

Fatores de risco e prevenção da colonização e infecção por Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenemes

Ana Carolina Figueiral Oliva Soares Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

maio de 2020

Dedicatória

A todos aqueles que, no decurso do exercício das suas funções como profissionais de saúde, viram a sua vida assolada por este exigente e complexo período que o mundo atravessa.

Agradecimentos

Ao Dr. António Maio pela disponibilidade, prontidão, rigor e sugestões. Aos meus pais e irmãos. A todos aqueles que marcaram a minha passagem pela Cidade Neve e a tornaram inesquecível. Aos meus amigos. Ao Ricardo.

Resumo

As bactérias multirresistentes são uma verdadeira ameaça à saúde pública à escala global e a sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. São uma consequência da prescrição e administração inapropriada de antibióticos que conduzem ao aumento da resistência dos microrganismos.

As Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenemes (ERC) são um grupo de bactérias gram-negativas multirresistentes de crescente preocupação, uma vez que possuem rápida capacidade de disseminação. Estas provocam frequentemente surtos de infecção, estando associadas a condições com elevadas taxas de morbidade e mortalidade e as suas opções terapêuticas são bastante limitadas. Elas têm um elevado potencial de transmissão por contacto direto, sobrevivendo e multiplicando-se perante concentrações relevantes de carbapenemes. Os hospedeiros colonizados por estas Enterobacteriáceas podem permanecer assintomáticos e, simultaneamente, servirem como reservatórios destas bactérias. Elas causam também infeções associadas aos cuidados de saúde, como bacteriemia, pneumonia e infecção do trato urinário. Estas bactérias têm não só um enorme impacto clínico, como também graves consequências a nível socioeconómico.

Os fatores de risco para colonização ou infecção por ERC incluem exposição aos cuidados de saúde, com internamentos prolongados ou frequentes em Unidades de Cuidados Intensivos ou em Unidades de Cuidados de Longa Duração, utilização de antibioterapia de largo espectro, presença de dispositivos invasivos, procedimentos cirúrgicos e invasivos, comorbilidades do doente, imunossupressão, transplante, quimioterapia, diálise, contacto próximo com um caso conhecido e viagens internacionais.

As medidas preventivas, se adotadas de forma correta e como parte de uma abordagem multimodal, têm um enorme potencial. Essas medidas incluem isolamento de contacto, coorte dos doentes e dos profissionais, formação e treino dos profissionais, diminuição do uso de dispositivos invasivos, higiene das mãos e desinfeção do ambiente, prescrição adequada de antibióticos e banho de clorhexidina. Há que identificar precocemente os doentes infetados ou colonizados através de rastreios microbiológicos para que sejam implementadas as medidas de prevenção e controlo de infecção e assim evitar a transmissão cruzada. São impreteríveis o controlo de fatores de risco e o correto cumprimento das medidas de prevenção.

Palavras-chave

Enterobacteriáceas; carbapenemes; multirresistência; prevenção; fatores de risco.

Abstract

Multidrug-resistant bacteria are a real threat to public health on a global scale with increasing incidence in the last years. They are a consequence of inappropriate prescription and administration of antibiotics which lead to increased resistance of microorganisms.

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) are a group of multi-resistant gram-negative bacteria of increasing concern, since they have potential to spread widely. These bacteria often cause outbreaks and are associated with conditions with high mortality and morbidity rates and limited therapeutic options. They have a high potential for direct contact transmission, surviving and growing at relevant concentrations of carbapenems. Hosts colonized by these *Enterobacteriaceae* can remain asymptomatic and simultaneously serve as reservoirs for these bacteria. They can cause healthcare associated infections such as bacteraemia, pneumonia and urinary tract infection. These bacteria will not only have a huge clinical impact, but also serious socioeconomic consequences.

Risk factors for colonization or infection by CRE include exposure to health care settings, with prolonged or frequent hospitalizations in intensive care units or long term care facilities, use of broad spectrum antibiotics, presence of invasive devices, invasive and surgical procedures, patient comorbidities, immunosuppression, transplantation, chemotherapy, dialysis, close contact with a known case and international travel.

Adoption of infection control and prevention measures, as a part of a multimodal strategy, have an enormous potential. These measures include contact isolation, patient and staff cohorting, healthcare personnel training, decrease in the use of invasive devices, hand hygiene, environmental cleaning, antimicrobial stewardship and chlorhexidine bath. Early identification of infected or colonized patients through microbiological screening is crucial, so that infection control and prevention measures are implemented and thus prevent cross-transmission. Risk factors control and compliance with preventive measures are imperative.

Keywords

Enterobacteriaceas; carbapenems; multiple drug resistance; prevention; risk factors.

Índice

1.	Introdução e Contextualização	1
2.	Metodologia.....	3
3.	Definições	5
3.1	Enterobacteriáceas.....	5
3.2	Carbapenemes	5
3.3	Carbapenemase	5
3.4	Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes (ERC)	5
4.	Mecanismos de Resistência das ERC	7
4.1	ERC Não Produtoras de Carbapenemases (ERC-NPC).....	7
4.2	ERC Produtoras de Carbapenemases (ERC-PC).....	7
5.	Colonização VS Infeção por ERC.....	11
6.	Mecanismo de Transmissão de ERC	13
7.	Rastreio.....	15
8.	Testes laboratoriais de identificação de produção de carbapenemases.....	17
8.1	Testes fenotípicos.....	17
8.2	Testes moleculares	18
9.	Fatores de risco para colonização e infeção por ERC.....	19
10.	Prevenção da colonização e infeção por ERC.....	25
10.1	Higiene das mãos.....	26
10.2	Precauções de isolamento de contacto	28
10.3	Limpeza do ambiente circundante	30
10.4	Prescrição de antibióticos	31
10.5	Uso de dispositivos médicos	32
10.6	Rácio profissional-doente.....	32
10.7	Educação dos profissionais de saúde, doentes e visitas	32
10.8	Comunicação entre as entidades prestadoras de cuidados e a identificação de doentes infetados ou colonizados por ERC à admissão	33
10.9	Vigilância ativa: rastreios microbiológicos a grupos de risco.....	34
10.10	Rastreio de contactos dos doentes com ERC.....	35
10.11	Notificação por parte do laboratório	35
10.12	Descolonização.....	35
11.	Outras Considerações Preventivas	37
11.1	Prevenção de ERC nas UCLD	37
11.2	Prevenção de ERC na comunidade.....	37

12.	Tratamento.....	39
13.	Conclusões Finais e Perspetivas Futuras	41
14.	Referências Bibliográficas	43

Lista de Figuras

Figura 1. Técnica de lavagem das mãos com água e sabão..... 27

Figura 2. Modelo conceptual da OMS para a higiene das mãos em 5 momentos..... 28

Lista de Siglas e Acrónimos

CVC	Cateter Venoso Central
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
ERC	Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes
ERC-PC	Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes Produtoras de Carbapenemases
ERC-NPC	Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes Não Produtoras de Carbapenemases
ESBL	Betalactamases de Espectro Alargado
EUA	Estados Unidos da América
IMP	Imipenemase Metallo-betalactamase
ITU	Infeção do Trato Urinário
KPC	Carbapenemase de <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MBL	Metallo-Betalactamases
NDM	Nova Deli Metallo-betalactamase
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXA-48	Oxacilinaase tipo 48
PBCI	Precauções Básicas do Controlo da Infecção
PBP	Proteínas de Ligação à Penicilina
PCR	Polymerase Chain Reaction
TGI	Trato Gastrointestinal
TSA	Teste de Suscetibilidade aos Antibacterianos
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCLD	Unidades de Cuidados de Longa Duração
VIM	Verona Integron-encoded Metallo-betalactamase

1. Introdução e Contextualização

As Enterobacteriáceas são uma família de bacilos gram-negativos comensais do trato gastrointestinal (TGI).(1) Estas bactérias podem provocar infecções graves como sépsis, pneumonia, infecções do trato urinário (ITU), peritonite ou infecções associadas a dispositivos médicos, entre outras.(2)

A ameaça tornou-se mais clara quando as Enterobacteriáceas desenvolveram a capacidade de produzir betalactamases de espectro alargado (ESBL) sobre as quais as penicilinas e cefalosporinas não demonstravam eficácia. Para fazer face a infecções provocadas por microrganismos produtores de ESBL, os carbapenemes tornaram-se o tratamento empírico de eleição de último recurso. Isto culminou na emergência de Enterobacteriáceas Resistentes aos Carbapenemes (ERC) com capacidade de sobreviverem a concentrações elevadas de carbapenemes e/ou capazes de produzirem carbapenemases.(3,4) Estas bactérias possuem, assim, mecanismos de resistência versáteis e diversos,(3) rápida capacidade de disseminação e podem provocar infecções que estão associadas a elevadas taxas de mortalidade e morbidade, para as quais as opções terapêuticas são escassas.(5) As ERC estão associadas aos cuidados de saúde onde a conjugação de vários fatores aumenta o risco de aquisição.(6) No entanto, devido aos seus mecanismos de resistência, disseminação (transferência horizontal dos seus genes) e transmissão (interpessoal, através das mãos, superfícies, comida e água contaminadas) têm potencial de vir a ser agentes de infecções na comunidade.(4) O conhecimento dos mecanismos de resistência e transmissão, epidemiologia, rastreio (para identificação de doentes colonizados ou infetados) e fatores de risco das ERC ganham particular importância. Assim, podem ser adotadas atempadamente medidas preventivas eficazes de controlo de infeção e selecionar as abordagens terapêuticas mais adequadas, com vista à diminuição da transmissão e disseminação das ERC.(6,7)

A era pós antibiótica começou. A panresistência não é mais uma ameaça futura, mas sim a realidade.(8) As ERC foram declaradas uma ameaça à saúde pública que requer uma ação urgente e agressiva.(9) Posto isto, é indispensável a identificação dos fatores de risco, critérios para rastreio e implementação de medidas de controlo e prevenção, de modo a diminuir a colonização e a transmissão cruzada por ERC.(1)

A presente monografia pretende fazer uma revisão da bibliografia, com o objetivo de descrever os mecanismos de resistência das ERC, identificar os fatores de risco para colonização e infeção e analisar a evidência disponível, com vista a enumerar as medidas

preventivas de controlo de infeção a adotar, em situações em que não foi declarada a existência de surto, visando a prevenção da transmissão e redução da emergência de ERC.

2. Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com os termos: “Enterobacteriáceas”, “Carbapenemes”, “Multirresistência”, “Prevenção”, “Fatores de risco”, sendo a pesquisa restrita a artigos publicados em inglês, nos últimos 30 anos e com texto integral disponível em livre acesso. Foram também consultadas as ferramentas online UpToDate e as recomendações emitidas pelas sociedades médico-científicas nacionais especializadas e organizações de saúde nacionais e internacionais: Direção-Geral da Saúde, European Centre for Disease Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention e Organização Mundial de Saúde (OMS). Foram selecionados os artigos relevantes para o tema, com base na leitura do título/resumo e procedeu-se posteriormente à leitura do texto integral dos artigos incluídos. Nestes procedeu-se à seleção, compilação e síntese da informação pertinente e relevante para o tema da presente monografia.

3. Definições

3.1 Enterobacteriáceas

Enterobacteriáceas são uma família de bacilos gram-negativos que fazem parte da população microbiana normal (comensais) do trato digestivo (cólon), de que são exemplos *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* e *Providencia*.(1)

3.2 Carbapenemes

Os carbapenemes - imipenem, meropenem e ertapenem (o doripenem não é comercializado em Portugal) - são antibióticos betalactâmicos que apresentam um espectro de atividade muito amplo, sendo resistentes à maioria das ESBL e ativos contra gram-positivos, gram-negativos (incluindo as Enterobacteriáceas) e anaeróbios.(10)

São fármacos usados no tratamento de infecções graves devido, sobretudo, a bactérias gram-negativas multirresistentes, ou no tratamento empírico de infecções associadas aos cuidados de saúde, após falência dos antibióticos previamente administrados.(1)

Os carbapenemes são ativos contra Enterobacteriáceas produtoras de ESBL. No entanto, as carbapenemases sintetizadas por algumas Enterobacteriáceas, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter spp* têm limitado a sua utilidade terapêutica nos últimos anos. (11)

3.3 Carbapenemase

As carbapenemases são um grupo heterogêneo de enzimas que têm a capacidade de hidrolisar a maioria dos betalactâmicos, inclusive os carbapenemes.(11)

3.4 Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes (ERC)

De acordo com o CDC, Enterobacteriáceas Resistentes ao Carbapenemes (ERC) são por definição Enterobacteriáceas que produzem uma carbapenemase ou que são resistentes/não suscetíveis a pelo menos um carbapenem no teste de suscetibilidade aos antibacterianos (TSA).(7)

Algumas Enterobacteriáceas como *Proteus spp.*, *Morganella spp.* e *Providencia spp.* apresentam resistência intrínseca ao imipenem e, como tal, é necessário testar a sua suscetibilidade a outros carbapenemes (que não ao imipenem), para que se possa determinar se cumprem ou não os critérios de definição de ERC.(12)

4. Mecanismos de Resistência das ERC

Assistimos atualmente a um círculo vicioso de emergência de resistências antibióticas nas Enterobacteriáceas. A disseminação à escala global de ESBL resultou em resistência às penicilinas e cefalosporinas levando ao aumento do consumo dos carbapenemes que, por sua vez, por pressão seletiva, permitiu a multiplicação e disseminação de ERC.(11,13)

Existem várias ERC com diferentes mecanismos de resistência (mutação genética subjacente) e uma transmissibilidade/disseminação ambiental igualmente variável.(1) A resistência a carbapenemes nas ERC pode dever-se a dois mecanismos principais:

4.1 ERC Não Produtoras de Carbapenemases (ERC-NPC)

As Enterobactereáceas, sendo bacilos gram-negativos, possuem uma membrana externa que constitui uma barreira à entrada de betalactâmicos, impedindo a sua ligação às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs) na membrana citoplasmática. Devido a essa característica, eles passam através de canais permeáveis da membrana externa – porinas, e assim conseguem alcançar as PBPs, inibindo-as e impedindo a síntese de parede.(14) Uma mutação cromossômica nos genes das porinas da membrana externa da parede bacteriana diminui a permeabilidade aos carbapenemes, limita a sua entrada na célula bacteriana e, conseqüentemente, a sua ação.(15) A sobreexpressão de bombas de efluxo pode também contribuir para a diminuição da concentração de antibiótico na célula bacteriana.(16) A associação de um destes mecanismos à produção de uma betalactamase não carbapenemase (AmpC ou ESBL) origina bactérias resistentes a carbapenemes.(7)

4.2 ERC Produtoras de Carbapenemases (ERC-PC)

Outras ERC produzem enzimas designadas de carbapenemases que degradam diretamente os carbapenemes e outros antibióticos betalactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas, através da hidrólise de diversas partes das suas moléculas.(1,17) As carbapenemases são codificadas por genes de resistência contidos em plasmídeos que são elementos genéticos móveis, passíveis de serem transferidos a outras Enterobacteriáceas e bactérias gram-negativas, levando a uma rápida disseminação de resistências.(7) Por esta razão, a produção de carbapenemases é o mecanismo de resistência principal e o mais preocupante.(18)

Independentemente do mecanismo envolvido na resistência aos carbapenemes, do ponto de vista fenotípico, o padrão de suscetibilidade aos antibacterianos é sobreponível para ambos os mecanismos descritos.(7)

Existem diversas carbapenemases com variações de expressão internacional, nacional, regional ou até local.(1) De acordo com a classificação de Ambler, as carbapenemases estão divididas em várias classes com base na sua sequência de aminoácidos. As classes A, C e D têm um resíduo de serina no seu centro ativo (serina-betalactamases), enquanto que a classe B utiliza o zinco como cofator para uma hidrólise eficaz, daí a designação de metalo-betalactamases (MBL). As classes A, B e D são as de maior importância clínica nas infecções nosocomiais.(15) Na classe C podemos destacar as cefalosporinases (AmpC-betalactamase) produzidas por membros da família *Enterobacteriaceae* e outras bactérias gram-negativas.(19)

Na Classe A, a Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) é a carbapenemase com maior relevância clínica e a causa mais frequente de resistência aos carbapenemes.(20,21) Foi identificada pela primeira vez em 1996 numa *Klebsiella pneumoniae*, na Carolina do Norte nos Estados Unidos da América (EUA).(22) A sua grande capacidade de disseminação e de transmissão cruzada faz dela a protagonista da maior parte dos surtos esporádicos. Devido à capacidade de transferência dos seus plasmídeos para outros géneros foi identificada em *E. coli*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Serratia spp.*(3,15) Os países europeus com maior incidência são a Itália e a Grécia.(20) A KPC é endémica na Grécia, Israel, América Latina e EUA.(3)

As MBL da Classe B são resistentes aos antibióticos mais recentes que são eficazes nas ERC produtoras de KPC.(12) Existem vários subgrupos de MBL dos quais se destacam as seguintes:

- **Nova Deli Metallo-betalactamase (NDM)**, identificada pela primeira vez em 2008, num doente sueco que viajou para Nova Deli, na Índia, e esteve hospitalizado com uma ITU por *Klebsiella pneumoniae*.(23) Desde então, tem sido identificada em várias espécies da família das *Enterobacteriaceae* como *E. coli* e *Enterobacter spp.*(24) Estas carbapenemases estão classicamente associadas à exposição aos cuidados de saúde na Índia e Paquistão.(24) Nestes países, a água pública é um reservatório e fonte de disseminação de bactérias produtoras de NMD-1.(25) No entanto, já foram detetados casos esporádicos em doentes, sem relação com cuidados de saúde no estrangeiro e sem uma fonte clara de transmissão.(26)

- **Verona Integron-encoded Metallo-betalactamase (VIM)**, isolada pela primeira vez numa *P. aeruginosa* em Verona na Itália, em 1997.(27) Esta betalactamase também foi identificada em amostras de águas de rios portugueses e são endémicas na Grécia.(3,28)
- **Imipenemase Metallo-betalactamase (IMP)** foi a primeira MBL a ser identificada numa *Pseudomonas aeruginosa*, em 1991, no Japão.(29) A IMP é endémica no Japão e Taiwan.(3)

Na Classe D, a Oxacilinase tipo 48 (OXA-48) foi identificada pela primeira vez numa *Klebsiella pneumoniae* na Turquia, em 2001.(30) É também tipicamente encontrada em *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* e *Enterobacter cloacae*.(15) É endémica na Turquia, Japão e Taiwan.(3)

As Carbapenemases não-KPC estavam normalmente associadas a situações particulares de contacto com sistema de saúde no estrangeiro. Contudo, atualmente, têm sido identificados vários casos de doentes que não receberam cuidados de saúde fora do seu país.(12)

5. Colonização VS Infecção por ERC

As ERC podem ser invasivas e provocar sinais e sintomas de doença, originando infecções como pneumonia associada a ventilação mecânica, ITU, bacteriemia e infecções da pele, tecidos moles e abscessos intra-abdominais.(12,18,31) O diagnóstico de infecção é definido por um conjunto de critérios clínicos, isolamento laboratorial do microrganismo e decisão de iniciar antibioterapia.(32) A infecção por ERC foi associada a uma mortalidade superior a 50%.(31)

Quando um doente contacta com uma ERC pode não desenvolver infecção. Nesse caso, a bactéria está no seu organismo (TGI preferencialmente), ou seja, está colonizado por ela, mas não causa sintomas nem doença. Contudo, há um risco aumentado de transmissão a outros doentes, podendo também vir a desenvolver infecção.(1,11,12) Apesar do TGI ser o reservatório natural desta bactéria, os tratos respiratórios e urinário são também frequentemente colonizados. Uma vez colonizado, o indivíduo pode manter-se nesse estado durante um longo período (mais do que 12 meses). Estudos concluem que o tempo de colonização depende da exposição a antibioterapia, duração do internamento e do uso continuado de cateteres.(33) Assim, um doente colonizado pode vir a desenvolver infecção: a colonização da orofaringe pode culminar numa pneumonia e a colonização do cólon/períneo pode levar a ITU.(8) A colonização é assim considerada um pré-requisito para que ocorra infecção, o que sugere que a prevenção, identificação e eliminação da colonização por ERC seja importante para a prevenção e diminuição da mortalidade e morbidade associada a estas infecções.(31). Estima-se que 10 a 30 % dos doentes colonizados possam vir a desenvolver uma infecção por ERC. A proporção de doentes que desenvolve infecção é influenciada pelo tipo de ERC e pelas características do doente (doença de base), parecendo ser maior em doentes com maior estado de imunossupressão (sob quimioterapia ou após transplante).(34)

Por esse motivo, considera-se que as medidas de prevenção são aplicáveis a indivíduos colonizados e infetados porque ambos os doentes são reservatórios e poderão levar à transmissão cruzada de ERC, quando são admitidos ou transferidos de unidade.(12,35)

6. Mecanismo de Transmissão de ERC

A identificação de casos de ERC em doentes com ligação epidemiológica a doentes com infecção/colonização conhecida (36) sugere que, numa unidade prestadora de cuidados de saúde, a transmissão de ERC seja interpessoal, muitas vezes através das mãos dos profissionais ou através de equipamentos contaminados e indevidamente higienizados.(18) Os lavatórios das casas de banho, camas e grades das mesmas, equipamentos de ventilação mecânica e até estetoscópios e endoscópios funcionam muitas vezes como reservatório e como fonte de transmissão de ERC.(8,15,37) Por esse motivo têm um elevado potencial de originar surtos nas unidades de saúde.(11)

Por outro lado, foram já relatados estudos que confirmam a presença de ERC em rios e condutas de água, que são a evidência clara de reservatórios ambientais desta bactéria, o que potencia a sua disseminação.(28,38,39)

Salienta-se também a presença de ERC em alimentos de origem animal e a sua deteção noutros animais domésticos, tornando os animais fontes potenciais de transmissão desta bactéria tão preocupante para humanos.(40)

7. Rastreio

O rastreio de colonização de ERC é realizado com uma zaragatoa retal, pela técnica de zaragatoa humedecida, com introdução de pelo menos 1 cm acima da linha da margem do ânus.(41) A colheita pode também ser efetuada diretamente nas fezes e nas colostomias. Adicionalmente podem ser realizadas zaragatoas em escaras, feridas exsudativas ou purulentas, dispositivos médicos e cateteres. Depois da colheita com técnica adequada, as zaragatoas devem ser colocadas no respetivo meio de transporte e rapidamente entregues no laboratório de microbiologia a fim de serem processadas, não necessitando de refrigeração.(1)

8. Testes laboratoriais de identificação de produção de carbapenemases

8.1 Testes fenotípicos

Infelizmente, um TSA não é suficiente para distinguir uma ERC-PC de uma ERC-NPC.(42) Os testes fenotípicos detetam a produção e atividade de carbapenemases.(12) Apesar de não haver um teste único que cumpra todos requisitos para ser o ideal, são várias as alternativas disponíveis que podem ser implementadas nos laboratórios de microbiologia clínica.(42)

- **Teste de Hodge Modificado (MHT):** é o teste fenotípico mais conhecido que deteta a produção de carbapenemases clinicamente relevantes e com elevada sensibilidade para a KPC.(7) Baseia-se no crescimento de estirpes produtoras de carbapenemases em direção a um disco de carbapenem (meropenem, ertapenem ou imipenem) numa placa de agar.(15) Trata-se de um teste pouco dispendioso, com uma sensibilidade de ~95% e uma especificidade de ~91% para *Enterobacteriaceae*.(43) No entanto, foram reportados falsos negativos e falsos positivos e, por isso, é necessária máxima cautela ao interpretar os resultados. Apesar de este teste demonstrar uma elevada sensibilidade para KPC, tem uma baixa sensibilidade para outras carbapenemases, nomeadamente, MBL. Os falsos negativos são mais frequentes em bactérias produtoras de NDM-1, tendo por isso baixa sensibilidade para estas. Além disso, também não é específico para a produção de carbapenemases por alguns géneros da família das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente, para *Enterobacter*.(7) Os falsos positivos podem dever-se à existência de outros mecanismos de resistência que não a produção de carbapenemases, como ESBL ou diminuição de porinas.(44) Outras desvantagens deste teste prendem-se com a dificuldade e subjetividade da interpretação individual dos resultados e trata-se de um teste demorado (24h).(15)
- **Carba NP:** é um método colorimétrico rápido e fiável que deteta carbapenemases, sem que seja feita a sua distinção. A hidrólise do imipenem por extratos de amostras com bactérias produz ácido, o que leva à alteração da cor do meio, fazendo com que a solução de vermelho fenol passe de vermelho a amarelo, em duas horas.(45) Mostrou uma sensibilidade ~84% e uma especificidade de ~100% para *Enterobacteriaceae*. No entanto, é um teste mais dispendioso, o resultado é fruto de uma análise subjetiva e não deteta a OXA-48.(42)

Têm sido propostos outros métodos de rastreio válidos:

- **Teste de confirmação de sinergismo pelo método de disco-difusão:** As MBL podem ser diagnosticadas com sucesso através de quelantes como o ácido etilenodiamino tetra-acético ou o ácido dipicolínico que se ligam à sua molécula de zinco, inibindo a sua atividade. O ácido borónico pode ser usado para identificar KPC.(15,43,46)
- **Meio cromogéneo seletivo de agar** também foi proposto como uma forma de rastreio, estando disponíveis dois meios seletivos (ChromID ESBL e CHROMagar KPC), em que as espécies são distinguidas pela cor da colónia.(47)

Os métodos de placa requerem tipicamente mais tempo (48-72h) para se afirmar a negatividade sendo, contudo, mais baratos.(1)

8.2 Testes moleculares

Por último, os testes de biologia molecular obtêm bons resultados e detetam a presença de genes das carbapenemases específicos: PCR multiplex ou simples e o microarray de ácido desoxirribonucleico.(48,49)

Através das técnicas moleculares é possível identificar KPC, MBL e até OXA-48. É um método que permite obter resultados rapidamente, em menos de duas horas, o que pode ser fundamental em situações de surto e de vigilância ativa porque contribui para um diagnóstico precoce e possibilita uma implementação atempada das medidas de isolamento de contacto. Apesar dos valores de sensibilidade e especificidade mais elevados, estes testes apresentam um custo direto comparativamente mais elevado.(42)

Não existe evidência reunida que permita fundamentar a recomendação consensual de superioridade no que respeita ao custo-efetividade de uma das técnicas.(1)

9. Fatores de risco para colonização e infecção por ERC

O conhecimento dos fatores de risco é importante para a organização de intervenções mais adequadas e direcionadas e consequente redução da transmissão. Os fatores de risco identificados para colonização e infecção por ERC são sobreponíveis aos fatores de risco para colonização e infecção por outras bactérias multirresistentes e incluem (1,50):

- **Colonização ou infecção prévia por ERC nos últimos 12 meses:** os doentes com história de colonização ou infecção prévia por ERC devem ser alvo de rastreio, pois podem ser um foco de transmissão cruzada se não forem adotadas as medidas adequadas de precaução de isolamento de contacto. Tendo em conta a história natural e o tempo que um indivíduo pode permanecer colonizado é importante, perante uma história prévia de colonização ou infecção, determinar o seu estado atual.(51) Um estudo de revisão mostrou que uma percentagem significativa de doentes (35,2%) permanece colonizado durante pelo menos um ano.(33) A duração do tempo de colonização é influenciada por fatores como imunossupressão, presença de dispositivos invasivos, internamento prévio, mau estado funcional, elevada comorbilidade e exposição a antibioterapia.(35)
- **Ligação epidemiológica a um caso conhecido de colonização/infecção por ERC:** o contacto do doente com um caso conhecido de colonização/infecção por ERC, no contexto dos cuidados de saúde, deve ser considerado um “contacto próximo”. Apesar da evidência limitada para definir o tempo de exposição necessário, um estudo relatou uma exposição ≥ 3 dias com um doente recém-diagnosticado com ERC-PC como fator de risco para colonização em ambiente hospitalar.(52) Contactos próximos de doentes colonizados no domicílio podem também atuar como reservatório e fonte de transmissão. Esse fator de risco deve ser tido em consideração quando os familiares e contactos desses doentes são admitidos nos cuidados de saúde.(53)
- **Exposição a cuidados de saúde** como internamento prévio, admissão ou transferência de uma unidade de elevado risco: as unidades de elevado risco incluem as unidades de cuidados intensivos (UCIs), unidades de neonatologia e unidades de transplante.(1) A introdução primária das ERC no meio hospitalar ocorre provavelmente através de um doente colonizado ou infetado (caso índice), em regime

de internamento ou ambulatório, que conduz à contaminação do ambiente envolvente e dos profissionais de saúde. Estas disseminam-se mais tarde para outros doentes através de transmissão cruzada. A sobrelotação dos serviços com elevada densidade de doentes, aliada à escassez de medidas de controlo de infeção, culmina no aumento das ERC.(54) Os hospitais de cuidados agudos podem assim ser reservatórios de bactérias multirresistentes, como as ERC, podendo frequentemente ocorrer surtos destas infeções.(8,11) Assim, doentes com internamento prévio nestas unidades têm maior risco de se tornarem também colonizados/infetados.(35)

- **Residentes em unidades de cuidados de longa duração (UCLD):** têm um risco aumentado de colonização ou infeção por ERC, devido à convergência de vários fatores de risco como as admissões hospitalares recorrentes, as várias comorbilidades, a idade avançada, a elevada prevalência do uso de antibióticos e a elevada dependência de cuidados de enfermagem.(8) Além disso, é mais difícil garantir a adesão dos profissionais destas unidades às medidas de controlo e prevenção de infeção, uma vez que estas medidas vêm alterar as atividades diárias dos residentes afetando o seu funcionamento psicossocial. Portanto, os residentes de UCLD podem ser um reservatório de ERC em todos os níveis de cuidados.(35)
- **Exposição a antibioterapia:** os antibióticos exercem uma pressão seletiva que está associada à emergência e disseminação das resistências aos antimicrobianos. O uso prolongado ou a utilização de antibióticos de largo espectro de ação condicionam desequilíbrios na flora comensal, quer no tipo quer na quantidade de bactérias, podendo aumentar significativamente o risco de infeção e colonização por agentes multirresistentes.(8) Em doentes previamente colonizados por ERC, a toma de antibióticos pode permitir a sua multiplicação, tornando o doente mais suscetível a desenvolver infeção ou promover a disseminação das ERC a outros doentes.(12) Além disso, a elevada prevalência de bactérias multirresistentes, nomeadamente, bactérias produtoras de ESBL representam um risco indireto para a emergência das ERC. Para combater estas infeções utilizam-se muitas vezes antibióticos de largo espectro como os carbapenemes, cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e fluoroquinolonas. O uso destes antibióticos está associado a um aumento do risco de infeção e colonização por ERC.(1) Este é um ciclo interminável em que o uso dos antibióticos conduz à pressão seletiva de resistências e ao conseqüente aumento da prevalência de bactérias multirresistentes que, por sua vez, condicionam o aumento do uso de antibióticos. É por isso imperativo o controlo da utilização dos agentes

antimicrobianos de largo espectro para assim diminuir a prevalência das bactérias multirresistentes.(44)

- **Cirurgias ou procedimentos invasivos prévios:** os broncoscópios e endoscópios podem ser meios de transmissão de bactérias multirresistentes, nomeadamente, de ERC.(55) Nas broncofibroscopias e endoscopias,(56) em particular nas colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas a limpeza e desinfecção dos endoscópios deve ser meticulosa e estes nem sempre são adequadamente reprocessados.(8,57) Foram relatados casos de doentes infetados por ERC que tinham sido submetidos ao mesmo procedimento endoscópico no mesmo centro de diagnóstico, o que sugere uma ligação epidemiológica entre eles. A limpeza da parte terminal dos endoscópios, que é particularmente difícil de executar, foi inadequada, devido ao seu design e estrutura complexa. A adesão às instruções de limpeza não foi apropriada e esta implica medidas de limpeza manuais adicionais, recorrendo a uma escova. Negligenciar esta etapa, contribuiu para a permanência de bactérias, resultando na transmissão iatrogénica desnecessária e evitável de microrganismos multirresistentes entre doentes.(57) No entanto, seguir as recomendações de reprocessamento pareceu não ser suficiente para eliminar o risco de transmissão de ERC e outras bactérias multirresistentes. A contaminação a partir destes dispositivos pode ocorrer porque se encontram danificados, pelo seu uso inadequado ou pela formação de biofilme em locais inacessíveis aos métodos de reprocessamento.(55)

Um estudo demonstrou existir uma associação entre procedimentos cirúrgicos e infecção por ERC produtora de KPC e que esse risco não está relacionado com fatores intrínsecos do doente (idade, género), nem com o tipo de procedimento que é executado. Doentes que são submetidos a uma intervenção cirúrgica têm maior risco de colonização ou infecção por ERC uma vez que ficam geralmente internados durante um longo período, ficando assim sujeitos a contactar com doentes e profissionais de saúde em ambiente e equipamento contaminado.(32)

- **Hemodiálise ou diálise peritoneal nos últimos 12 meses:** os doentes hemodialisados ou sob diálise peritoneal têm maior risco de serem portadores ou terem uma infecção por bactérias multirresistentes, apresentando uma taxa de colonização entre 3 a 20%. Os principais fatores de risco para este facto são a hospitalização prévia, os acessos venosos temporários para a diálise, a institucionalização e a exposição a antibioterapia.(58) Os centros de hemodiálise em ambulatório são locais de fácil disseminação de bactérias multirresistentes porque

tratam múltiplos doentes, existindo um contacto constante, prolongado e por períodos recorrentes dos profissionais de saúde com os doentes. A contaminação ambiental dos dispositivos de hemodiálise, das cadeiras, bem como dos sistemas de águas podem também ser uma fonte de contaminação. Um estudo mostrou que ao fim de seis meses de cuidados de hemodiálise em unidades de ambulatório 20% dos doentes são colonizados por bactérias gram-negativas multirresistentes.(58)

- **Doentes oncológicos com neoplasia hematológica ou tumor sólido, com tratamento de quimioterapia nos últimos 12 meses:** doentes com neoplasias, particularmente neoplasias hematológicas, são doentes extremamente vulneráveis a infecção ou colonização por ERC, dado que apresentam estados de imunossupressão, com neutropenia, disfunção linfocitária, mucosite gastrointestinal, associado ao uso de cateteres intravenosos durante longos períodos para a administração de quimioterapia.(59,60) Por outro lado, a eficácia dos regimes profiláticos com antibioterapia empírica é comprometida pela emergência destas bactérias gram-negativas que exibem fenótipos multirresistentes. Em doentes com neoplasia hematológica, a bacteriemia por ERC resultou, segundo um estudo, numa taxa de mortalidade de 69%.(61)
- **Imunossupressão e transplante de órgão sólido ou de células estaminais hematopoiéticas:** são procedimentos que aumentam o risco dos doentes desenvolverem infeções através do enfraquecimento e quebra das barreiras imunológicas.(1,11) As infeções por ERC, principalmente por KPC, são frequentes em doentes submetidos a transplante de órgão sólido e aumentam dez o risco de mortalidade. O mau estado funcional, os internamentos prolongados, a admissão em unidades de risco elevado sob ventilação mecânica e a frequente necessidade de recorrer a antibioterapia são alguns dos fatores que explicam este risco acrescido. Num estudo, o transplante hepático mostrou um risco superior de infecção por ERC (6 a 9 %) quando comparado com o transplante renal (1 a 3%). No transplante hepático as infeções mais frequentemente associadas a ERC foram bacteriemia, infeção da ferida cirúrgica e peritonite, associadas a uma mortalidade de 78%. Já no transplante renal, os doentes desenvolveram mais frequentemente ITUs seguido de bacteriemia, associadas a um menor risco de mortalidade. Doentes com neoplasias hematológicas e submetidos a transplante de células hematopoiéticas têm elevado risco de infeções invasivas por bactérias comensais gastrointestinais devido à neutropenia e mucosite gastrointestinal, sendo as ERC a causa mais frequente de bacteriemia por gram-negativos nestes doentes.(61)

- **Presença de feridas crônicas, nomeadamente, escaras ou úlceras de pressão:** as feridas crônicas são mais frequentes em doentes que têm já um risco aumentado para colonização ou infecção por bactérias multirresistentes devido à presença de comorbilidades, exposição frequente aos cuidados de saúde ou antibioterapia prévia. Por outro lado, as feridas crônicas possibilitam a emergência e persistência de microrganismos multirresistentes, nomeadamente, ERC. Além disso, a diminuição da vascularização e a produção de biofilmes limita a capacidade dos antimicrobianos penetrarem os tecidos afetados e atingirem concentrações terapêuticas na ferida, o que impede a cicatrização. Por esse motivo e face à escassez de alternativas antibióticas com eficácia, as feridas provocadas por ERC podem ser particularmente difíceis de tratar.(62)
- **Dispositivos invasivos** utilizados na ventilação mecânica, algalias, cateteres urinários, venosos ou biliares, ou sondas nasogástricas (1): quando as bactérias aderem a uma superfície, como um dispositivo médico, podem formar uma barreira que as protege contra os mecanismos endógenos de defesa do doente e agentes externos como os antibióticos, sob a forma de um biofilme. O doente fica assim colonizado e suscetível a desenvolver uma infecção a qualquer momento.(62) A maioria das infeções em doentes em estado crítico está associada ao uso de dispositivos médicos. Nestes doentes, 95% dos casos de ITUs estão associados a cateter urinário, 87% das bacteriemias tiveram origem num cateter vascular e 86% das pneumonias estão associadas à ventilação mecânica.(63) Um estudo realizou culturas dos dispositivos invasivos removidos dos doentes e concluiu que os tubos endotraqueais eram os mais frequentemente contaminados, seguidos dos cateteres urinários, sondas nasogástricas, tubos de traqueostomia, cateteres venosos centrais (CVC) e drenos torácicos. Os microrganismos mais frequentemente isolados foram *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* que mostravam um elevado padrão de resistência aos antibióticos.(64) O tipo de dispositivo, a duração da sua utilização, fatores do hospedeiro e das bactérias que o colonizam e as medidas de controlo de infecção são fatores determinantes no desenvolvimento de infecção.(63)
- A **gravidade da doença:** o mau estado geral e funcional do doente e a elevada dependência para as atividades de vida diárias são fatores que contribuem para um maior risco de infecção.(1,12,20)
- **Comorbilidades:** diabetes *mellitus*, hipertensão, doença cardiovascular, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crónica, alcoolismo, abuso de

substâncias, infecção por vírus da imunodeficiência humana ou neoplasia ativa aumentam também o risco de infecção.(20,32)

- **Extremos de idade:** os idosos são uma população particularmente mais vulnerável pela exposição a vários fatores de risco da lista.(1) Os recém-nascidos, principalmente os prematuros e com baixo peso à nascença, são também suscetíveis a ITUs e sépsis.(65)
- **Características físicas e o funcionamento da unidade de saúde:** a dimensão da equipa de profissionais, sobrelotação das urgências, número reduzido de quartos individuais, distância insuficiente entre as camas e conservação deficiente de estruturas e materiais. As medidas de prevenção e controlo de infecção insuficientes e a deficiente comunicação referente ao estado de colonização por ERC podem levar a que, em caso de transferência do doente, a condição de portador ou infetado por este tipo de agente seja desconhecida do serviço que o recebe, impedindo a aplicação de medidas eficazes de prevenção da transmissão.(1)
- **Viagens internacionais** para locais de elevada prevalência de ERC: turismo, migrações, repatriações médicas e procura de cuidados de saúde no estrangeiro são algumas das razões pelas quais a população viaja cada vez mais.(35,66) A admissão numa unidade de cuidados de saúde no estrangeiro, em áreas endémicas, poderá ter como consequência a colonização do doente por ERC, passando este a servir de reservatório para a introdução e disseminação dessas bactérias e carbapenemases em instituições de saúde que o venham a receber, por exemplo, quando é admitido ou transferido para os cuidados de saúde no seu país de origem.(44) A estadia em áreas com elevada prevalência de ERC, mesmo sem contacto com os cuidados de saúde, é também fator de risco.(1) A transferência de doentes entre hospitais e o aumento das viagens internacionais são, então, importantes fatores de risco geográficos na disseminação, sobretudo, das MBL.(15)

10. Prevenção da colonização e infecção por ERC

As estratégias implementadas para a prevenção da transmissão devem ser baseadas no contexto epidemiológico das ERC, na prevalência na região, nos mecanismos de resistência subjacentes e no tipo de instituição de cuidados de saúde.(7)

Na admissão nos cuidados de saúde deve assumir-se que qualquer doente está potencialmente colonizado ou infetado com microrganismos multirresistentes e pode constituir um reservatório ou fonte potencial para transmissão cruzada de infecção. Por esse motivo, as precauções básicas do controlo de infecção (PBCI), recomendações de boa prática clínica, devem ser adotadas por todos os profissionais na prestação de cuidados de saúde e aplicadas a todos os doentes, independentemente do seu diagnóstico ou estado infeccioso. As PBCI destinam-se, assim, a garantir a segurança dos doentes, dos profissionais de saúde e de todos os que contactam com os serviços de saúde. Estas precauções são compostas por dez itens: 1- Colocação de doentes; 2- Higiene das mãos; 3- Etiqueta respiratória; 4- Utilização de Equipamento de Proteção Individual (EPI); 5- Descontaminação do Equipamento Clínico; 6- Controlo Ambiental; 7- Manuseamento Seguro da Roupa; 8- Recolha segura de resíduos; 9- Práticas seguras na preparação e administração de injetáveis; 10- Exposição a agentes microbianos no local de trabalho. Estas diretrizes não são suficientes para prevenir de forma eficaz a transmissão da infecção de todos os agentes infecciosos e, conseqüentemente, em casos específicos como o das ERC estão indicadas medidas adicionais como precauções de isolamento baseadas na via de transmissão que são complementares às PBCI, mas não as substituem.(67)

As medidas-padrão para evitar a transmissão de microrganismos como a higiene das mãos e medidas de precaução de contacto são aquelas que devem ser implementadas na maioria das ERC.(7)

O facto dos surtos de ERC ocorrerem principalmente em ambientes onde as práticas de controlo de infecção são inadequadas e insuficientes mostra o potencial das medidas de prevenção.(34) É necessário travar a sua disseminação numa instituição de saúde e, para isso, é necessário a alocação de recursos estruturais, materiais e humanos.(44) As entidades de saúde devem trabalhar em conjunto para que o efeito das intervenções seja maximizado.(7).

As ERC-PC são aquelas que têm o maior potencial de disseminação e, por isso, é necessário investir em mais esforços na sua prevenção. Estas implicam uma grande adesão às práticas

de controlo de infeção para que a transmissão interpessoal seja evitada: uso de medidas de precaução de contacto em doentes infetados ou colonizados e adesão à higiene das mãos, desinfeção e limpeza. As ERC-NPC, apesar de não produzirem carbapenemas, apresentam igualmente resistência a vários antibióticos sendo habitualmente multirresistentes. As medidas mais adequadas serão provavelmente as aplicadas genericamente no controlo de infeção nos cuidados de saúde para impedir a sua transmissão.(12,18)

Assim está recomendada uma abordagem multifacetada que deve ser implementada para alcançar o controlo e prevenção de infeção e colonização por ERC.(68)

10.1 Higiene das mãos

As ERC são habitualmente detetadas no TGI dos doentes. Contudo, também foram detetadas nas mãos dos profissionais de saúde que se contaminam na prestação de cuidados diretos ao doente ou após contacto com o ambiente do mesmo.(34,69)

A higiene das mãos integrada no conjunto das PBCI é a principal medida na prevenção da transmissão de bactérias multirresistentes, sendo aquela que apresenta a melhor relação custo-benefício e que mostra maior eficácia a impedir a transmissão cruzada.(1) Assim, esforços devem ser feitos para garantir a adesão de toda a equipa à higiene das mãos durante a prestação de cuidados, evitando a transmissão cruzada. As intervenções devem ser multimodais e mantidas ao longo do tempo.(44)

As instituições de saúde devem promover a formação contínua dos seus profissionais quanto à higienização das mãos, principalmente, quanto à técnica correta (figura 1) e quanto aos momentos em que deve ser praticada, privilegiando os cinco momentos da higiene das mãos de acordo com a OMS (figura 2): antes do contacto com o doente; antes de um procedimento limpo/assético; após risco de exposição a fluidos orgânicos, secreções, excreções, membranas mucosas, pele não íntacta ou penso; após o contacto com o doente e após o contacto com objetos e equipamento do ambiente envolvente do doente.(70) Deve também ser divulgada a evidência científica da sua eficácia no controlo de infeção.(7) Em Portugal, entre 2009-2018, a taxa de cumprimento da higiene das mãos pelos profissionais de saúde aumentou 38,75% e em 2018 foi de 75,1%. A nível mundial, estima-se que a adesão não ultrapasse os 50,0%.(71)

Os profissionais de saúde têm o dever ético e deontológico de higienizar as mãos no âmbito da prestação de cuidados de saúde.(70) A adesão a esta medida deve ser monitorizada e os seus resultados devem ser divulgados permitindo que possam ser tomadas medidas corretivas. As instituições de saúde devem garantir os meios necessários para a realização da higiene das mãos como lavatórios, sabão, toalhas descartáveis e solução antisséptica de base alcoólica (SABA). A higiene das mãos é uma etapa fundamental na prevenção de infeção e deve ser aplicada a todos os doentes colonizados ou infetados pelas ERC.(7)

A higiene das mãos é uma medida a adotar não só pelos profissionais de saúde, mas também por todos os outros indivíduos que frequentam o hospital, o que inclui os doentes e as visitas. O doente e os seus familiares devem também ser integrados e instruídos nas medidas e técnicas da higiene das mãos, de forma a compreender o seu papel na sua própria segurança, na dos seus familiares e dos restantes doentes.(67)



Figura 1. Técnica de lavagem das mãos com água e sabão. Adaptado de Direção-Geral de Saúde (DGS). Norma 007/2019 - Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. 2019

Os seus 5 momentos para a HIGIENE DAS MÃOS

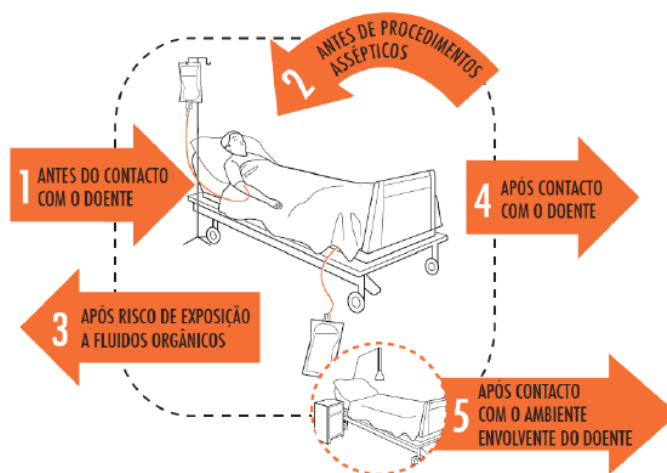


Figura 2. Modelo conceptual da OMS para a higiene das mãos em 5 momentos. Adaptado de Direção-Geral de Saúde (DGS). Norma 007/2019 - Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. 2019.

10.2 Precauções de isolamento de contacto

A confirmação da presença de infeção ou colonização por uma ERC num doente obriga a medidas de isolamento imediatas.(1) Idealmente, o doente deve ficar em quarto individual com pressão neutra ou negativa e casa de banho privativa. O quarto deve ter a sinalética adequada, de modo a que se identifique facilmente, sem que seja mencionado o microrganismo. Os dispositivos médicos devem ser individualizados (estetoscópio, termómetro, glucómetro e equipamento de monitorização de sinais vitais) e os consumíveis de uso único que deverão ser descartados no momento da alta.(1) Quando há um número insuficiente de quartos individuais deve ser dada prioridade aos doentes com maior risco de transmissão (por exemplo, aqueles com incontinência, diarreia, dispositivos médicos ou feridas que drenam abundantemente). Os restantes doentes, colonizados ou infetados pelo mesmo microrganismo, poderão ser agrupados numa enfermaria, de modo a concentrar os seus cuidados, impedindo a transmissão a outros doentes suscetíveis - coorte de doentes.(7,68)

É também de extrema importância a disponibilização e utilização de EPI de forma correta e adequada: luvas não estéreis, bata ou avental.(1) A máscara está reservada para procedimentos geradores de aerossóis. Na prática, em primeiro lugar, deve ser feita a higiene das mãos, seguida da colocação da bata e das luvas, antes de entrar no quarto do doente. Antes de sair do quarto, o EPI deve ser corretamente removido e descartado em

local apropriado (resíduos do Grupo III), higienizando as mãos no final.(72) Os profissionais de saúde devem receber formação para o uso racional e apropriado dos EPI, uma vez que se estes forem usados incorretamente podem contaminar a sua pele e roupa. A adesão deve ser monitorizada e os seus resultados devem ser divulgados, permitindo a sua contínua melhoria.(7)

Os doentes devem ser instruídos sobre a necessidade de higienização das mãos com água e sabão, após a ida à casa de banho e, caso utilizem um sanitário que não aquele que lhes está reservado, devem avisar a equipa para que este seja higienizado. Doentes autónomos não devem deambular fora do respetivo quarto.(1)

Em caso de necessidade de realização de exames complementares de diagnóstico e terapêutica e sessões de fisioterapia, o ideal será a sua realização sem que o doente saia do seu quarto. Se tal não for possível, devem ficar agendados para o final de todas as sessões, para que no fim seja realizada a adequada higienização das superfícies.(1)

Estas são medidas que consomem tempo, requerem treino e exigem um número adequado de profissionais de saúde.(11)

Todos os doentes com ERC-PC devem ficar em isolamento de contacto, devido ao seu elevado potencial de disseminação. No que concerne às ERC-NPC, as instituições poderiam optar por não isolar os doentes. Contudo, pela dificuldade em distingui-las, adotam-se, habitualmente, as mesmas medidas.(7)

Quanto à suspensão das medidas de isolamento, até ao momento, não há evidência suficiente que diga até quando estas medidas devem ser mantidas para doentes infetados ou colonizados por ERC. A duração da colonização é desconhecida e multifatorial, podendo ser prolongada e estender-se por mais do que 12 meses.(35) São necessários três resultados consecutivos negativos, com 48 horas de intervalo, para suspender as medidas de isolamento.(1) Doentes com vários fatores de risco para a manutenção ou exposição contínua a ERC devem ser mantidos em isolamento, independentemente do resultado dessas culturas.(1,7)

Apesar do grau de evidência destas precauções e de serem necessárias para o controlo de infeção, há que ter em conta as consequências físicas e psicológicas que estas têm para o doente, tendo um enorme impacto na sua saúde mental, com aumento da ansiedade, irritabilidade e depressão.(73) Foi demonstrado também que os profissionais de saúde passam menos tempo com doentes em isolamento, pelo que há diminuição da sua satisfação e segurança, podendo ter impacto na sua evolução clínica.(74)

10.3 Limpeza do ambiente circundante

Apesar do papel do meio ambiente na transmissão de ERC ainda não estar completamente esclarecido, a evidência em situações de surtos sugere que o ambiente pode funcionar como reservatório e fonte de transmissão. Para diminuir o risco de transmissão, as instituições de saúde devem promover a limpeza diária da unidade para diminuir a propagação destes microrganismos.(7)

Deve ser garantida a limpeza e desinfecção de objetos que circundam o doente, com particular atenção às superfícies e dispositivos de maior proximidade. Os locais de contacto frequente como as grades da cama e os puxadores das portas devem ser frequentemente higienizados.(1) Foram encontradas ERC nos ralos dos lavatórios utilizados por doentes colonizados ou infetados, levantando-se a hipótese de que os equipamentos possam ser contaminados se estiverem na zona de alcance dos aerossóis do lavatório. Por esse motivo, as superfícies em redor das pias devem também ser limpas e desinfetadas regularmente e os equipamentos médicos afastados destas zonas.(7) Os estetoscópios, braçadeiras e aparelhos de medição de tensão arterial, por exemplo, devem ser afastados dessas zonas geradoras de aerossóis, deviam ser higienizados e, se possível, a sua utilização deve ser restringida àquele doente.(8) As casas de banho também merecem especial ênfase na descontaminação e não devem ser partilhadas com visitas ou outros doentes. Os produtos e a técnica de limpeza devem ser aqueles habitualmente utilizados pela instituição.(1) Recomenda-se uma solução de detergente de uso geral em água quente que deve ser diluída no momento da utilização de acordo com as indicações do fornecedor e substituída com regularidade, no mínimo ao fim de uma hora, na mudança de uma área para outra (entre cada quarto ou enfermaria) e quando se apresenta visivelmente suja. Para as louças sanitárias devem usar-se produtos mistos (detergentes/desinfetantes), por exemplo, à base de cloro.(67)

No momento da alta ou óbito do doente, deve ser feita uma limpeza terminal da unidade do doente com desinfecção meticulosa do quarto: as cortinas, se existirem, devem ser retiradas e lavadas, os dispositivos médicos devem ser higienizados ou descartados (de acordo com o tipo de dispositivo), os consumíveis excedentes devem ser descartados e os colchões cuja cobertura plástica não esteja íntegra devem ser enviados para abate.(1)

Os assistentes responsáveis pela limpeza e descontaminação ambiental devem receber formação prévia e o processo deve ser monitorizado e supervisionado para garantir que todas as superfícies são limpas e desinfetadas adequadamente.(1,7)

10.4 Prescrição de antibióticos

Não obstante o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos ser um fenómeno natural de adaptação ao meio ambiente, a prescrição e administração inadequadas de antibióticos, nos vários níveis de prestação de cuidados, culminam na emergência de resistências, exercendo uma pressão seletiva que permite a multiplicação das ERC.(1,11)

Os carbapenemes devem ser utilizados como última linha de prescrição antibiótica quando não há sensibilidade a outros antibióticos disponíveis (1) e a diminuição do seu uso é benéfica no controlo das ERC.(11,75) Deve ser evitada a prescrição de antibióticos em infeções virais e em caso de febre sem foco.(76) Assim, deve ser garantido que o antibiótico é prescrito apenas quando indicado e na duração adequada.(7) Na terapêutica empírica de largo espectro, a antibioterapia deve ser descalada logo que os resultados dos testes microbiológicos de sensibilidade estejam disponíveis e o doente apresente melhoria clínica.(8)

São por isso necessários programas que implementem intervenções assegurando um uso mais prudente e racional dos antibióticos (*antimicrobial stewardship*),(11,35) entre elas:

- **Educação** através de ações de sensibilização e formação sobre o uso adequado de antibióticos;
- **Orientações** sobre o uso de antibióticos, nomeadamente, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3^a geração e carbapenemes;
- **Revisão** da antibioterapia através de sistemas eletrónicos de apoio à prescrição, dotados de automatismos e alertas;
- **Monitorização** dos consumos por classes de antibióticos e rastreio e notificação das resistências;
- **Vigilância** epidemiológica dos rastreios e das bactérias multirresistentes idealmente com sistemas de notificação;
- **Auditorias** às práticas de prescrição.(1,7)

Em Portugal, o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos contribuiu para a melhoria dos resultados na área do controlo de infeção e resistência aos antimicrobianos. De 2013 a 2017, foi registada uma redução global de 4,96% no consumo de antimicrobianos, quer em ambulatório, quer em meio hospitalar. Os carbapenemes e as fluoroquinolonas são as duas classes de antibióticos cujo consumo diminuiu de forma mais consistente com uma redução de 23,08% e de 29,58%, respetivamente. Verificou-se também uma redução significativa das resistências aos antimicrobianos na maior parte dos microrganismos estudados, com exceção da *Klebsiella*

pneumoniae cuja resistência a vários antibacterianos aumentou significativamente, sendo a resistência aos carbapenemes detetada em cerca de 10%.(71)

10.5 Uso de dispositivos médicos

O uso de dispositivos médicos como CVC, cateteres urinários, algalias e tubos endotraqueais aumenta o risco de infeções associadas a estes dispositivos, por bactérias multirresistentes, como as ERC. Assim, o seu uso deve ser minimizado às situações em que são estritamente necessários, permitindo a diminuição da incidência e prevalência das infeções associadas aos dispositivos médicos.(7) Os profissionais de saúde devem implementar de forma integrada feixes de intervenções na introdução, manipulação e remoção desses dispositivos, cumprindo as condições de assepsia. Devem também avaliar diariamente a sua presença, removendo-os sempre que já não forem necessários.(8)

10.6 Rácio profissional-doente

Os estudos mostram que existe uma relação entre um baixo rácio de profissionais/doente e uma maior incidência de infeções associadas aos cuidados de saúde.(77) Deste modo, os doentes com infeção ou colonização por ERC deviam ter uma equipa dedicada de profissionais e idealmente exclusiva, em coorte de profissionais (em que um profissional só tem contacto com doentes positivos para o mesmo microrganismo durante o turno de trabalho).(7,35) Por esse motivo, deve ser dado destaque à dimensão das equipas de profissionais, que devem ter o número de elementos adequado ao tipo de cuidados. Perante um aumento do número de doentes com ERC ou em situação de surto, a equipa deve ser reforçada consoante as necessidades.(1,7,11)

10.7 Educação dos profissionais de saúde, doentes e visitas

Os profissionais de saúde devem ter formação para a prevenção da transmissão de microrganismos multirresistentes, inclusive ERC. Devem ser treinados para a aplicação adequada das medidas de precaução de isolamento de contacto, para que estas possam ser corretamente implementadas.(7,35)

A sensibilização da comunidade, das visitas e também do doente é fulcral para o cumprimento da higiene das mãos, das precauções de isolamento e da regulamentação das visitas.(78) Como as visitas contactam diretamente com o ambiente do doente é importante garantir a higienização das mãos e a utilização correta dos EPI por parte das mesmas, devendo ser disponibilizado auxílio na sua colocação e remoção. O número e tempo de permanência deve ser restringido, por exemplo, a um máximo de dois períodos de visita diária, com 30 minutos de duração cada, uma a duas pessoas por período.(1)

As iniciativas deverão ser melhoradas e adequadas à realidade atual, através de instrumentos de comunicação. Além dos tradicionais folhetos, devem também ser usados formatos mais apelativos como vídeos e imagens nas redes sociais, sensibilizadores da reemergência das resistências aos antibióticos e sob a forma de sessões temáticas.(1)

10.8 Comunicação entre as entidades prestadoras de cuidados e a identificação de doentes infetados ou colonizados por ERC à admissão

A admissão e tratamento de doentes nunca deve ser negada, tendo por base o seu estado de colonização ou infecção por ERC, qualquer que seja o contexto da prestação de cuidados.(1) Esse estado também não deve, por si só, impedir a transferência de um doente de uma instituição de saúde para outra.(7) Na admissão hospitalar, deve ser sempre colhida uma história clínica pormenorizada, com detalhe nas viagens e hospitalizações prévias do doente.(11) Sempre que se realiza a transferência de um doente infetado ou colonizado com ERC, a entidade de origem deve avisar e notificar a instituição de saúde que vai receber o doente, para que as medidas de prevenção e controlo de infeção possam ser implementadas desde o momento da sua chegada.(7) Uma comunicação eficaz entre as duas entidades é o elemento chave para garantir que as medidas de controlo são mantidas.(11) O mesmo é aplicável à transferência de doentes entre diferentes serviços, dentro do mesmo hospital.(44)

A documentação da transferência deve conter informação adicional: resultados relevantes da microbiologia, tipo e o plano para dispositivos médicos invasivos e a duração da terapia antibiótica que esteja em curso.(7,79) A responsabilidade da comunicação da transferência de forma correta é do profissional que envia o doente e é encorajada a transmissão de informação adicional de forma verbal.(35)

As instituições devem ter um mecanismo de sinalização de doentes previamente colonizados ou infetados com ERC, para que na readmissão as precauções de controlo de infecção possam ser instituídas.(7) Esta informação deve constar no processo clínico do doente e o sistema deveria automaticamente enviar um alerta a notificar os cuidados de saúde, permitindo que sejam tomadas as precauções necessárias.(1) Sugere-se também que deva ser ponderado colocar o estado de colonização por ERC na lista de problemas ou diagnósticos do doente.(35)

10.9 Vigilância ativa: rastreios microbiológicos a grupos de risco

O rastreio microbiológico das ERC através da zaragatoa retal deve ser feito a doentes com fatores de risco que justifiquem esta procura proativa, tendo em vista a implementação de medidas de controlo e a prevenção de infecção.(1,7)

Os rastreios podem ser efetuados na **admissão** para internamento ou **durante o internamento**.

- **O rastreio na admissão** está recomendado a doentes que reúnam uma das seguintes condições nos últimos 12 meses: colonização ou infecção por ERC, internamentos ou institucionalização de pelo menos três dias, contacto com caso conhecido de ERC, procedimentos ou dispositivos invasivos, admissão prévia em unidades de alto risco, internamento ou procedimentos hospitalares em regiões endémicas com alta prevalência de ERC ou em enfermarias com elevada incidência e prevalência de colonização por ERC.(1,7,50,80) Devem também ser incluídos neste rastreio os indivíduos que são transferidos de outra instituição de saúde (dentro ou fora do mesmo país) ou que viajaram recentemente para países ou regiões nas quais seja conhecida uma elevada prevalência de ERC, mesmo que o doente não tenha tido contacto com os cuidados de saúde.(11,80) Assim, através deste rastreio é evitada a admissão de um doente que seja colonizado, no qual era desconhecida essa condição, o que poderia contribuir para a disseminação das ERC e culminar num surto.(35) É importante alertar para a implementação destas medidas nos serviços de urgência, a porta de entrada da maioria dos doentes nos hospitais.(1)
- O rastreio também deve ser realizado durante **o internamento** perante: contacto próximo com doente colonizado ou infetado por ERC ou situação de surto.(1) Num surto devem ser realizadas zaragatoas retais semanais até que não sejam identificados novos casos.(81)

Os doentes com resultados positivos devem ficar sob medidas de isolamento de contacto. Aqueles que têm elevado risco e aguardam resultados devem ser mantidos em isolamento de contacto empírico (*pre-emptive isolation*) até teste negativo.(1,7,35)

É importante reforçar a importância de uma correta execução das zaragatoas junto dos enfermeiros e posteriormente do seu acondicionamento e processamento.(1)

10.10 Rastreio de contactos dos doentes com ERC

O rastreio de contactos permite a identificação precoce de novos casos de portadores e a atempada implementação de medidas de controlo.(11) O número de contactos a ser rastreado é definido pela equipa de controlo de infeção, consoante a sua ligação epidemiológica ao doente identificado com ERC, devendo ser analisado caso a caso, tendo em conta: a proximidade com o caso “*índex*”, a duração da exposição e a partilha da equipa de enfermagem e de outros profissionais que prestam cuidados.(81)

Nas unidades de elevado risco, todos os doentes da enfermaria do caso identificado, previamente desconhecido, devem ser submetidos a rastreio.(80)

10.11 Notificação por parte do laboratório

O rápido diagnóstico e a comunicação atempada da presença de ERC por parte do laboratório aos médicos, enfermeiros e equipa de controlo de infeção são de extrema importância para garantir a implementação de medidas.(11,44)

Para isso, os laboratórios devem ter protocolos de notificação clínica que facilitem esta comunicação rápida dos resultados laboratoriais.(7)

10.12 Descolonização

Esta medida teve sucesso na prevenção de algumas infeções associadas aos cuidados de saúde (bacteriemias por exemplo) e na diminuição da colonização por determinados tipos de bactérias multirresistentes (*Staphylococcus aureus* meticilino-resistente), principalmente nas UCIs.(7) No entanto, a descolonização não está recomendada por rotina

nas ERC porque o seu reservatório natural é o intestino humano e não existe evidência de que a descontaminação intestinal seja apropriada.(1,82)

No contexto das ERC, a clorohexidina tem sido usada como parte de intervenção multifacetada, durante os surtos nos serviços de elevado risco, para reduzir a sua prevalência. O banho de clorohexidina a 2% ou toalhetas impregnadas com clorohexidina deve ser feito diariamente, nos cinco dias consecutivos à identificação de colonização, devendo ser repetido semanalmente ou quinzenalmente. Deve ser garantido que está a ser feito corretamente e que a clorohexidina está em níveis adequados para a pele, de modo a reduzir efeitos indesejáveis e a evitar a emergência de resistência à clorohexidina.(1,7) A maioria dos doentes colonizados ou infetados por ERC apresentam também colonização na pele.(83) Por esse motivo, esta medida poderá ter um papel na diminuição da transmissão cruzada, ao diminuir a taxa de colonização da pele dos doentes, reduzindo assim, o risco de contaminação das mãos dos profissionais que prestam cuidados a doentes colonizados ou infetados por ERC.(5,83)

Apesar de estar descrita a possibilidade de fazer uma descontaminação digestiva seletiva com gentamicina isolada ou em combinação com colistina, esta não está recomendada. Poderá, contudo, ser excecionalmente utilizada nos doentes em estados de imunossupressão (transplantados ou sob quimioterapia) ou em doentes que foram submetidos a cirurgia intestinal ou orofaríngea major.(1)

Apesar da evidência crescente a favor da implementação da descolonização universal com banho de clorohexidina,(8) não existe ainda evidência suficiente para fundamentar recomendações consensuais quanto à descontaminação dos doentes colonizados por ERC, considerando-se ser um tema em aberto, ficando ao critério de cada unidade a sua realização.(1)

11. Outras Considerações Preventivas

11.1 Prevenção de ERC nas UCLD

As medidas de controlo de infeção deveriam ser estendidas às UCLD, apesar da sua implementação ser mais desafiante. As necessidades de socialização dos residentes não devem limitar ou impedir a aplicação das medidas que incluem a vigilância e as precauções de contacto e que são parte de uma abordagem holística para travar o número crescente de infeções multirresistentes por gram-negativos. Em países desenvolvidos com uma população envelhecida, onde é cada vez maior a utilização deste tipo de cuidados, as intervenções de controlo e prevenção de infeção têm de ser padronizadas nos cuidados agudos e UCLD.(84)

11.2 Prevenção de ERC na comunidade

Não há orientações específicas para o doente portador de ERC em meio não hospitalar. Quando o doente tem alta para o domicílio, não há restrições à sua atividade ou na relação com a família, amigos ou prestadores de cuidados. No entanto, as medidas básicas de higiene não devem ser negligenciadas nem esquecidas e devem ser enfatizadas. Sempre que acede de novo aos cuidados de saúde, deve mencionar o estado atual ou prévio de colonização por ERC.(80).

O elevado uso de antibióticos na agricultura e nos animais para promover o seu crescimento e como profilaxia nas farinhas e rações tem também sido um veículo de resistência aos antibióticos.(8) São de extrema importância a realização de monitorizações regulares a alimentos produzidos no país e importados (como carnes) para avaliar a exposição dos consumidores a ERC por via alimentar e evitar a sua potencial transmissão através de alimentos contaminados. Assim, é necessária a cooperação entre a medicina veterinária e a medicina humana.(85) Estão já em vigor recomendações que desaconselham a utilização de carbapenemes, mas é necessário um controlo ainda mais apertado do uso veterinário de antibioterapia.(8) Deve ser garantida a não utilização de carbapenemes na produção animal, assim como a diminuição do uso de outras classes de antibióticos. Estes devem ser usados de acordo com orientações específicas para garantir o seu uso adequado e minimizar o desenvolvimento de resistências.(86) Devem também ser adotadas medidas (condições de higiene e vacinação, por exemplo) que resultem numa menor necessidade de recorrência aos antibióticos e que resultem também numa maior segurança alimentar e, conseqüentemente, numa diminuição do desenvolvimento de resistências.(9,11,85)

12. Tratamento

As opções terapêuticas para as ERC são muito limitadas e devem ser adaptadas de acordo com o resultado dos TSA. Nos doentes com infecções graves por ERC-PC, a seleção do antibiótico depende do tipo de carbapenemase isolada e do seu perfil de suscetibilidade.(15) Alguns antibióticos já existentes apresentam atividade contra ERC como a colistina, tigeciclina e fosfomicina. No entanto, restam ainda dúvidas sobre a sua eficácia, evidência clínica, efeitos adversos e desenvolvimento de resistências.(11)

Os carbapenemes continuam a ser usados como adjuvantes nos esquemas terapêuticos, como última linha de defesa contra as Enterobacteriáceas.(3,20) A terapia combinada mostrou ser mais benéfica do que esquemas de monoterapia em doentes com infecções mais graves.(87,88) A combinação de dois carbapenemes diferentes, nomeadamente, com um bólus inicial de **ertapenem** seguido de uma infusão prolongada de **meropenem**, parece ser particularmente eficaz contra ERC. O ertapenem é preferencialmente hidrolisado pelas carbapenemases, permitindo que o segundo carbapenem, que é concomitantemente administrado, se mantenha numa concentração mais elevada no foco de infecção. Vários estudos confirmaram a eficácia da terapia dupla de carbapenemes com taxas de sucesso superiores a 70%.(3)

Foram também propostos outros esquemas terapêuticos:

- **Ceftazidima+avibactam:** A ceftazidima é um betalactâmico que inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana ao ligar-se às PBPs, o que leva à lise e morte celular. O avibactam é um inibidor das betalactamases não betalactâmico que é eficaz contra as betalactamases das classes A, C e D de Ambler. Esta combinação mostrou atividade contra as ERC produtoras de KPC, OXA-48 e AmpC, mas não é eficaz contra as MBL. Apesar de recente, já foram relatadas resistências a este esquema terapêutico.(3)
- **Meropenem+vaborbactam:** as suas propriedades farmacológicas são muito semelhantes à ceftazidima+avibactam. O vaborbactam é um inibidor das betalactamases não betalactâmicos que, com ácido borónico na sua composição, tem uma elevada afinidade para as serina-betalactamases e potencia a atividade do meropenem. É eficaz contra as betalactamases das classes A e C. Estudos demonstraram uma suscetibilidade de 99% das ERC produtoras de KPC a esta combinação, com uma maior taxa de cura e menor mortalidade em comparação com a melhor terapêutica médica disponível.(3)

- **Plazomicina:** aminoglicosídeo semissintético com atividade contra bactérias produtoras de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. Tem um largo espectro de ação com atividade contra bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos. No entanto, as MBL são resistentes a este antibiótico.
- **Eravaciclina:** fluorociclina sintética que pertence ao grupo das tetraciclinas com largo espectro de ação contra gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios. Quando comparada com a tigeciclina, mostrou maior atividade antibacteriana, maior biodisponibilidade oral, menor potencial de interação com outros fármacos e maior atividade contra biofilmes. Mostrou uma eficácia semelhante ao ertapenem no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, com uma maior taxa de cura (100% vs 92,3%).(3)
- **Imipenem/cilastatina+relebactam:** combinação semelhante às anteriormente referidas, cuja composição é um carbapenem combinado com um novo inibidor das betalactamases. É eficaz contra as betalactamases das classes A e C. Ao incluir relebactam, a atividade do imipenem contra as ERC aumenta consideravelmente. Um estudo demonstrou que esta combinação é tão eficaz e melhor tolerada do que a colistina/imipenem no tratamento de infecções provocadas por ERC produtoras de KPC.(3)
- **Cefiderocol:** aprovado na União Europeia em abril de 2020, é um sidéforo do grupo das cefalosporinas que possui um mecanismo de ação inovador. Através da formação de um complexo quelante com o ferro, atua como cavalo de Troia, usando os sistemas de transporte ativo de ferro das bactérias gram-negativas para atingir o seu interior e assim inibir a síntese da parede bacteriana. Esta molécula demonstrou atividade contra ERC.(3)

Para as MBL são sugeridos esquemas com polimixinas (**colistina**) em combinação com um segundo agente como **meropenem** ou **tigeciclina**, perante infecção pulmonar ou do TGI.(11,15)

Para além destas terapêuticas aprovadas, o zidebactam e o nacubactam são moléculas em desenvolvimento, com elevada afinidade para betalactamases das classes A e C. **Cefepime+zidebactam** e **meropenem+nacubactam** são potenciais terapias combinadas em fases de estudo.(3)

Como consequência do fracasso do controlo das ERC, assistimos agora a um cenário de panresistência, culminando na inexistência de fármacos com eficácia terapêutica contra os agentes que provocam estas infeções. (11)

13. Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

A emergência e disseminação de bactérias resistentes aos carbapenemes e o aumento da incidência de infeções por estes agentes, mais do que uma ameaça à saúde pública, é uma realidade atual.(1)

As ERC podem colonizar e infetar não só aqueles que estão mais suscetíveis, imunodeprimidos e gravemente doentes, mas também aqueles que eram previamente saudáveis e que foram colonizados e infetados no contexto de um internamento, devido ao insuficiente controlo de infeção e má prática. Isto representa uma enorme ameaça à segurança do doente, uma vez que estas bactérias provocam infeções que estão associadas a mau prognóstico, hospitalização prolongada e altas taxas de morbilidade e mortalidade (superior a 50%).(18,35,89)

Esta é uma problemática atual com consequências clínicas e económicas.(1) O internamento destes doentes para além de ter uma maior duração, requer mais recursos humanos e materiais, necessita de mais cuidados, ou seja, horas adicionais de trabalho por parte dos profissionais, e despesas extraordinárias na realização de rastreios microbiológicos de vigilância e em material usado no isolamento de contacto.(90)

Apesar das ERC estarem sobretudo associadas a infeções em meio hospitalar, têm também o potencial de se disseminarem fora deste, podendo ser responsáveis por surtos em unidades de cuidados continuados, lares ou outro tipo de cuidados residenciais, sendo os idosos importantes reservatórios destas bactérias.(1,18)

Os fatores de risco são múltiplos e estão associados à exposição aos cuidados de saúde, em unidades de alto risco ou unidades de cuidados de longa duração, utilização de antibioterapia de largo espectro, presença de dispositivos invasivos, realização de procedimentos cirúrgicos ou invasivos, presença de comorbilidades do doente, quadros de imunossupressão, transplantados, doentes sob diálise ou quimioterapia ou contacto próximo com um caso conhecido. O aumento exponencial das viagens e mobilidade internacional é também um fator importante na disseminação das resistências.(4)

O controlo das ERC é um problema global. Diminuir o impacto destes microrganismos irá implicar um conjunto de esforços coordenados e organizados que envolvam todos os prestadores de cuidados e que requeiram meios que permitam também aos doentes colaborar juntamente com os cuidados de saúde na prevenção da transmissão.(7) São impreteríveis o controlo de fatores de risco e o correto cumprimento das medidas de prevenção.(1) Essas medidas incluem isolamento de contacto, coorte dos doentes e dos

profissionais, formação e treino dos profissionais, diminuição do uso de dispositivos invasivos, higiene das mãos e desinfecção do ambiente, prescrição adequada de antibióticos e banho de clorhexidina. Há que identificar precocemente os doentes infetados ou colonizados, através de rastreios microbiológicos, com comunicação rápida dos resultados, para que sejam implementadas as medidas de prevenção e controlo de infeção e assim evitar a transmissão.(6)

O conhecimento do seu mecanismo de resistência é crucial para prevenir a sua disseminação e para selecionar as opções terapêuticas mais adequadas.(20) Recentemente algumas terapias combinadas como ceftazidima+avibactam e outros novos agentes mostraram atividade contra as ERC-PC. No entanto, é provável que a história se repita e, no futuro, se desenvolva resistência a todas estas novas alternativas.(20) Há a necessidade urgente de incentivar e estimular a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos com atividade sobre ERC e baixo potencial para induzirem resistências. No entanto, antes disso, temos de tornar a prescrição antibiótica mais consciente e adequada.(11,31,91) Intervenções com o objetivo de otimizar o uso da antibioterapia vão não só diminuir a emergência de novas resistências, mas também melhorar a evolução clínica dos doentes, reduzindo os custos em saúde e diminuindo os efeitos adversos relacionados com os antibióticos.(88)

Por enquanto, a prevalência das ERC em muitos países da europa permanece baixa e, por isso, a sua disseminação pode ainda ser controlada através do investimento em medidas de prevenção e controlo de infeção. No entanto, se se transformar numa situação endémica, os esforços para o controlo podem ser muito mais dispendiosos e menos eficazes. Para que estas medidas possam ser aplicadas devem ser disponibilizados recursos materiais e humanos com o financiamento adequado.(11,85)

14. Referências Bibliográficas

1. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) Direção-Geral de Saúde (DGS). Recomendação - Prevenção da transmissão de Enterobacteriáceas Resistentes aos Carbapenemos em hospitais de cuidados de agudos. 2017; Available from: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/destaques/recomendacao-prevencao-da-transmissao-de-enterobacteriaceas-resistentes-aos-carbapenemos-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos-pdf>
2. Yamamoto M, Pop-Vicas AE. Treatment for infections with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What options do we still have? *Crit Care*. 2014;18(3):1–8.
3. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. Vol. 8, *Antibiotics*. 2019.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791–8.
5. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of colonization and infection by klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1154–61.
6. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 1):S28–36.
7. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis* [Internet]. 2015;(November):24. Available from: https://www.osha.gov/SLTC/ebola/control_prevention.html
8. Russo TA, Johnson JR. Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ eds., editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
9. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA; 2019. Available from: www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html
10. Infarmed. Prontuário Terapêutico on-line Infarmed [Internet]. Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?flag=1&id=14>
11. ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-second update Event background Current situation of CRE in

- EU/EEA countries. 2019;(September):1–17.
12. CRE Technical Information | CRE | HAI | CDC [Internet]. [cited 2020 Feb 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html>
 13. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: Secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14(3).
 14. Letourneau AR. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects>
 15. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli>
 16. Lee A, Mao W, Warren MS, Mistry A, Hoshino K, Okumura R, et al. Interplay between efflux pumps may provide either additive or multiplicative effects on drug resistance. *J Bacteriol*. 2000;182(11):3142–50.
 17. Parker VA, Logan CK CB. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Control and Prevention Toolkit. *Agency Healthc Res Qual*. 2014;
 18. Clinicians: Information about CRE | HAI | CDC [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicians.html>
 19. Jacoby GA. AmpC β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2009 Jan 1;22(1):161 LP – 182. Available from: <http://cmr.asm.org/content/22/1/161.abstract>
 20. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Vol. 8, Virulence. *Virulence*, Taylor & Francis Group; 2017. p. 460–9.
 21. Porreca AM, Sullivan K V, Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2018 May 5;20(6):13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730830>
 22. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-sanchez A, Biddle JW, Steward CD. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *S. pneumoniae*. *Society* [Internet]. 2001;45(4):1151–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90438/pdf/ac001151.pdf>
 23. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type

- 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046–54.
24. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010/08/10. 2010 Sep;10(9):597–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705517>
25. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(5):355–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70059-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70059-7)
26. Gefen-Halevi S, Hindiyeh MY, Ben-David D, Smollan G, Gal-Mor O, Azar R, et al. Isolation of genetically unrelated bla_{NDM-1}-positive *Providencia rettgeri* strains in Israel. *J Clin Microbiol.* 2013;51(5):1642–3.
27. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of bla(VIM), a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1999 [cited 2020 Feb 8];43(7):1584–90. Available from: <http://aac.asm.org/>
28. Kieffer N, Poirel L, Bessa LJ, Barbosa-vasconcelos A. Strains Recovered from a Portuguese River. 2016;60(4):2585–6.
29. Quinn JP, Miyashiro D, Darzins A, Miller R. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot Chemother.* 1991;44(1):240–4.
30. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1597–606.
31. Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(5):539–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>
32. da Silva KE, Maciel WG, Correia Sacchi FP, Carvalhaes CG, Rodrigues-Costa F, da Silva ACR, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Watch out for surgery. *J Med Microbiol.* 2016;65(6):547–53.
33. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: Systematic review and meta-analysis. Vol. 71, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016. p. 2729–39.
34. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An

- evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):682–707.
35. Magiorakos AP, Burns K, Baño JR, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6(1):1–17.
 36. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(6):525–9.
 37. Van Loon K, Voor In't Holt AF, Vos MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Vol. 62, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018. p. 1–18.
 38. Mahon BM, Brehony C, Cahill N, McGrath E, O'Connor L, Varley A, et al. Detection of OXA-48-like-producing Enterobacterales in Irish recreational water. *Sci Total Environ.* 2019;690:1–6.
 39. Piedra-Carrasco N, Fàbrega A, Calero-Cáceres W, Cornejo-Sánchez T, Brown-Jaque M, Mir-Cros A, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae recovered from a Spanish river ecosystem. *PLoS One.* 2017;12(4):1–11.
 40. Kluytmans JAJW, Overdeest ITMA, Willemsen I, Kluytmans-Van Den Bergh MFQ, Van Der Zwaluw K, Heck M, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: Comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):478–87.
 41. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect [Internet].* 2010;74(4):344–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.07.022>
 42. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. Vol. 56, *Journal of Clinical Microbiology.* 2018. p. 1–13.
 43. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive Screening Tests for Suspected Class A Carbapenemase Production in Species of *Enterobacteriaceae*; *J Clin Microbiol [Internet].* 2009 Jun 1;47(6):1631–1639. Available from: <http://jcm.asm.org/content/47/6/1631.abstract>
 44. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer

- between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. 2011. 67 p.
45. Cunningham SA, Limbago B, Traczewski M, Anderson K, Hackel M, Hindler J, et al. Multicenter Performance Assessment of Carba NP Test. Ledebauer NA, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun 1;55(6):1954 LP – 1960. Available from: <http://jcm.asm.org/content/55/6/1954.abstract>
 46. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, Voulgari E, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo- β -lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Jun 11;65(8):1664–71. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkq210>
 47. Carrère A, Fortineau N, Nordmann P. Use of chromID extended-spectrum β -lactamase medium for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1913–4.
 48. Yu F, Lv J, Niu S, Du H, Tang YW, Pitout JDD, et al. Multiplex PCR analysis for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistant (sequence type 258 [ST258] and ST11) and hypervirulent (ST23, ST65, ST86, and ST375) Strains. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):1–7.
 49. Cole JM, Schuetz AN, Hill CE, Nolte FS. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *J Clin Microbiol*. 2009;47(2):322–6.
 50. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case–control study. *J Hosp Infect* [Internet]. 2017;96(2):111–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>
 51. Haverkate MR, Weiner S, Lolans K, Moore NM, Weinstein RA, Bonten MJM, et al. Duration of Colonization With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria at Long-Term Acute Care Hospitals in Chicago, Illinois. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 30;3(4). Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw178>
 52. Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) acquisition among contacts of newly diagnosed CP-CRE patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(10):1219–25.
 53. Gottesman T, Agmon O, Shwartz O, Dan M. Household transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Vol. 14, *Emerging Infectious*

- Diseases. 2008. p. 859–60.
54. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(1):95–108.
 55. Mehta AC, Muscarella LF. Bronchoscope-Related “Superbug” Infections [Internet]. Vol. 157, *Chest.* Elsevier Inc; 2020. p. 454–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.003>
 56. Zweigner J, Gastmeier P, Kola A, Klefisch FR, Schweizer C, Hummel M. A carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak following bronchoscopy. *Am J Infect Control.* 2014;42(8):936–7.
 57. Alrabaa SF, Nguyen P, Sanderson R, Baluch A, Sandin RL, Kelker D, et al. Early identification and control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, originating from contaminated endoscopic equipment. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(6):562–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.07.008>
 58. D’Agata EMC. Addressing the problem of multidrug-resistant organisms in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):666–8.
 59. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(12):1357–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12747>
 60. Al-Otaibi FE, Bukhari EE, Badr M, Alrabiaa AA. Prevalence and risk factors of Gram-negative bacilli causing blood stream infection in patients with malignancy. *Saudi Med J.* 2016 Sep 1;37(9):979–84.
 61. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Nov 15;59(suppl_5):S335–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu612>
 62. Khatoon Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention [Internet]. Vol. 4, *Heliyon.* Elsevier Ltd; 2018. p. e01067. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>
 63. Darouiche RO. Device-Associated Infections: A Macroproblem that Starts with Microadherence. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1567–72.
 64. Zorgani A, Abofayed A, Glia A, Albarbar A, Hanish S. Prevalence of Device-associated Nosocomial Infections Caused By Gram-negative Bacteria in a Trauma Intensive Care Unit in Libya. *Oman Med J.* 2015;30(4):270–5.

65. Basu S. Neonatal sepsis: the gut connection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;34(2):215–22.
66. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, El-Mniai A, Boussadia Y, Consigny PH, et al. Acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Eurosurveillance*. 2014;19(14):1–4.
67. Direção-Geral da Saúde. Norma 029/2012 - Precauções Básicas do Controlo da Infecção (PBCI). 2012;1–26.
68. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities [Internet]. WHO. Geneva; 2017 [cited 2020 Mar 12]. 76 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
69. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):641–52.
70. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and Their Consensus Recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2009;30(7):611–22. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf
71. Direção-Geral da Saúde. Infecções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2018;1–37. Available from: www.dgs.pt
72. Divisão de Saúde Ambiental e Ocupacional. Documento de Orientação - Resíduos hospitalares. Direção-Geral da Saúde. 6(4):405–26.
73. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC. 2014.
74. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: A systematic review. *J Hosp Infect* [Internet]. 2010;76(2):97–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.04.027>
75. Gharbi M, Moore LSP, Gilchrist M, Thomas CP, Bamford K, Brannigan ET, et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015/04/23. 2015 Aug;46(2):150–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979640>
76. Direção Geral de Saúde(DGS). Orientação 029/2011 - Princípios gerais de antibioterapia. 2011;1–13.

77. Stone PW, Pogorzelska M, Kunches L, Hirschhorn LR. Healthcare Epidemiology: Hospital Staffing and Health Care–Associated Infections: A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2008;47(7):937–44.
78. Direção-Geral de Saúde (DGS). Norma 007/2019 - Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. 2019.
79. Utah Healthcare-associated Infection (HAI), CDC. Inter-Facility Infection Control Transfer Form [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 12]. p. 3. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/toolkits/Interfacility-IC-Transfer-Form-508.pdf>
80. Eliopoulos GM, Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2014;58(5):697–703.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(10):256–60.
82. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection.* 2019. p. 807–17.
83. Lin MY, Lolans K, Blom DW, Lyles RD, Weiner S, Poluru KB, et al. The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014 Apr;35(4):440–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602954>
84. Venkatachalam I, Yang HL, Fisher D, Lye DC, Lin LM, Tambyah P, et al. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infections among Residents of Long-Term Care Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(5):519–26.
85. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm. *Ecdc.* 2016;(April):20.
86. European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. *EFSA J.* 2013;11(12):1–70.
87. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726–34.
88. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. *Virulence.* 2017;8(4):379–82.

89. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):972–6.
90. Daroukh A, Delaunay C, Bigot S, Ceci JM, Siddhoun N, Bukreyeva I, et al. Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (2012/2013). *Med Mal Infect* [Internet]. 2014/07/09. 2014 Jul;44(7):321–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022890>
91. Nathan C, Cars O. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 6;371(19):1761–3. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1408040>