

Rita Alexandra Silva Moreira

# Infeções Nosocomiais e bactérias implicadas neste tipo de infeção

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho, 2016



Rita Alexandra Silva Moreira

# Infeções Nosocomiais e bactérias implicadas neste tipo de infeção

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Coimbra, julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita Alexandra Silva Moreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011157663, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

---

(Rita Alexandra Silva Moreira)

Orientadora de Monografia

---

(Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso)

Estudante

---

(Rita Alexandra Silva Moreira)

## **Agradecimentos**

Ao longo desta jornada foram várias as pessoas que, ainda que de diferentes formas, me ajudaram. Entre estas queria agradecer particularmente à professora Olga Cardoso por toda a atenção, paciência, orientação e disponibilidade aquando a execução desta monografia. Queria agradecer aos meus pais, às minhas irmãs e ao meu namorado por todo o apoio, acompanhamento e orientação sempre que necessitei e por toda a paciência demonstrada nas horas difíceis.

## **Abreviaturas**

EDTA- ácido etilenodiamino tetra-acético

IACS- Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

IN- infecção nosocomial

LCR- líquido cefalorraquidiano

MRSA- *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

OM- membrana externa

OMPs- proteínas da membrana externa

OMS- Organização Mundial de Saúde

PAV- pneumonia associada ao ventilador

PBPs- Penicillin-Binding-Proteins

SIDA- síndrome da imunodeficiência adquirida

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

# Índice

Resumo.....	1
Abstract .....	2
Introdução.....	3
Resistência bacteriana .....	5
Os microrganismos.....	6
Enterococcus resistente à vancomicina .....	7
Staphylococcus aureus resistente à metilina .....	10
Klebsiella produtora de beta-lactamases de espectro alargado .....	13
Acinetobacter resistente ao imipenemo.....	15
Pseudomonas resistente ao imipenemo .....	18
Enterobacter resistente às cefalosporinas de terceira geração.....	20
Conclusão .....	22
Bibliografia .....	23

## Resumo

As infecções associadas aos cuidados de saúde dificultam o tratamento adequado do doente e são causa de significativa morbi-mortalidade, bem como de consumo acrescido de recursos hospitalares e comunitários. No entanto, cerca de um terço são, seguramente, evitáveis.

Os antimicrobianos revolucionaram, a partir da década de 40, o tratamento dos doentes com infecções, contribuindo, para a redução da sua morbi-mortalidade. Contudo, o seu uso maciço, e inadequado, promoveram a emergência e seleção de bactérias resistentes e multirresistentes, existindo evidência de associação entre o nível de consumo de classes específicas de antibióticos e a resistência bacteriana a essas mesmas classes. É crescente, a nível mundial, a resistência aos antimicrobianos, existindo bactérias apenas suscetíveis a poucos antibióticos e, como tal, causadoras de infecções de tratamento extremamente difícil.

Assim, o antibiótico, essencial para a realização, em segurança, de muitas intervenções e processos de saúde e determinante do aumento da esperança de vida verificado na segunda metade do século XX, passou a estar ameaçado de perda de eficácia. Há que reduzir a pressão antibiótica, prevenindo todas as infecções evitáveis, não usando antibióticos quando não existe infecção bacteriana e reduzindo a duração da terapêutica ao mínimo indispensável para curar a infecção e evitar a recidiva.

**Palavras chave:** infecção nosocomial; resistência aos antibióticos; *Enterococcus*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella*; *Acinetobacter*; *Pseudomonas*; *Enterobacter*.



## Abstract

Infections related with health care, complicate the wearer's appropriate treatment and can cause morbidity and mortality with significant value, as well as an increasing number of hospital and community resources. Nevertheless, one third is certainly avoidable.

The antimicrobials have revolutionized, from the 40's, the treatment of patients with infections, leading to a major decrease of their morbidity and mortality. However, their widespread use and often inadequate, led to an emergence and selection of resistant and multiresistant bacteria, and there is evidence of association, between the level of consumption of specific antibiotic classes and bacterial resistance to these same classes. It is being increasing, on worldwide, the resistance to antimicrobials, and there are bacteria only susceptible to certain antibiotics and, that way, they will cause infections hardly treated.

Thus, the antibiotic, fundamental to do, with security, very interventions and health processes and determinant for the increase of life expectancy, verified in the second half of the 20 century, became to be under threat of loss of efficacy. It is necessary minimize antibiotic pressure, preventing all the avoidable infections, don not use antibiotics when there aren't bacterial infections and reduce the duration of therapy to a minimum, in order that, cure the infection and prevent relapse.

**Keywords:** nosocomial infection; antibiotic resistance; *Enterococcus*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella*; *Acinetobacter*; *Pseudomonas*; *Enterobacter*.

## Introdução

É importante fazer a distinção entre a infeção hospitalar e uma infeção da comunidade, definindo-se esta última como a infeção que já está presente ou em período de incubação antes da admissão no hospital, sendo cerca de 25% das infeções detetadas em meio hospitalar. Pode também representar um risco de infeção hospitalar para outros doentes e para os profissionais quando transmitida durante a admissão do doente infetado. (Direcção-Geral da Saúde, 2007)

Com o passar do tempo, e diretamente relacionado com o aumento da esperança média de vida, o termo ‘infeção nosocomial’ está, de uma forma gradual, a ser substituído por Infeção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS), sendo esta considerada uma definição mais atual e abrangente. (Martins & Rodrigues, 2013)

Uma infeção nosocomial (IN) ou infeção associada aos cuidados de saúde (IACS) ocorre durante a hospitalização e não está presente na admissão hospitalar. (Costa, Noriega, Fonseca, & Silva, 2009)

É uma infeção que ocorre num doente internado num hospital, ou noutra instituição de saúde, e que não estava presente, nem em incubação, à data da admissão. Estão incluídas as infeções adquiridas no hospital que se detetam após a alta, assim como infeções ocupacionais nos profissionais de saúde. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002) As infeções nosocomiais são a complicação mais comum nos doentes hospitalizados e afetam principalmente as vias urinárias, o local cirúrgico, as vias respiratórias e a corrente sanguínea. Não só prolongam o internamento hospitalar e são responsáveis por um aumento substancial de custos, mas também aumentam a morbi-mortalidade. (Costa, Noriega, Fonseca, & Silva, 2009) O aumento da utilização de fármacos, a necessidade de isolamento e o recurso a ulteriores estudos laboratoriais e outros meios diagnósticos, também contribuem para os custos. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

Apesar dos progressos na saúde pública e nos cuidados hospitalares, as infeções continuam a surgir nos doentes hospitalizados, podendo mesmo atingir os profissionais de saúde (a equipa hospitalar). Vários fatores favorecem a infeção nestes doentes: a depressão da imunidade; o número, cada vez maior, de procedimentos médicos e técnicas invasivas que criam potenciais portas de entrada para a infeção como biópsias, exames endoscópicos, cateterizações, intubação/ventilação e aspiração e os procedimentos cirúrgicos; objetos ou substâncias contaminadas podem ser introduzidas diretamente nos tecidos ou em locais habitualmente estéreis, tais como as vias urinárias ou via respiratória inferior; hospitais sobrelotados em que

as deficientes práticas de controlo da infeção facilitam a transmissão de bactérias multirresistentes entre os doentes; transferências frequentes de um serviço para o outro; a concentração, numa dada área, de doentes muito suscetíveis à infeção (por exemplo: recém-nascidos, queimados, cuidados intensivos); a doença de base e a idade. Idades extremas - infância e terceira idade - estão associadas a uma maior probabilidade de infeção. Os portadores de doenças crónicas, tais como tumores malignos, leucemia, diabetes mellitus, insuficiência renal ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), têm uma maior predisposição a infeções por agentes oportunistas. Estas últimas são infeções por microrganismos que são normalmente inócuos, por exemplo, parte da flora bacteriana normal dos seres humanos, mas que se podem tornar patogénicos quando as defesas imunitárias estão comprometidas. Fármacos imunossupressores ou a irradiação podem diminuir a resistência à infeção. Lesões na pele ou membranas mucosas ultrapassam os mecanismos naturais de defesa. Também a desnutrição constitui um risco. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

A infeção nosocomial existe em todo o mundo, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Constitui um peso significativo tanto para os doentes como para a saúde pública. Um estudo da Organização Mundial de Saúde (OMS), assim como outros estudos, demonstrou que a prevalência das infeções nosocomiais é mais elevada em unidades de cuidados intensivos e em serviços cirúrgicos e ortopédicos. A taxa de infeção é maior em doentes com idade avançada, co-morbilidades ou quimioterapia. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

As infeções hospitalares agravam a incapacidade funcional e o *stress* emocional do doente e podem, em alguns casos, levar a situações que diminuem a qualidade de vida. As infeções nosocomiais são ainda uma das principais causas de morte. A idade cada vez mais avançada e o aumento da prevalência de doenças crónicas nos doentes internados, assim como o maior recurso a procedimentos diagnósticos e terapêuticos que afetam as defesas do hospedeiro levarão, no futuro, a uma pressão continuada nas infeções nosocomiais. Os microrganismos causadores de infeções nosocomiais podem ser transmitidos à comunidade através de doentes que tiveram alta, dos profissionais de saúde e de visitas. A flora microbiana pode contaminar objetos, dispositivos e materiais que seguidamente irão contactar com locais suscetíveis do doente (infeção ambiental). Para além disso continuam a ser identificadas novas infeções associadas a bactérias, por exemplo, transmitidas pela água (micobactérias atípicas) e/ou vírus ou parasitas. Se estes microrganismos forem multirresistentes, podem causar doença significativa na comunidade. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

## Resistência bacteriana

Muitos doentes recebem fármacos antimicrobianos. Através da seleção e da troca de elementos genéticos de resistência, os antibióticos promovem a emergência de estirpes bacterianas multirresistentes; os microrganismos da flora humana normal sensíveis a um dado antimicrobiano são eliminados, enquanto as estirpes resistentes persistem e podem tornar-se endêmicas no hospital. A utilização generalizada de antimicrobianos para terapêutica e profilaxia (incluindo na forma tópica) é a maior determinante da resistência. Alguns agentes antimicrobianos estão a tornar-se menos eficazes devido a resistências. Quando um antimicrobiano começa a ser mais amplamente utilizado emerge, eventualmente, a resistência bacteriana a esse fármaco, a qual pode disseminar-se na instituição. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

Várias estirpes de pneumococos, estafilococos, enterococos são atualmente resistentes à maior parte, ou a todos, os antimicrobianos que eram anteriormente eficazes. *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes são prevalentes em muitos hospitais. Este problema é especialmente crítico em países em vias de desenvolvimento, onde antibióticos de segunda-linha, mais caros, podem não estar disponíveis ou não existirem recursos para a sua compra. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

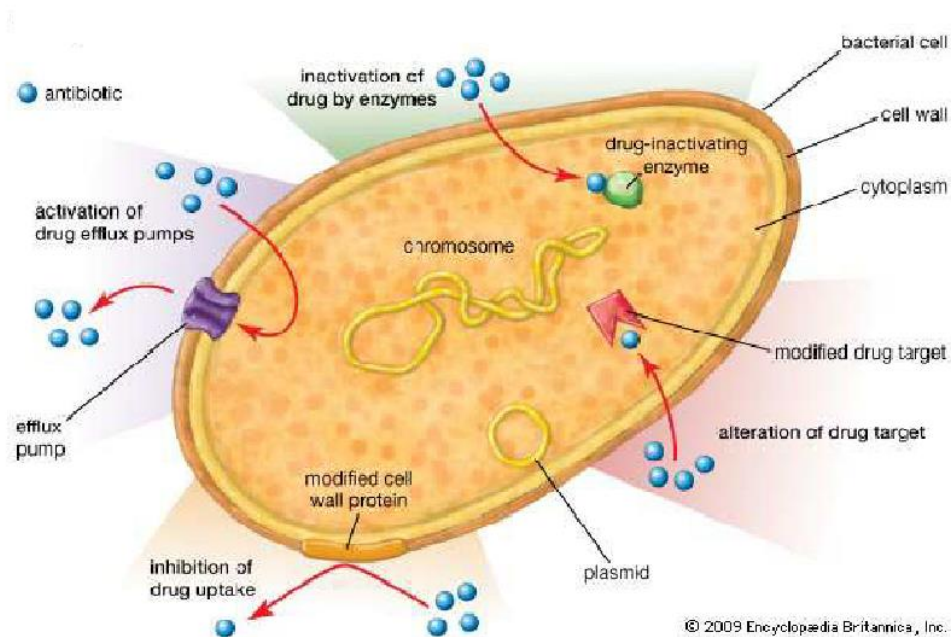
Existem vários mecanismos de resistência que protegem as bactérias do efeito dos antimicrobianos. A seleção bacteriana pode ocorrer tanto durante como após o tratamento com o fármaco designado. Para além dos antibióticos, outros agentes são usados com o mesmo fim, nomeadamente antibacterianos para limpeza de superfícies em produtos de limpeza. Outra agravante é a adição de antibióticos em ração para animais. (Kümmerer, 2003)

Os mecanismos de resistência podem ser intrínsecos ou adaptativos. (Becerra, Plascencia, Luévanos, Domínguez, & Hernández, 2009) A resistência intrínseca é derivada das características de cada espécie, grupo ou família bacteriana, sendo uma consequência dos processos adaptativos gerais, e não sendo relacionada com a administração de um tipo de antibiótico, (Bockstael & Aerschot, 2009) por exemplo, a grande maioria das bactérias de Gram negativo são resistentes à vancomicina devido ao seu elevado peso molecular. (French, 1998)

Já os mecanismos adaptativos capacitam o microrganismo a produzir enzimas que inativam o fármaco antimicrobiano, induzem o efluxo do fármaco de dentro da célula, modificam o sítio ativo onde se liga o fármaco durante a sua atividade, ou a gerar uma via metabólica alternativa que evita a ação do fármaco. (Becerra, Plascencia, Luévanos, Domínguez, & Hernández, 2009)

Este tipo de resistência é o resultado de modificações no genoma bacteriano. A resistência pode ser adquirida por uma mutação, passando verticalmente para as células-filhas, contudo, é mais comum a resistência ser adquirida por transferência horizontal de genes de resistência entre estirpes. (Bockstael & Aerschot, 2009)

É importante referir também que as bactérias podem ser resistentes intrinsecamente a um ou mais agentes antimicrobianos. (Becerra, Plascencia, Luévanos, Domínguez, & Hernández, 2009)



**Figura 1.** Representação dos diversos tipos de mecanismos de resistência bacteriana (adaptado de *Encyclopedia Britannica*)

## Os microrganismos

São microrganismos como bactérias, fungos, parasitas e vírus que causam infecções hospitalares. As bactérias constituem o grupo mais importante de organismos implicados na etiologia das infecções hospitalares. Constituem a numerosa flora humana, que normalmente não trazem risco a indivíduos saudáveis devido à sua baixa virulência, contudo, podem causar infecção em indivíduos cuja imunidade está comprometida, situação comum em pessoas hospitalizadas. (Martins & Rodrigues, 2013)

Durante a hospitalização o doente está exposto a uma grande variedade de microrganismos. O contacto entre o doente e o microrganismo não resulta, obrigatoriamente, no desenvolvimento de doença clínica - existem outros fatores que influenciam a natureza e frequência das infecções nosocomiais. A probabilidade que a exposição leve a infecção depende,

em parte, das características do microrganismo, incluindo a sua virulência intrínseca e a quantidade (inóculo) de material infeccioso. Existem bactérias comensais que são as que constituem a flora normal de indivíduos saudáveis, as quais têm um significativo papel protetor, prevenindo a colonização por microrganismos patogénicos. Algumas bactérias comensais podem causar infeção no hospedeiro imuno-comprometido. Existem ainda as bactérias patogénicas que têm maior virulência e causam infeção (esporádica ou epidémica) independentemente do estado do hospedeiro. (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

As infeções nosocomiais podem ser causadas por microrganismos adquiridos a partir de outra pessoa no hospital (infeção cruzada) ou podem ser causadas pela própria flora do doente (infeção endógena). (Ducel, Fabry, & Nicolle, 2002)

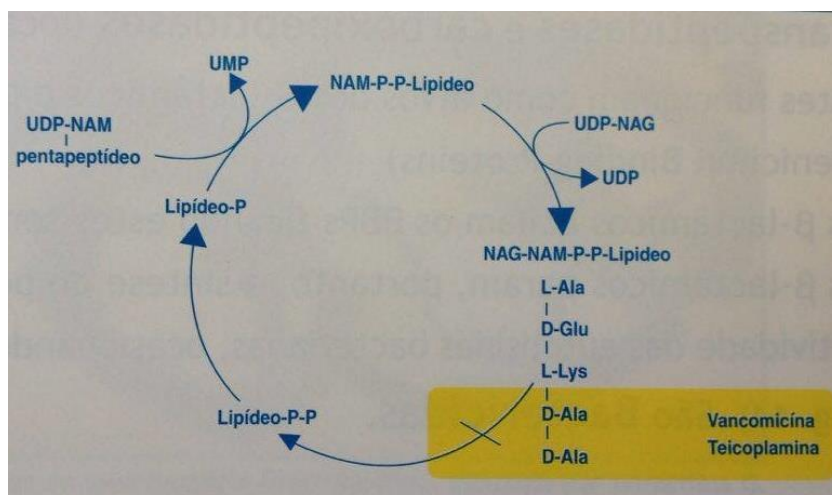
A comunidade científica definiu um grupo de bactérias que constitui particular preocupação em termos de aquisição de resistência a antimicrobianos, designando-o pelo acrónimo ESKAPE, que corresponde às iniciais dos seguintes microrganismos: *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Klebsiella* produtora de beta-lactamases de espectro alargado, *Acinetobacter* resistente ao imipenemo, *Pseudomonas* resistente ao imipenemo e *Enterobacter* resistente às cefalosporinas de terceira geração. Algum tempo depois, o *Clostridium difficile* foi também integrado neste grupo. Globalmente, Portugal tem apresentado taxas de resistência semelhantes às da maioria dos países europeus em termos de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* e taxas mais elevadas que a média europeia em *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*. (Direção-Geral da Saúde, 2016)

### **Enterococcus resistente à vancomicina**

*Enterococcus* são bactérias de Gram positivo, anaeróbias facultativas e catalase-negativas que existem em pares ou em cadeias curtas. São habitantes normais do trato gastrointestinal dos seres humanos podendo também existir nas secreções orais e placa dentária, no trato respiratório superior, na pele e na vagina. Existem 14 espécies descritas de *Enterococcus* spp., sendo o *E. faecalis* e o *E. faecium* as duas que normalmente promovem colonização e infeções em humanos. *Enterococcus* são, geralmente, organismos pouco agressivos causando doença apenas em crianças com superfícies mucosas danificadas ou resposta imunitária diminuída. O seu aparecimento como causa de infeção nosocomial é predominantemente um resultado da sua resistência aos antibióticos vulgarmente usados

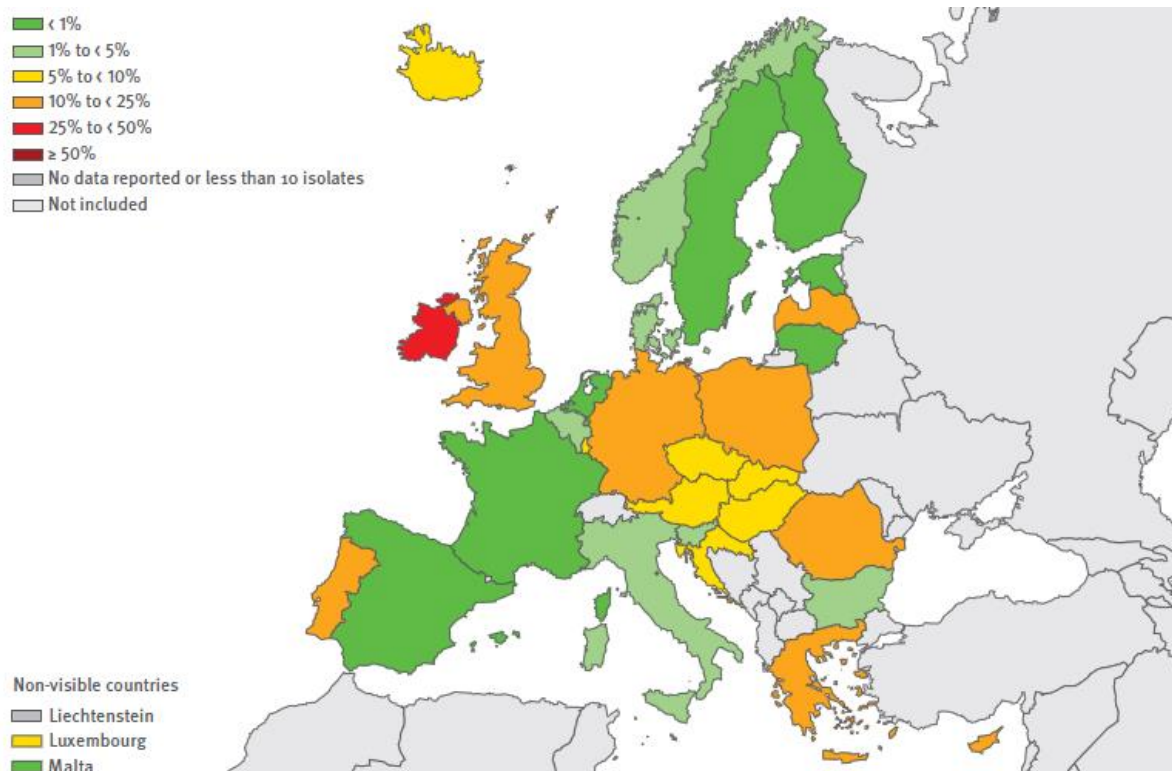
no ambiente hospitalar. *Enterococcus* tornou-se uma causa comum e particularmente problemática de infecção hospitalar nas últimas duas décadas. (Haslam, n.d.) A sua resistência à vancomicina foi descrita no ano de 1986. A vancomicina é um antibiótico anti-parietal, ou seja, vai inibir a biossíntese do peptidoglicano, atuando na fase membranar da biossíntese desta macromolécula. O peptidoglicano desempenha um papel fundamental na vida da célula bacteriana. A rigidez que esta macromolécula confere à parede celular permite à célula bacteriana viver em ambientes hipertônicos ou hipotônicos, sem alterar a forma da célula. A destruição do peptidoglicano vai provocar a lise celular em ambientes hipotônicos. A vancomicina vai ter uma ação bactericida. (SOUSA, J.C., 2001)

Depois de atravessar os invólucros celulares, em bactérias de Gram positivo, liga-se especificamente ao dipeptídeo D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor do peptidoglicano (NAG-NAM-pentapeptideo-P-P-lipido) na interface membrana citoplasmática/parede celular, impedindo a transferência de unidades recém-sintetizadas para a matriz parietal em crescimento. (SOUSA, J.C., 2001) Este acontecimento provoca a lise da célula bacteriana em crescimento, por ação das autolisinas endógenas. Foi também referido que a vancomicina inibe a síntese do RNA e altera a permeabilidade da membrana citoplasmática bacteriana. (SOUSA, J.C., 2005)



**Figura 2.** Local de ação da vancomicina na biossíntese do peptidoglicano (adaptado de (SOUSA, J.C., 2001))

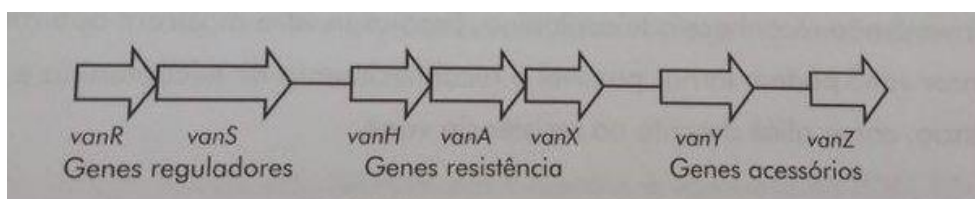
Portugal é um dos países europeus com elevada taxa de resistência de *Enterococcus* à vancomicina (22%). (Direção-Geral da Saúde, 2016)



**Figura 3.** *Enterococcus faecium*: percentagem de isolados invasivos resistentes à vancomicina, Europa, 2013, (adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control., 2014)

Os mecanismos de resistência nos enterococos têm sido bem caracterizados e refletem alterações dos alvos dos glicopéptidos, análogos aos das estirpes intrinsecamente resistentes. (SOUSA, J.C., 2005) Estas estirpes possuem genes responsáveis pela síntese de D-ala-D-lactato e D-ala-D-serina, impedindo a ligação à vancomicina. (SOUSA, J.C., 2001)

São conhecidos seis genótipos de resistência diferentes em enterococos aos glicopéptidos (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* e *vanG*). O genótipo *vanA* é muito frequente e ocorre em *E. faecalis* e *E. faecium*. O operão *vanA* é indutível e confere resistência à vancomicina e também à teicoplanina. Este vai ser responsável por unir alanina a lactato originando D-ala-D-lact. (SOUSA, J.C., 2005)



**Figura 4.** Estrutura do operão *vanA* (adaptado de (SOUSA, J.C., 2005))



Um mecanismo semelhante ocorre para os genótipos vanB e vanD. Já os genótipos vanC e vanE originam o dipeptídeo D-ala-D-serina. (SOUSA, J.C., 2005)

O tratamento de infeções por enterococos, em doentes imunocompetentes, pode ser feito apenas com ampicilina. Infeções invasivas, tais como septicemia, meningite e endocardite, são geralmente, tratadas com uma combinação de penicilina ou ampicilina e um aminoglicosídeo quando o isolado é susceptível. No caso de infeções causadas por enterococos resistentes à vancomicina o tratamento pode ser feito com linezolida que pertence ao grupo das oxazolidinonas. A associação dalfopristina mais quinupristina, duas estreptograminas, também tem sido utilizada para o tratamento de infeções causadas por estas bactérias. Mais recentemente usa-se também a daptomicina. (Haslam, n.d.)

### **Staphylococcus aureus resistente à meticilina**

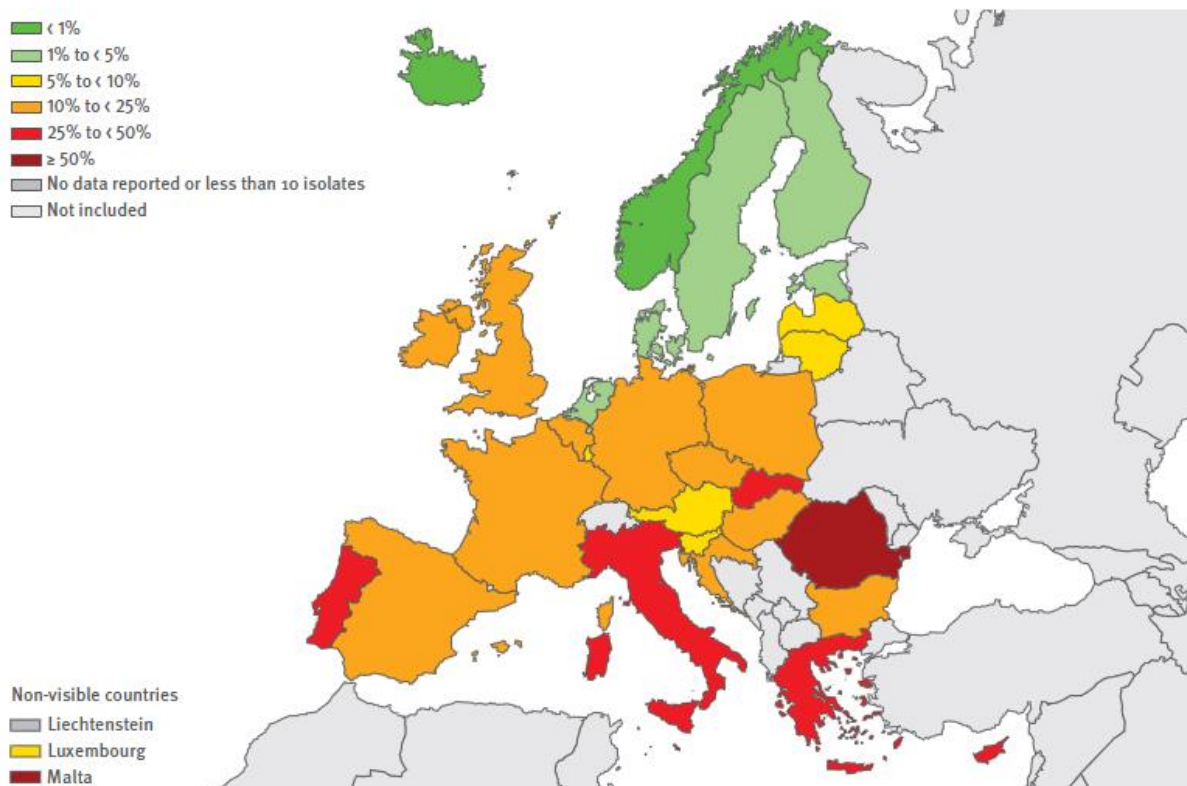
*Staphylococcus* são organismos anaeróbios facultativos, geralmente não capsulados. Não possuem mobilidade e não formam esporos. São comensais da pele humana, contudo, são também um agente patogénico importante, causando piogenia e infeções mediadas por toxinas. (Wilks & Farrington, n.d.)

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria de Gram positivo que coloniza a pele de cerca de 30% de pessoas saudáveis. (Martins & Rodrigues, 2013)

*S. aureus* é um dos mais importantes patogéneos humanos e é responsável por um espectro alargado de doenças de gravidade variável, no hospital e na comunidade. Produz uma grande variedade de toxinas com ações pirogénicas, epidermolíticas e destruidoras de membranas celulares. Em grandes quantidades pode ativar os linfócitos-T, dando origem a febre, rash, vómitos, diarreia, falha de múltiplos órgãos e descamação. A aquisição deste microrganismo é aumentada por terapia antibiótica prévia. Em contexto hospitalar, é o principal agente causador de infeções da ferida cirúrgica em pós-operatório, muitas vezes levando à formação de abscessos. (Martins & Rodrigues, 2013)

Pode causar também pneumonia associada ao ventilador (PAV) e bacteriémia em meio hospitalar. (Wilks & Farrington, n.d.)

Portugal apresenta um dos níveis mais elevados da Europa em termos de resistência de *S. aureus* à meticilina, com uma percentagem de 46.8%. (Direção-Geral da Saúde, 2016)



**Figura 6.** *S. aureus*: percentagem de isolados invasivos resistentes à meticilina (MRSA), Europa, 2013 (adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control., 2014)

Uma das suas principais características é a capacidade de aquisição de resistências aos antibióticos. O *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) é o microrganismo mais frequentemente isolado em infeções nosocomiais em todo o mundo com importante mortalidade e peso económico para o Sistema de Saúde. (Mendes, 2010)

Os antibióticos beta-lactâmicos são conhecidos como antibióticos antiparietais, que atuam na fase final da biossíntese do peptidoglicano. (SOUSA, J.C., 2005)

A biossíntese do peptidoglicano na fase parietal requer a quebra de ligações covalentes, no peptidoglicano, para permitir a inserção de novos “tijolos” recém-sintetizados. Para crescer e se dividir a célula bacteriana precisa de enzimas autolíticas (localizadas no folheto externo da membrana celular) e enzimas com funções biossintéticas- glicosiltransferases, transpeptidases e carboxipeptidases (localizadas no folheto externo da membrana celular). (SOUSA, J.C., 2001) Estas enzimas promovem o estabelecimento de pontes interpeptídicas (“cross-linking”) entre

cadeias peptídicas vizinhas do peptidoglicano em crescimento. Os antibióticos beta-lactâmicos inibem irreversivelmente estas enzimas conhecidas por PBPs (Penicillin-Binding-Proteins), impedindo os “cross-linking”. (SOUSA, J.C., 2005) Eles vão acilar os PBPs ficando estes sem atividade fisiológica. Impedem, portanto, a síntese do peptidoglicano mas exacerbam a atividade das autolisinas bacterianas, ocasionando a morte e a lise da célula bacteriana. São bactericidas. Estes antibióticos só atuam em bactérias com parede celular em crescimento e, por isso, não têm qualquer tipo de atividade contra bactérias sem parede celular, como *Mycoplasmas*. (SOUSA, J.C., 2001)

As bactérias escapam ao efeito bacteriolítico dos antibióticos beta-lactâmicos por quatro mecanismos: hidrólise enzimática dos beta-lactâmicos por beta-lactamases, modificação dos alvos (PBPs), impermeabilização da membrana externa (OM) e através de bombas de efluxo. (SOUSA, J.C., 2005)

MRSA é resistente através da modificação dos alvos. Mutações nos genes produtores de PBPs, recombinações homólogas entre genes de PBPs ou a síntese de novos PBPs sem grande afinidade para os beta-lactâmicos conferem às estirpes resistência a estes antibióticos. As estirpes MRSA, frequentes a nível hospitalar, são resistentes a todos os beta-lactâmicos pela aquisição de uma nova PBP, PBP<sub>2a</sub> ou PBP<sub>2</sub>, com baixa afinidade para todos os beta-lactâmicos. As estirpes MRSA possuem elementos genéticos móveis (cassetes cromossômicas) possuindo o gene *mecA* que codifica a síntese de PBP<sub>2</sub>. *S. aureus* tem quatro PBPs: PBP<sub>1</sub>, PBP<sub>2</sub>, PBP<sub>3</sub> e PBP<sub>4</sub>. Enquanto que as estirpes MSSA (sensíveis à meticilina) empregam estes quatro PBPs para catalisar a transpeptidação do peptidoglicano, pensa-se que o PBP<sub>2a</sub> nas estirpes MRSA faz as funções daqueles, quando os PBPs nativos estão inativados pelos beta-lactâmicos. Só o PBP<sub>2</sub> fica funcional e faz as funções dos PBP<sub>1,2,3,4</sub> e promove os “cross-linking” em 15% do peptidoglicano nas estirpes MRSA. Nestas estirpes encontra-se a região *mec*, próxima do gene *pur-nov-his* (figura 7). A região *mec* tem o gene *mecA*, gene estrutural para o PBP<sub>2a</sub>, os genes *mecI* e *mecRI*, elementos reguladores que controlam a transcrição do gene *mecA*. A origem da região *mec* não é conhecida, mas admite-se que houve transferência horizontal entre diferentes espécies de *Staphylococcus* e a do gene *mecA* entre diferentes Géneros Gram positivo. O gene *mecA* dá aos estafilococos resistência intrínseca a todos os beta-lactâmicos. A primeira estirpe MRSA apareceu em 1961. Vancomicina, teicoplanina e os novos antibióticos (quinopristina-dalfopristina, linezolida) são os fármacos de eleição para as estirpes MRSA. (SOUSA, J.C., 2005)

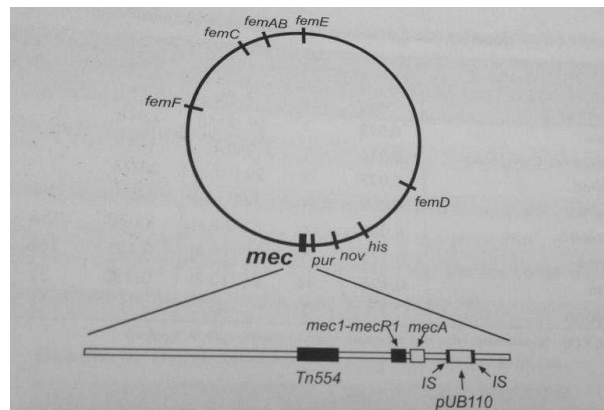


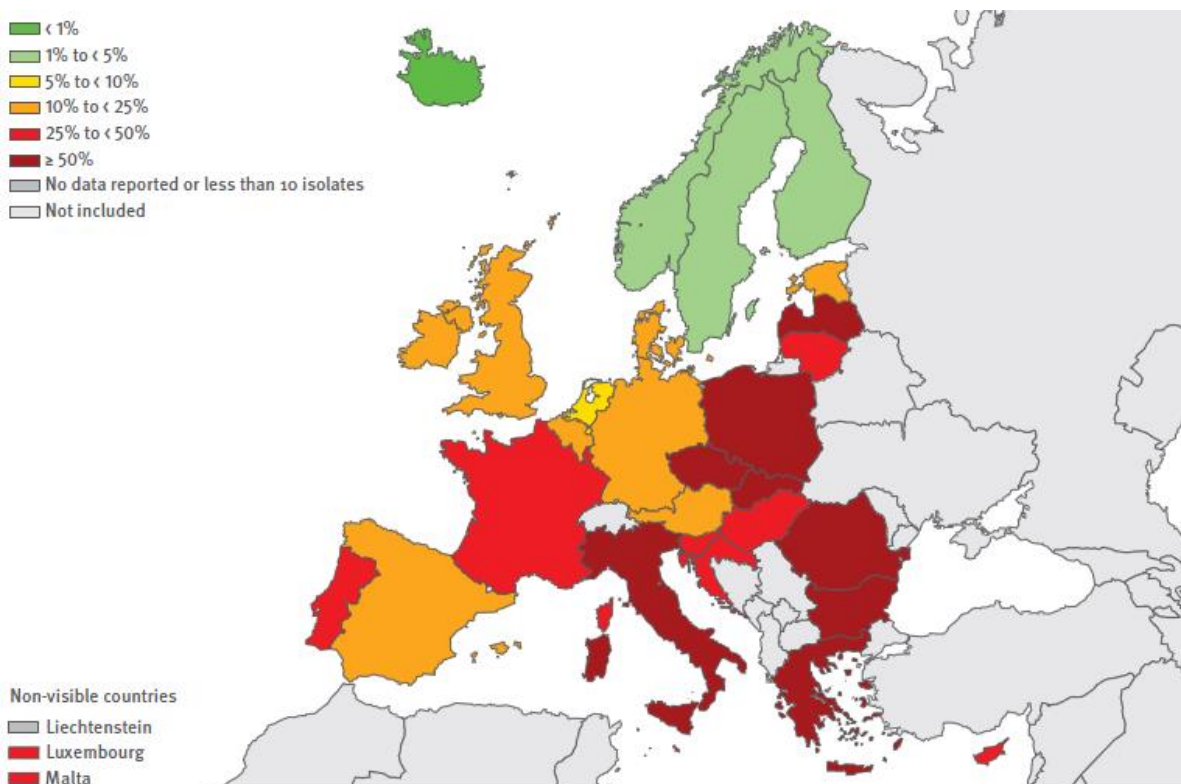
Figura 7. Gene *pur-nov-his*

### ***Klebsiella* produtora de beta-lactamases de espectro alargado**

*Klebsiella* é uma bactéria de Gram negativo, capsulada, imóvel, que forma colónias mucosas. São bactérias anaeróbias facultativas, mas o seu crescimento em condições estritamente anaeróbias é pobre. Conseguem sobreviver à secagem durante meses e permanecem viáveis durante várias semanas à temperatura ambiente. (Chart, 2007)

*Klebsiella spp* causa, principalmente, infeções envolvendo o trato urinário, mas também pode causar infeções de tecidos moles, endocardite, infeções do sistema nervoso central e casos de broncopneumonia grave, às vezes com lesões destrutivas crónicas e formação de abscessos múltiplos nos pulmões (pneumonia de Friedländer). Muitas vezes causa bacteriémia e a taxa de mortalidade é elevada. Certas espécies podem também provocar abscessos hepáticos piogénicos. (Chart, 2007)

A resistência de *Klebsiella pneumoniae* às cefalosporinas de terceira geração é crescente e muito elevada, sobretudo no leste e sul da Europa (acima de 65%). Em Portugal, *K. pneumoniae* mostra crescente resistência às cefalosporinas de terceira geração (37%). (Direção-Geral da Saúde, 2016)



**Figura 9.** *K. pneumoniae*: percentagem de isolados invasivos resistentes a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, Europa, 2013 (adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control., 2014)

As beta-lactamase são hidrolases elaboradas por bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, que rompem a ligação amido do anel beta-lactâmico dos antibióticos beta-lactâmicos. As moléculas hidrolisadas não se associam às PBPs e perdem as suas propriedades anti-parietais. As beta-lactamases parecem ter a sua origem em PBPs de baixo peso molecular, através de um processo evolutivo como consequência da exposição bacteriana dos antibióticos beta-lactâmicos. As beta-lactamases nas bactérias de Gram negativo são muito frequentes e heterogêneas e ficam contidas no periplasma bacteriano, não atravessando a membrana externa. (SOUSA, J.C., 2001)

Em 1980 Ambler, de acordo com a sequência dos aminoácidos nas moléculas das beta-lactamases agrupou-as em classes: A, B, C e D. As beta-lactamases da classe A englobam as serino-beta-lactamases (têm serina no centro ativo); as da classe B englobam as metalo-beta-lactamases (têm iões zinco no seu centro ativo); as da classe C incluem as beta-lactamases cromossômicas e as da classe D incluem as oxacilinas. Em 1955 Bush, Jacob e Medeiros incorporam as novas beta-lactamases e propõem uma classificação que relaciona o perfil hidrolítico do substrato e dos inibidores com a sua estrutura molecular. (SOUSA, J.C., 2005) O primeiro grupo de beta-lactamases de espectro alargado a ser descoberto, e clinicamente mais importante, englobava as enzimas resultantes de mutações nas estruturas dos genes estruturais que codificam as enzimas TEM-

I, TEM-2 e SHV-I (Bush & Miller, 1998; Jacoby & Han, 1996). Estas mutações alteram a configuração da enzima, perto do seu local ativo, provocando um aumento da afinidade e capacidade hidrolítica das beta-lactamases para antibióticos beta-lactâmicos com grupos oximino (Jacoby & Han, 1996). Além de hidrolisarem cefalosporinas de primeira geração e penicilinas, estas enzimas também causam resistência a oximino-beta-lactâmicos (por exemplo, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona e aztreonam) e são sensíveis a inibidores de beta-lactamases, tais como ácido clavulânico. (Sofia & Figueiredo, 2001) Estes inibidores são reconhecidos como substrato pelas beta-lactamases, ligam-se covalentemente e ocorrem rearranjos e quebra de ligações ficando irreversivelmente ligados às beta-lactamases. São considerados inibidores suicidas. (SOUSA, J.C., 2005)

Algumas beta-lactamases de espectro alargado conferem elevado nível de resistência a todos os oximino-beta-lactâmicos, enquanto que, outras apenas conferem uma diminuição de suscetibilidade ou resistência a um determinado beta-lactâmico, o que pode provocar um problema para o laboratório clínico, uma vez que os organismos que produzem beta-lactamases de espectro alargado menos ativas poderão escapar à deteção laboratorial e estarem na origem de insucessos terapêuticos (Jacoby & Han, 1996).

### **Acinetobacter resistente ao imipenemo**

A importância do *Acinetobacter baumannii* tem aumentado nos últimos anos devido à sua grande capacidade em adquirir mecanismos de resistência às diferentes classes de antibióticos e à sua grande aptidão em sobreviver e se adaptar a condições adversas. Todos estes fatores tornam esta bactéria responsável por uma morbidade e mortalidade elevada, especialmente, nos doentes críticos. (Weinstein, Gaynes, & Edwards, 2005)

O género *Acinetobacter* consiste em bacilo de Gram negativo, aeróbio estrito, não fermentador, pouco exigente, imóvel, catalase positiva e oxidase negativa. Estão descritas cerca de 31 espécies genómicas. As três espécies, fenotipicamente semelhantes, que pertencem ao complexo *A. calcoaceticus*–*A. baumannii* são responsáveis pela maioria das infeções adquiridas quer na comunidade quer no hospital. (Peleg, Seifert, & Paterson, 2008)

Este agente sobrevive em condições ambientais adversas como a dissecação, soluções desinfetantes e variações de temperatura, o que contribui para o seu potencial de transmissibilidade através de objetos inanimados. (Integrado & Medicina, 2009)

Os fatores de virulência que permitem a sobrevivência e adaptação do referido agente ao ambiente hospitalar incluem: a habilidade em captar o ferro do meio ambiente sobrevivendo assim em condições de déficit de ferro, resistência à secagem, produção de uma cápsula polissacarídica em algumas estirpes capacidade de aderência a diferentes superfícies pela formação de biofilmes e aderência às células do epitélio respiratório através de pili. (Integrado & Medicina, 2009)

Este microrganismo apresenta também uma virulência acrescida pois possui na parede celular um lipopolissacárido imunoestimulador. Além disso, tem a capacidade de provocar a apoptose celular através de proteínas da membrana externa (OMPs). (Gootz & Marra, 2008)

Considerando os fatores de virulência previamente descritos e a capacidade deste agente em adquirir diversos mecanismos de resistência aos antimicrobianos e desinfetantes é considerado uma das bactérias responsável pela elevada mortalidade e que é de difícil controlo no meio hospitalar. A transmissão intra-hospitalar é responsável pela grande maioria das infeções por *Acinetobacter*. (Fournier, 2006)

Os fatores que predispõem à infeção hospitalar por *A. baumannii* são: prematuridade, idade avançada, colonização por *Acinetobacter*, procedimentos invasivos (cirurgia, cateteres venosos, traqueostomia) e doenças subjacentes (neoplasias, imunossupressão, queimaduras e doença pulmonar crónica). (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996, (Baran et al., 2008)

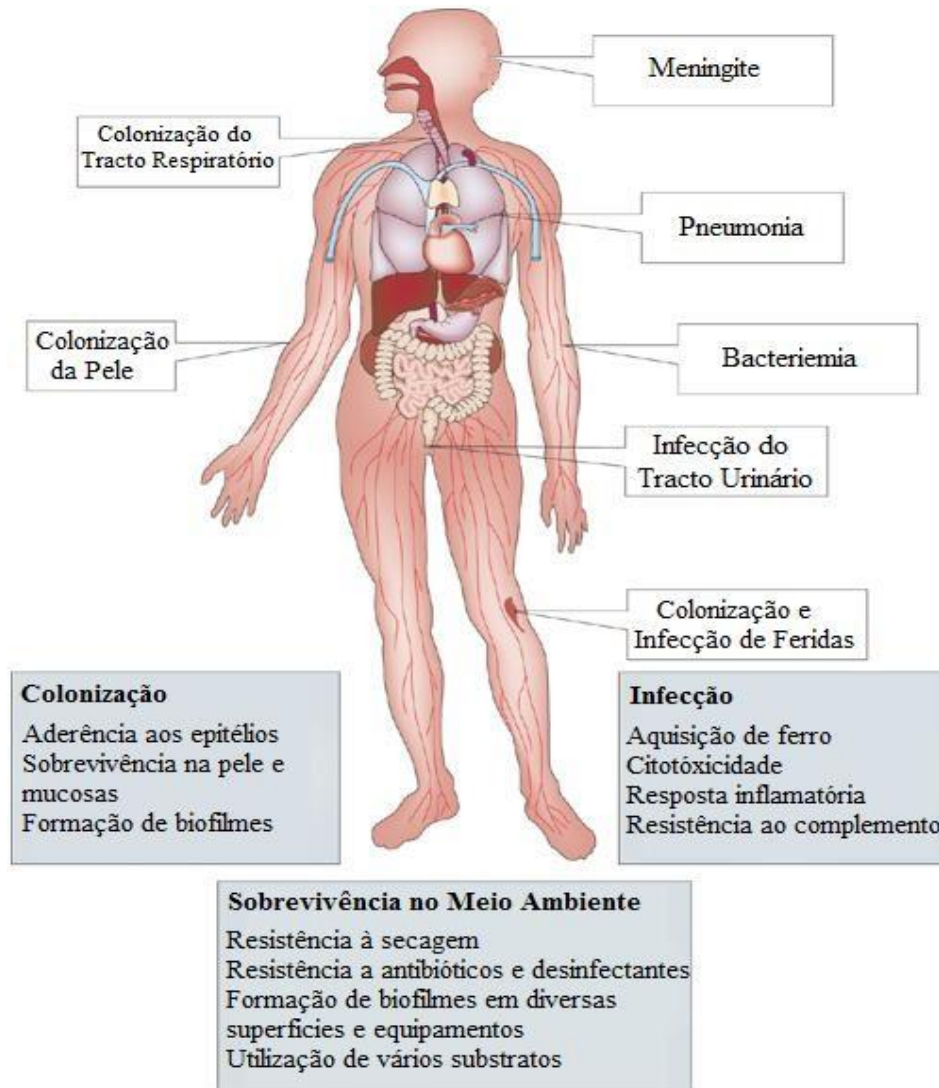
As manifestações clínicas mais comuns da IACS por *A. baumannii* são a pneumonia seguida pela bacteriemia, infeções da pele e dos tecidos moles, meningite e mais raramente outro tipo de infeções como endocardite, sinusite, peritonite e infeções oculares. (Weinstein, Gaynes, & Edwards, 2005)

O fator predisponente mais importante para a pneumonia é a ventilação mecânica, especialmente após períodos prolongados de entubação. Outros fatores de risco incluem: doença pulmonar subjacente, co-morbilidades sistémicas, permanência prolongada numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), neurocirurgia e antibioterapia prévia. (Baran et al., 2008)

Existem diversos fatores de risco para a bacteriemia, nomeadamente: internamento prolongado numa UCI, ventilação mecânica, grande cirurgia, utilização de antibióticos de largo espectro, imunossupressão, trauma, queimaduras, cateteres venosos centrais e outros procedimentos invasivos. (Garcia-Garmendia et al. 2001) O choque séptico ocorre em cerca de um terço dos doentes com bacteriemia por *A. baumannii* e as taxas de mortalidade variam entre os 20% e os 60%. (Integrado & Medicina, 2009)

Já os fatores de risco para a meningite incluem: procedimentos neurocirúrgicos, fístula de

líquido cefalorraquidiano (LCR), antibioterapia prévia e hemorragia intra-craniana. *A. baumannii* pode contaminar feridas cirúrgicas e traumáticas e causar infecções graves dos tecidos moles. Estas infecções são comuns na presença de próteses e geralmente necessitam de um extenso desbridamento cirúrgico. (Integrado & Medicina, 2009)



**Figura 10.** Manifestações clínicas e fatores de virulência de *Acinetobacter* (adaptado de Integrado & Medicina, 2009)

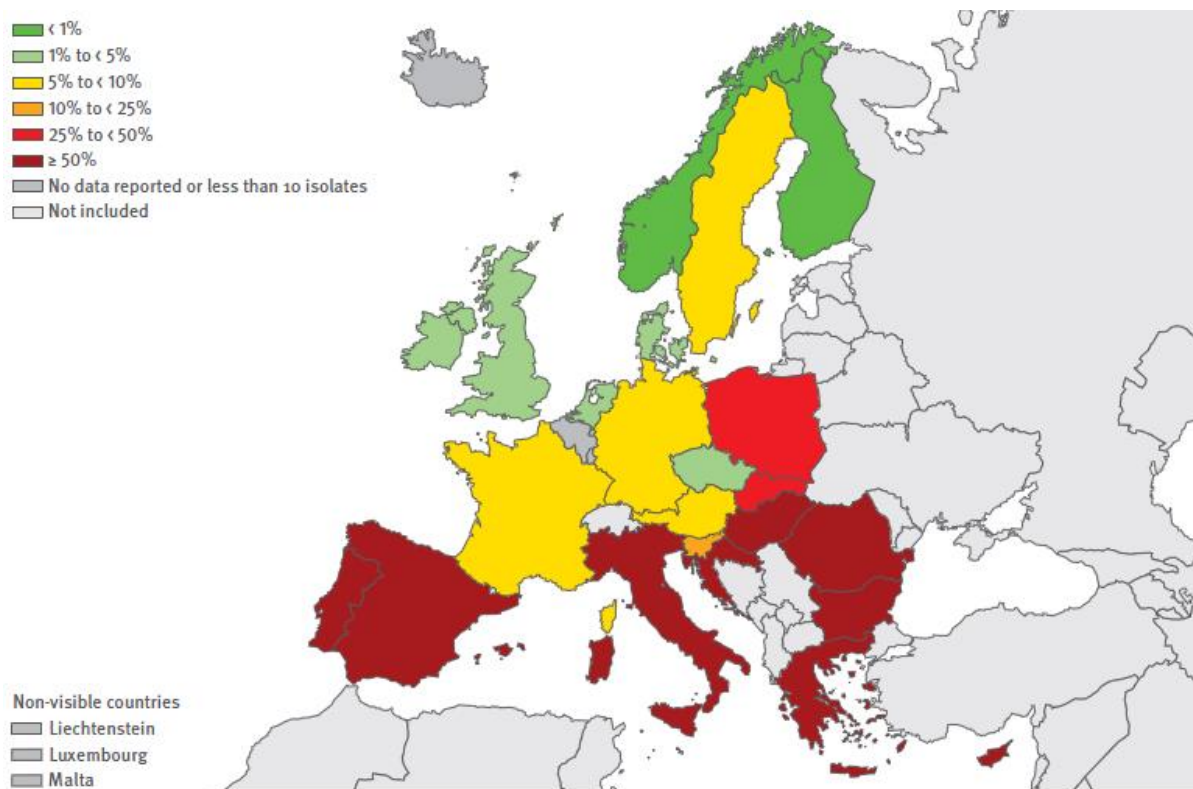
Este agente apresenta mecanismos de resistência que são intrínsecos e outros adquiridos através de plasmídeos, transposões, integrões e sequências de inserção. (Fournier, 2006, Munoz-Price & Weinstein, 2008) O principal mecanismo de resistência do *A. baumannii* aos beta-lactâmicos consiste na produção de beta-lactamases. (Peleg, Seifert, & Paterson, 2008) Estas podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura e substratos em quatro classes (A, B, C, D) (Perez et al. 2007) ou então de acordo com a sua origem como sendo intrínsecas ou adquiridas. (Peleg,



Seifert, & Paterson, 2008)

O *Acinetobacter*, como outros bacilos de Gram negativo, apresenta intrinsecamente beta-lactamases da classe C, que são cefalosporinases codificadas cromossomicamente (AmpC). (Hujer et al., 2005, Perez et al. 2007, Peleg, Seifert, & Paterson, 2008)

Portugal está entre os países com elevada taxa de *Acinetobacter spp.* com resistência a carbapenemos (69%). (Direção-Geral da Saúde, 2016)



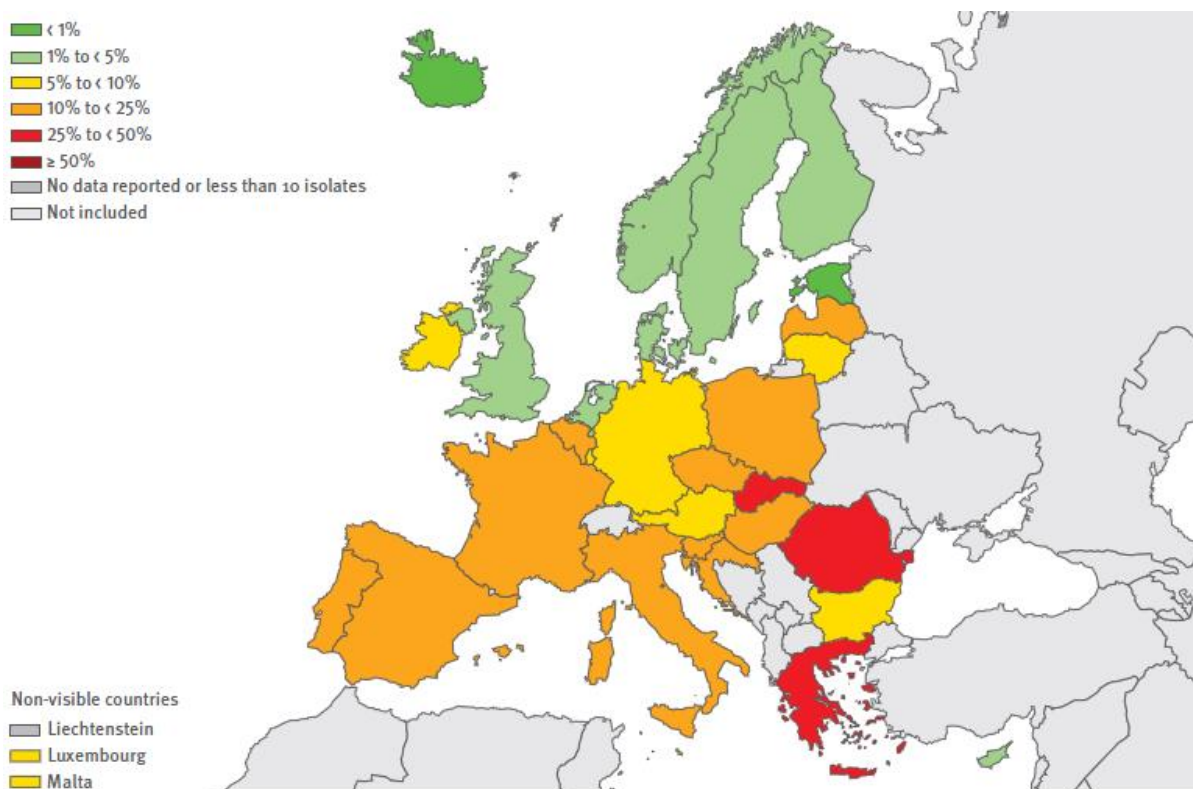
**Figura 11.** *Acinetobacter spp.*: percentagem de isolados invasivos resistentes a carbapenemos, Europa, 2013 (adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control., 2014)

### **Pseudomonas resistente ao imipenemo**

*Pseudomonas* são bactérias aeróbias, de Gram negativo, capazes de habitar numa grande variedade de ambientes, incluindo o solo, a água, plantas, insetos e animais. Entre todas as espécies de *Pseudomonas*, *P. aeruginosa* é a espécie que mais afeta os seres humanos e é responsável por infeções graves e debilitantes. *P. aeruginosa* é aeróbia obrigatória e tem forma de bastonete. É oxidase positiva. As estirpes de *P. aeruginosa* podem produzir um polissacarídeo extracelular, o alginato. A produção excessiva desta substância leva à formação de colónias mucoides, que costumam estar presentes em doentes com fibrose cística e outras infeções crónicas. (D'Agata, 2015)

São vários os fatores de virulência destas bactérias. Por exemplo, elas possuem pili que permite que as bactérias adiram à superfície das células. Além disso, está envolvida na formação do biofilme e medeia a motilidade da bactéria. Possuem flagelos que permitem que as bactérias aderiram às superfícies. *P. aeruginosa* possui um único flagelo polar que desempenha um papel importante na motilidade, colonização e formação de biofilmes, sendo semelhante à pili. (D'Agata, 2015)

*P. aeruginosa* é o segundo patógeno mais comum associado à pneumonia associada ao ventilador e a infecções do trato urinário associadas a cateteres. Os doentes com alto risco de infecções hospitalares causadas por *P. aeruginosa* são os que se encontram internados em unidades de cuidados intensivos, doentes com queimaduras, com neutropenia ou com fibrose cística. A aquisição de *P. aeruginosa* pode ocorrer tanto de forma exógena como de forma endógena. A aquisição exógena ocorre através de mãos contaminadas dos profissionais de saúde e superfícies ambientais. A aquisição endógena ocorre através da colonização com uma estirpe que é suscetível a antimicrobianos e que posteriormente se torna resistente. (D'Agata, 2015)



**Figura 12.** *Pseudomonas aeruginosa*: percentagem de isolados invasivos resistentes a carbapenemos, Europa, 2013 (adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control., 2014)

*P. aeruginosa* é naturalmente resistente a muitos antibióticos e pode sofrer mutações. Embora numerosos mecanismos de resistência tenham sido identificados, a impermeabilização da

membrana externa (OM) constitui um dos principais mecanismos de resistência. A natureza da molécula condiciona a permeação da OM através dos canais de porina. As porinas clássicas são trímeros estáveis que produzem grande permeabilidade a moléculas neutras, hidrofílicas e de baixo peso molecular. Além das porinas triméricas, existem também porinas monoméricas que permitem uma difusão lenta e não específica como, por exemplo, a OprF de *P.aeruginosa*. Como a OM de *P.aeruginosa* não tem as porinas clássicas, os canais de porina específicos como, por exemplo, o OprD, têm um papel importante na entrada de nutrientes. Os antibióticos carbapenemos, dos quais faz parte o imipenemo, também atravessam a OM através dos canais OprD. Portanto, modificações da expressão das OprD ou a sua ausência que ocorre em algumas estirpes de *P.aeruginosa* justificam a sua resistência aos carbapenemos. (SOUSA, J.C., 2005)

Para além deste mecanismo de resistência, começaram a ser descritos isolados produtores de metalo-beta-lactamases responsáveis por elevados níveis de resistência aos carbapenemos. As metalo-beta-lactamases têm iões de zinco no centro ativo, em vez de serina, e têm um largo espectro contra os carbapenemos. (Neves, Mamizuka, Levy, & Lincopan, 2011) As metalo-beta-lactamases conferem resistência a todos os beta-lactâmicos à exceção do aztreonamo. Elas não são inibidas pelos inibidores das beta-lactamases mas sim por EDTA, quelante de iões metálicos. Por este motivo o aztreonamo pode ser usado no tratamento de infeções por *P.aeruginosa*. (SOUSA, J.C., 2005)

De salientar que *P.aeruginosa* pode possuir um ou outro mecanismo de resistência ou pode possuir os dois simultaneamente.

### **Enterobacter resistente às cefalosporinas de terceira geração**

O género *Enterobacter* é responsável por um número crescente de infeções pediátricas associadas aos cuidados de saúde. Pode causar infeções das feridas pós-cirúrgicas, meningite e infeção do trato gastrointestinal, urinário e respiratório. (Sass & Fisher, 2016)

São bactérias de Gram negativo, anaeróbias facultativas e móveis, possuindo flagelos peritricos. Não formam esporos. São oxidase negativa e catalase positiva e fermentam a glicose. (Sass & Fisher, 2016)

Esta bactéria é mais frequentemente encontrada em doentes com doenças crónicas e que se encontram hospitalizados. A infeção causada por *Enterobacter* é difícil de distinguir das infeções causadas por outros agentes patogénicos. As fontes de infeção incluem cateteres venosos centrais

e o trato urinário e biliar. Geralmente também coloniza as secreções do trato respiratório em doentes que se encontram entubados e está cada vez mais associado a casos de pneumonia associada ao ventilador. Pode também ser responsável pela pneumonia adquirida na comunidade, normalmente em doentes com várias morbidades. Em crianças imunocomprometidas pode originar bacteriemia. (Sass & Fisher, 2016)

As cefalosporinas de terceira geração incluem cefotaxima, ceftriaxona, cefodizima, ceftazidima, cefixima, ceftibuteno, ceftamet-piroxil e cefprozil. Os genes responsáveis pela produção de beta-lactamases podem ter localização cromossômica (gene *AmpC*) ou podem estar localizados em plasmídeos e transposões (gene *bla*). Certas espécies bacterianas produzem constitutivamente beta-lactamases *AmpC* embora, na maioria, a sua produção seja negligenciável, não se traduzindo em resistência aos antibióticos. Noutros grupos bacterianos o gene *AmpC* está integrado num operão e é suscetível de indução, ou seja, na ausência de antibiótico beta-lactâmico (indutor) não há produção significativa de beta-lactamases cromossômicas. Por outro lado, na presença de antibiótico beta-lactâmico, a bactéria aumenta a produção de beta-lactamases *AmpC*. Ocorre, portanto, um efeito contra o próprio antibiótico. Mutações em genes reguladores da expressão do gene *AmpC* deram origem a estirpes que produzem elevados teores de beta-lactamases *AmpC* constitutivamente, isto é, na ausência de antibiótico. São as chamadas mutantes desreprimidas. Estas beta-lactamases não são inibidas significativamente pelos inibidores das beta-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam). (SOUSA, J.C., 2001) As beta-lactamases *AmpC* conferem resistência a todos os beta-lactâmicos com exceção das cefalosporinas de quarta geração e dos carbapenemos. (D'Agata, 2015)

## Conclusão

Nas últimas décadas com o aumento da utilização de antibióticos de largo espectro e com a maior capacidade de sobrevivência dos doentes críticos, alguns agentes infecciosos antes considerados praticamente inofensivos, tornaram-se um problema sério nos sistemas de saúde a nível mundial.

A prevenção das infeções nosocomiais é responsabilidade de todos os indivíduos e serviços que prestam cuidados de saúde. Todos devem trabalhar em cooperação para reduzir o risco de infeção nos doentes e nos profissionais. Isto inclui os profissionais que prestam os cuidados diretos ao doente, a gestão, as instalações, o aprovisionamento de materiais, equipamentos e produtos. Os programas de controlo de infeção são eficazes desde que sejam abrangentes e incluam atividades de vigilância e prevenção, assim como a formação dos profissionais.

É da responsabilidade do farmacêutico apelar à toma correta dos antibióticos para evitar que mais resistências surjam no futuro.

## Bibliografia

Antibiotic resistance: mechanisms of antibiotic resistance. Em *Encyclopedia Britannica Online*. Visualizado a 10 de julho de 2016, em <https://www.britannica.com/science/antibiotic-resistance>

Baptista, M. G. D. F. M. (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. *Dissertação de Mestrado, Lisboa, Universidade Lusófona de Humanidades E Tecnologia Faculdade de Ciências E Tecnologias Da Saúde*, 51.

Baran, G., Erbay, A., Bodur, H., Öngürü, P., Akinci, E., Balaban, N., & Çevik, M. A. (2008). Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 12(1), 16–21. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.03.005>

Becerra, G., Plascencia, A., Luévanos, A., Domínguez, M., & Hernández, I. (2009). Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología*, 29(2), 70–76.

Bergogne-Bérézin, E., & Towner, K. J. (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(2), 148–165.

Bockstael, K., & Aerschot, A. (2009). Antimicrobial resistance in bacteria. *Central European Journal of Medicine*, 4(2), 141–155. <http://doi.org/10.2478/s11536-008-0088-9>

Bush, K. & Miller, G. H., 1998. Bacterial enzymatic resistance: P-lactamases and aminoglycoside-modifying enzymes. *Current Opinion Microbiol.* 1: 509-515.

Chart, H. (2007). *Klebsiella, enterobacter, proteus and other enterobacteria. Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control*, 1, 285–292.

Costa, A. C., Noriega, E., Fonseca, L. F., & Silva, M. G. (2009). 25 DE MARÇO DE 2009 Relatório.

D'Agata, E. (2015). 221 – *Pseudomonas aeruginosa and Other Pseudomonas Species*. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Eighth Edn). <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00221-6>

Direção-Geral da Saúde. (2016). Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2015. *Programa de Prevenção E Controlo de Infeções E de Resistência Aos Antimicrobianos*, 1–43.

Direção-Geral da Saúde. (2007). Plano Operacional de Controlo de Infecção para os Cuidados de Saúde Primários, (20/DSQC/DSC), 1–4.

Ducel, G., Fabry, J., & Nicolle, L. (2002). Prevenção de infecções adquiridas no hospital - Um guia prático, 93. Retrieved from [http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/man\\_oms.pdf](http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/man_oms.pdf)

Fournier, P. E. (2006). The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities *HABITAT*, 42.

French, G. L. (1998). Enterococci and vancomycin resistance. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27 Suppl 1, S75–S83. <http://doi.org/10.1086/514910>

García-Garmendia, J.-L., Ortiz-Leyba, C., Garnacho-Montero, J., Jiménez-Jiménez, F.-J., & Pe´rez-Paredes, C. (2001). Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Major Article*, 33(1), 939–946.

Gootz TD, Marra A (2008). *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6(3): 309-325.

Haslam, D. B. (n.d.). *Enterococcus*. *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set* (Twentieth Edition). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-7566-8.00186-1>

Hujer, K. M., Hamza, N. S., Hujer, A. M., Perez, F., Helfand, M. S., Bethel, C. R., ... Bonomo, R. A. (2005). Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7<sup>??</sup>-lactamase: Defining a unique family of class C enzymes.

*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2941–2948.  
<http://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2941-2948.2005>

Integrado, M., & Medicina, E. M. (2009). DISSERTAÇÃO DE MESTRADO A Importância do *Acinetobacter baumannii* na Infecção Adquirida nos Cuidados de Saúde.

Jacoby, G. a, & Han, P. (1996). Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(4), 908–911.

Kümmerer, K. (2003). Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(June), 5–7. <http://doi.org/10.1093/jac/dkg293>

Martins, C. M., & Rodrigues, D. S. (2013). Infecções Nosocomiais Infecções Nosocomiais.

Mendes, J. (2010). Resistência Antibiótica no *Staphylococcus Aureus*; da Investigação Básica à Prática Clínica. *Rev Port Med Int*, 17(1), 11–15.

Munoz-Price, L. S., & Weinstein, R. A. (2008). *Acinetobacter* infection. *The New England Journal of Medicine*, 358(12), 1271–81. <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817788f2>

Neves, P. R., Mamizuka, E. M., Levy, C. E., & Lincopan, N. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, 47(February 2016), 409–420. <http://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400004>

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582. <http://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>

Perez F, Endimiani A, et al. (2008). Why are we afraid of *Acinetobacter baumannii*? *Expert Rev Anti Infect Ther.*; 6(3):269-71.

Sass, L. a, & Fisher, R. G. (2016). CHAPTER 102 *Enterobacter*. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (Seventh Ed). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557->



1177-2.00102-3

Shock, S. T. (2007). 195 - Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (February), 2543–2578. <http://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00195-8>

Sofia, A., & Figueiredo, M. (2001). Escherichia coli e Klebsiella isoladas de águas marinhas Alexandra Sofia Morgado Figueiredo Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae.

SOUSA, João Carlos - Antibióticos Anti-bacterianos. 1ª Edição. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2001. ISBN: 972-98579-6-2

SOUSA, João Carlos - Manual de Antibióticos Antibacterianos. Porto: 2005. ISBN: 972-8830-41-6

Weinstein, R. A., Gaynes, R., & Edwards, J. R. (2005). Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 41(6), 848–854. <http://doi.org/10.1086/432803>

Wilks, D., & Farrington, M. (n.d.). *Diseases Manual*.