edmond, M. B. (2011). Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Journal of clinical microbiology*, 49(5), 1866–71. doi:10.1128/JCM.00376-11
- Masterton, R. G. (2009). The new treatment paradigm and the role of carbapenems. *International journal of antimicrobial agents*, 33(2), 105–110. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.07.023
- Melaku, S., Kibret, M., e Abera, B. (2012). Antibigram of nosocomial urinary tract infections in Felege Hiwot referral hospital , Ethiopia, 12(2).
- Muscudere, J., Dodek, P., Keenan, S., Fowler, R., Cook, D., e Heyland, D. (2008). Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *Journal of critical care*, 23(1), 126–37. doi:10.1016/j.jcrc.2007.11.014

- Naves, K. S. C., Trindade, N. V., e Filho, P. P. G. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units Infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: fatores de risco e evolução clínica em unidades não críticas, *45*(2), 189–193.
- Neto, M. T. (2011, Outubro). A evolução do controlo de infecção em Portugal. Comunicação apresentada no Colóquio O Controlo de Infecção em Portugal, 2011, Porto
- Nicolle, L. E. (2008). Health Care–Acquired Urinary Tract Infection: The Problem and Solutions
- Niederman, M., Craven, D., Bonten, M., Chastre, J., Craig, W., Fagon, J.-Y., ... Wunderink, R. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *171*(4), 388–416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST
- Norma da Direção Geral de Saúde. (2013) Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos.*
- O’Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O.,...Saint, S. (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, *52*(9), e162–93. doi:10.1093/cid/cir257
- Orientação da Direção Geral de Saúde. Utilização de Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico. (2011)*
- Orsi G. B., Falcone, M. e Venditti, M. (2011). Surveillance and management of multidrug-resistant microorganisms. *Expert Review of Anti-infective Therapy*; *9*(8):653-679
- Passerini, R., Ghezzi, T., Sandri, M., Radice, D., e Biffi, R. (2011). Ten-year surveillance of nosocomial bloodstream infections: trends of aetiology and antimicrobial resistance in a comprehensive cancer centre. *Ecancermedicalscience*, *5*, 191. doi:10.3332/ecancer.2011.191

- Pereira, C. A. P., Marra, A. R., Camargo, L. F. A., Pignatari, A. C. C., Sukiennik, T., Behar, P. R. P.,...Edmond, M. B. (2013). Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PloS one*, 8(7), e68144. doi:10.1371/journal.pone.0068144
- Pina, E., Gabriel, L., Carvalho, M., Espada, A. e Bacala, L. (2004). Recomendações para Prevenção da Infecção do Local Cirúrgico. DGS, Pnci 2004 pnci 1, 1–13
- Pina, E., e Silva, M.G. (2012) Vigilância epidemiológica das infecções nosocomiais da corrente sanguínea PNCI 2010
- Pina, E., Paiva, J. A., Nogueira, P., e Silva, M. G. (2013). *Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses. Inquérito 2012.*
- Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos - Orientações Programáticas.* (2013) DGS
- Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos.* (2009) DGS
- Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde.* (2007) DGS
- Programa Nacional de Controlo de Infecção. Critérios do CDC para o diagnóstico das infecções.* (2003) Ministério da Saúde
- Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos. Orientações Programáticas.* (2013). Lisboa: Direcção-Geral de Saúde
- Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., Sinopoli, D., Chu, H., Cosgrove, S., Sexton, B.,... Goeschel, C. (2013). An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *New England Journal*, 2725–2732.
- Revelas A. (2012). Healthcare - associated infections: A public health problem. *Niger Med J*; 53:59-64

- Rong, C., Zhong-qiang, Y. A. N., Dan, F., Yan-ping, L. U. O., Lei-li, W., e Ding-xia, S. (2012). Nosocomial bloodstream infection in patients caused by factors for hospital mortality, *125*(2), 226–229. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.02.012
- Russo, P. L., Bull, A., Bennett, N., Boardman, C., Burrell, S., Motley, J., e Berry, K. (2006). The establishment of a statewide surveillance program for hospital-acquired infections in large Victorian public hospitals: a report from the VICNISS Coordinating Centre. *American Journal of Infection Control*, *34*(7), 430–436. doi:10.1016/j.ajic.2005.06.013
- Septimus, E. J., e Owens, R. C. (2011). Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *53 Suppl 1*(Suppl 1), S8–S14. doi:10.1093/cid/cir363
- Shahbaba, B. (2011). *Biostatistics with r: an introduction to statistics through biological data*. Baltimore, EUA: Springer
- Siddiqui, N., Wali, R., Haque, A., e Fadoo, Z. (2012). Original Article Healthcare-associated infections among pediatric oncology patients in Pakistan: risk factors and outcome.
- Spellberg, B., Barlett, J. G., e Gilbert, D. N. (2013). The future of antibiotics and resistance. *The New England Journal of Medicine*, *368*(4), 299-302.
- Srinivasan, A., Wise, M., Bell, M., Cardo, D., Edwards, J., Fridkin, S.,...Pollock, D. (2011). Vital signs: central line-associated blood stream infections-United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *60*(8), 243–8. doi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018400>
- Sydnor, E. R. M., e Perl, T. M. (2011). Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clinical microbiology reviews*, *24*(1), 141–73. doi:10.1128/CMR.00027-10

Tagoe, D. N. a, Baidoo, S., Dadzie, I., Tengey, D., e Agede, C. (2011). Potential sources of transmission of hospital acquired infections in the volta regional hospital in ghana. *Ghana medical journal*, 45(1), 22–6.

Teke, T. A., e I, G. (2012). Nosocomial Infections in the General Pediatric Wards of a Hospital in Turkey, *106*, 318–321.

Vigilância das Infecções do Local Cirúrgico: HELICS-Cirurgia – Relatório 2006-2010. (2012) DGS

Vogelaers, D., Lambert, M.-L., e Blot, S. (2011). Impact estimates of nosocomial bloodstream infection: looking from a different angle. *Critical care (London, England)*, 15(3), 169. doi:10.1186/cc10271

Wald, H. L., e Kramer, A. M. (2012). Nonpayment for Harms, 298(23), 2782–2784.

WHO Guidelines for Safe Surgery. (2009). Suíça: WHO

Wójkowska-Mach, J., Baran, M., Drwiła, R., Ziętkiewicz, M., Foryciarz, E., Synowiec, E., e Romaniszyn, D. (2012). Factors influencing the occurrence of nosocomial bloodstream infections observed in thoracic and cardiosurgical postoperative care units. *Anaesthesiology intensive therapy*, 44(1), 16–20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801507>

World Health Organization. (1998) *Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. Resolution of the 51st World Health Assembly, 16 May 1998.* Geneva: WHO

Wise, R. (2006). Antimicrobial resistance: paradox, actions and economics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(6), 1024–5. doi:10.1093/jac/dkl138

Zarb, P., Coignard, B., Griskeviciene, J., Muller, A., Vankerckhoven, V., Weist, K.,...Suetens, C. (2012). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use.