



Daniela Medeiros Neto

## Infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e respetiva resistência antimicrobiana.

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniela Medeiros Neto

# Infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e respetiva resistência antimicrobiana.

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniela Medeiros Neto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012117080, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de julho de 2015

---

*(Daniela Medeiros Neto)*

## **A Orientadora da Monografia**

---

(Professora Doutora Sara Domingues)

## **A Orientada**

---

(Daniela Medeiros Neto)

## **Agradecimentos**

Agora que finalizo o meu percurso académico deixo um Muito Obrigada:

À minha orientadora, Professora Doutora Sara Domingues por toda a orientação, apoio e por estar sempre disponível a ajudar e esclarecer qualquer dúvida.

Ao Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga por ter permitido realizar o estudo presente nesta Monografia.

Aos meus Pais agradeço do fundo do coração, pois sem eles nada disto seria possível. São eles os meus pilares, que me ajudam a superar os desafios e me transmitem palavras de confiança e apoio assim como festejam comigo os melhores momentos da minha vida. Foram uma peça essencial nesta etapa assim como são essências em todas as outras etapas da minha vida.

Ao meu querido irmão Roberto por todo o carinho, paciência e cumplicidade partilhada.

Ao Zé por ter aparecido na minha vida, por todo o carinho e apoio que me transmite todos os dias e, principalmente, pela paciência incondicional.

Aos meus amigos por toda a amizade, apoio e companheirismo, principalmente à Catarina um muito obrigada por estar sempre presente e pelo companheirismo ao longo destes 6 anos.

A todos os que tive o privilégio de conhecer neste percurso, por todos os momentos, por todas as vivências e por todas as recordações que ficam!

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os professores, por tudo aquilo que ensinaram e transmitiram.

A Coimbra por me ter acolhido e tornar este percurso académico inesquecível.

Por isto e por tudo aquilo que significam para mim, um Muito Obrigada!

Daniela Neto

## Resumo

Os denominados microrganismos ESKAPE incluem as espécies bacterianas *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Tendo em consideração a emergência e disseminação de resistências aos agentes antimicrobianos, principalmente por parte destes microrganismos, o presente estudo teve como objetivos analisar a prevalência dos microrganismos ESKAPE em ambiente hospitalar, a faixa etária em que são mais prevalentes, analisar o perfil de resistência e classificar os microrganismos de acordo com a sua resistência. O estudo foi realizado na Unidade de Santa Maria da Feira do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. Dos 355 isolados, 17 pertencem a *E. faecium*, 33 a *S. aureus*, 121 a *K. pneumoniae*, 28 a *A. baumannii* e 156 *P. aeruginosa*. O Hospital não faz pesquisa de *Enterobacter* spp. Os dados revelam que o microrganismo ESKAPE mais prevalente no Hospital é *P. aeruginosa* (44%) e o menos prevalente é *E. faecium* (5%). Muitos dos isolados analisados são resistentes à maioria dos antibióticos, o que deixa poucas alternativas terapêuticas.

**Palavras-chave:** Microrganismos ESKAPE; Resistência a Antibióticos; CHEDV.

## Abstract

The ESKAPE microorganisms include the bacterial species of *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp. Taking in consideration the emergency and dissemination of antimicrobial resistance, especially in these pathogens, this study aims were the analysis of the ESKAPE microorganisms prevalence in a hospital environment, the age group with more prevalent cases, the analysis of the resistance profile and their classification according to the resistance. The study was done in the unity of Santa Maria da Feira of the Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. Among the 355 isolates, 17 were *E. faecium*, 33 *S. aureus*, 121 *K. pneumoniae*, 28 *A. baumannii* and 156 *P. aeruginosa*. The Hospital does not search for *Enterobacter* spp. The data reveals that the ESKAPE microorganism with higher prevalence in the Hospital is *P. aeruginosa* (44%) and the less prevalent is *E. faecium* (5%). Many of the analysed isolates are resistant to the majority of the antibiotics, creating a lack of therapeutic alternatives.

**Keywords:** ESKAPE microorganisms; Antibiotic resistance; CHEDV

## **Abreviaturas**

DGS – Direção Geral de Saúde

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EUCAST – Comité Europeu para o Teste da Suscetibilidade Antimicrobiana

IDSA – Associação Americana de Doenças Infecciosas

MDR – Microrganismo multirresistente

MDROs – Microrganismos multirresistentes

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDR – Microrganismo pan-resistente

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TSA – Teste de suscetibilidade aos antibióticos

VRE – *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina

XDR – Microrganismo extensivamente resistente

## Lista de Figuras e Tabelas e Gráficos

<b>Figura 1:</b> Descoberta de novas classes de antibióticos .....	2
<b>Figura 2:</b> Novas substâncias antimicrobianas introduzidas no mercado .....	2
<b>Figura 3:</b> Parede celular de uma bactéria Gram-positivo e Gram-negativo .....	4
<b>Figura 4:</b> Diferentes alvos terapêuticos de cada classe de antibióticos.....	4
<b>Figura 5:</b> Critérios de inclusão (A) e critérios de exclusão (B) .....	10
<b>Tabela 1 –</b> Antibióticos testados para análise de resistências em <i>E. Faecium</i> .....	11
<b>Tabela 2 –</b> Antibióticos testados para análise de resistências em <i>S. Aureus</i> .....	12
<b>Tabela 3 –</b> Antibióticos testados para análise de resistências em <i>K. Pneumoniae</i> .....	12
<b>Tabela 4 –</b> Antibióticos testados para análise de resistências em <i>A. Baumannii</i> .....	13
<b>Tabela 5 –</b> Antibióticos testados para análise de resistências em <i>P. Aeruginosa</i> .....	14
<b>Gráfico 1 –</b> Prevalência dos microrganismos ESKAPE no CHEDV .....	15
<b>Gráfico 2 –</b> Prevalência dos microrganismos ESKAPE segundo a faixa etária .....	16
<b>Gráfico 3 –</b> Classificação dos isolados de <i>E. faecium</i> relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas .....	16
<b>Gráfico 4 –</b> Classificação dos isolados de <i>S. aureus</i> relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas .....	17
<b>Gráfico 5 –</b> Classificação dos isolados de <i>K. pneumoniae</i> relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas .....	17
<b>Gráfico 6 –</b> Classificação dos isolados de <i>A. baumannii</i> relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas .....	18
<b>Gráfico 7 –</b> Classificação dos isolados de <i>P. aeruginosa</i> relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas .....	18



## Índice

Agradecimentos

Resumo/Abstract

Lista de abreviaturas, Lista de figuras, tabelas e gráficos

I. Introdução .....	1
II. Microrganismos ESKAPE e Infecções .....	3
III. Estudo dos microrganismos ESKAPE e suas resistências no Centro Hospitalar entre o Douro e Vouga, E.P.E.....	9
A. Objetivos .....	9
B. Materias e Métodos .....	9
C. Resultados e Discussão.....	15
IV. Conclusão .....	20
V. Referências Bibliográficas .....	21
VI. Anexos.....	24
Anexo 1 - Parecer positivo da comissão de ética do CHEDV .....	24
Anexo 2 - Definições EUCAST.....	25
Anexo 3 - Análise dos isolados de <i>E. faecium</i> e aplicação dos termos S, I,NS.....	27
Anexo 4 - Análise dos isolados de <i>A. baumannii</i> e aplicação dos termos S, I,NS.....	28
Anexo 5 - Análise dos isolados de <i>S. aureus</i> e aplicação dos termos S, I,NS.....	30
Anexo 6 - Análise dos isolados de <i>P. aeruginosa</i> e aplicação dos termos S, I,NS.....	32
Anexo 7 - Análise dos isolados de <i>K. pneumoniae</i> e aplicação dos termos S, I, NS .....	36

## I. Introdução

Desde a introdução clínica em 1930 os antibióticos têm influenciado a vida na terra (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013). A descoberta de antibióticos potentes e seguros constitui um grande avanço nos cuidados de saúde. A eficácia destes antibióticos permitiu reduzir a morbidade e mortalidade associadas a uma série de infeções anteriormente fatais (Rice, 2008).

No entanto, o uso indiscriminado destes antibióticos ao longo dos anos favoreceu o aparecimento e a disseminação de multirresistências entre as bactérias, sendo cada vez mais prevalentes nos cuidados de saúde e tornando a maioria das classes de antibióticos ineficazes (Pendleton *et al.*, 2013).

Estas bactérias multirresistentes têm-se tornado um desafio no sistema hospitalar nos últimos anos, assim como um grave problema de saúde pública em todo o mundo (Lisboa e Nagel, 2011). Apesar de muitas bactérias ainda serem suscetíveis à maioria das classes de antibióticos, tem sido frequentemente identificado um pequeno grupo de bactérias responsáveis pela maioria das infeções nosocomiais (Rice, 2008). Este pequeno grupo é designado pelo acrónimo ESKAPE, incluindo as espécies bacterianas – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Muitas das estirpes pertencentes a estas espécies são resistentes à ação da maioria dos antibióticos, representando novos paradigmas na patogénese, transmissão e resistência. Os microrganismos ESKAPE são responsáveis pela maioria das infeções nas unidades de cuidados intensivos (Pendleton *et al.*, 2013), e tornaram-se um desafio à terapêutica e uma causa de morbidade e mortalidade significativa (Bodro *et al.*, 2014). Por exemplo, atualmente morrem mais doentes por infeção com *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) nos hospitais dos Estados Unidos do que doentes com HIV/SIDA e tuberculose combinadas (Boucher *et al.*, 2009).

Cada vez mais o desenvolvimento e disseminação destas resistências bacterianas representam uma séria ameaça à saúde pública, o que conduz a uma necessidade urgente de desenvolvimento de novos compostos antibacterianos (Bassetti *et al.*, 2013). No entanto, ao longo dos últimos anos tem havido uma diminuição na investigação e desenvolvimento de novas classes de antibióticos (Figura 1) (Spellberg *et al.*, 2008). Comparativamente aos medicamentos para doenças crónicas, os antibióticos representam um investimento pobre e de risco para a indústria farmacêutica (Bassetti *et al.*, 2013).

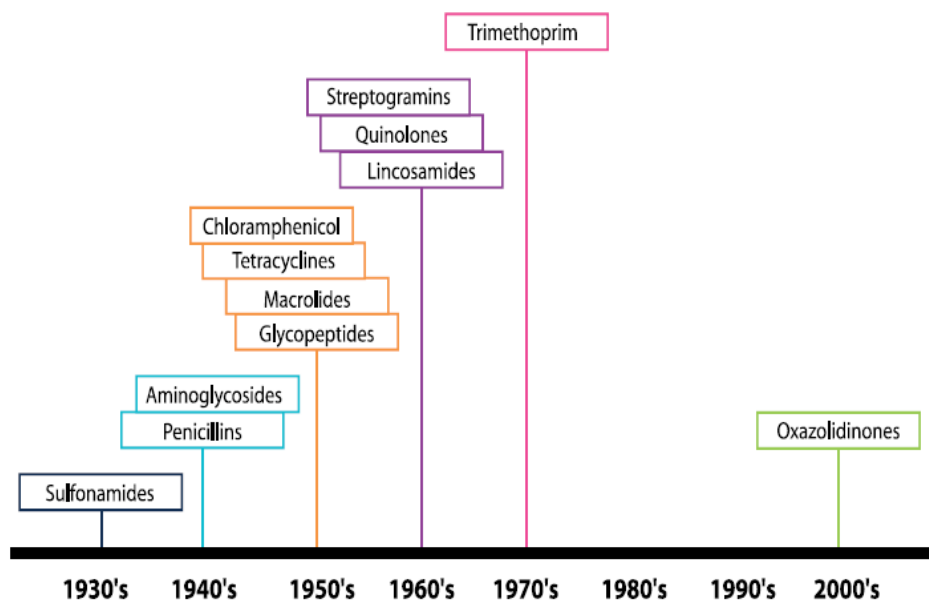


Figura 1: Descoberta de novas classes de antibióticos (Nordberg, Monnet e Cars, 2004).

Isto resultou num declínio de descoberta de novas substâncias antimicrobianas (Figura 2), sendo que a taxa de produção não acompanha o ritmo da emergência das resistências bacterianas a nível mundial. Para tentar contrariar este desfecho, várias autoridades da saúde, incluindo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) e a Associação Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) promoveram iniciativas na tentativa de estimular a pesquisa de novos compostos pela indústria (Pendleton *et al.*, 2013).

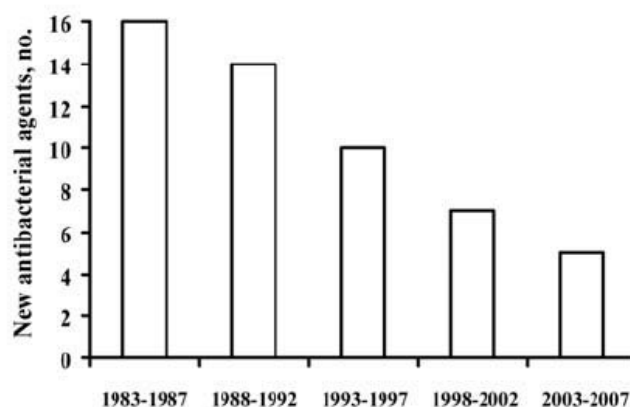


Figura 2: Novas substâncias antimicrobianas introduzidas no mercado (Boucher *et al.*, 2009).

De modo a poder comparar dados de vigilância epidemiológica entre serviços de saúde e países, é necessário haver definições que classifiquem e descrevam estas bactérias resistentes (Magiorakos *et al.*, 2012). A definição de microrganismos multirresistentes (MDROs) é feita aos microrganismos que têm resistência *in vitro* a mais do que um agente antimicrobiano

(Magiorakos *et al.*, 2012). Infeções com MDROs podem levar ao uso inadequado de antibióticos, sendo que estes microrganismos estão associados a doentes com o sistema imune comprometido, pelo que o risco de saúde de vida é elevado (Cardoso *et al.*, 2012). Determinados MDROs, como por exemplo, *Acinetobacter* spp., podem ser resistentes a todos os antibióticos atualmente disponíveis ou permanecer suscetíveis apenas aos mais potentes, tóxicos e antigos antibióticos como é o caso dos polimixinas, ficando o tratamento das infeções limitado e não ideal.

Os microrganismos ESKAPE fazem parte destes MDROs, representando uma ameaça à saúde pública, pelo que a vigilância epidemiológica internacional, nacional e institucional é essencial (Falagas e Karageorgopoulos, 2008).

É neste contexto que se realizou o presente estudo num Hospital, abordando quais os microrganismos ESKAPE mais prevalentes no Hospital, a que infeções estão associados e classificá-los em microrganismos multirresistentes (MDR), microrganismos extensivamente resistentes (XDR) e microrganismos pan-resistentes (PDR). Para uma melhor compreensão, o presente trabalho divide-se em duas partes: uma primeira parte para um melhor enquadramento no tema e uma segunda parte que aborda o estudo feito no Hospital.

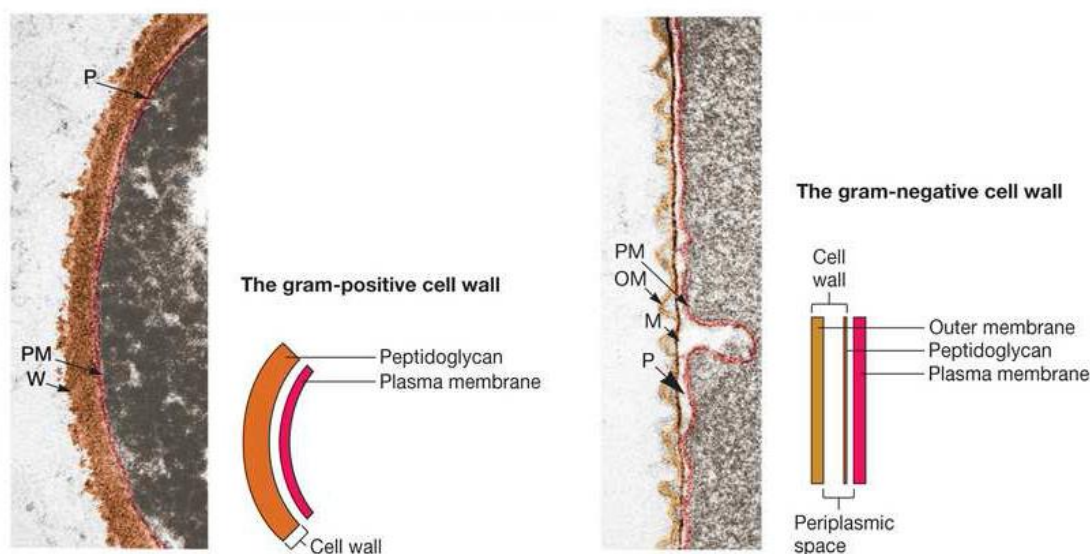
## **II. Microrganismos ESKAPE e infeções associadas**

Tal como referido anteriormente, os microrganismos ESKAPE são responsáveis pelo aumento das infeções nosocomiais nos últimos anos. Estão descritos fatores de risco para infeções por estas bactérias, dos quais se destacam (Mação *et al.*, 2013):

- ✓ Consumo inadequado de antibióticos;
- ✓ Não cumprimento de medidas de controlo de infeção;
- ✓ Gravidade e complexidade de doentes imunocomprometidos;
- ✓ Utilização de dispositivos invasivos.

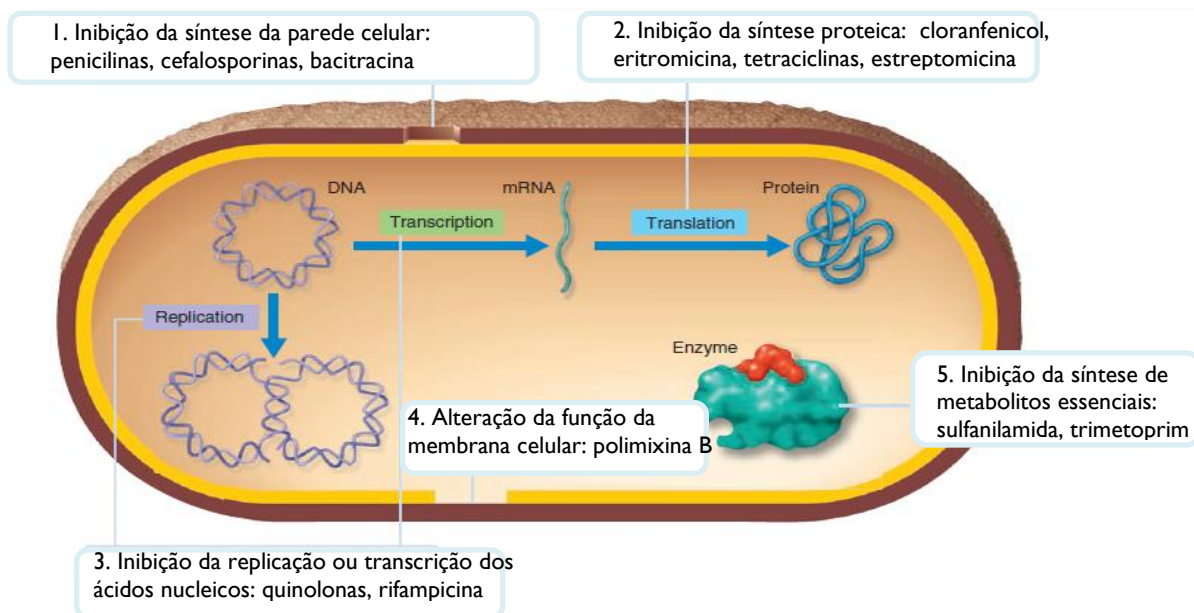
Os microrganismos ESKAPE incluem bactérias Gram-positivo e Gram-negativo. As bactérias são divididas nestes dois grupos principais, devido à sua resposta à coloração de Gram. As bactérias Gram-positivo coram de roxo e as Gram-negativo de rosa. A reação à coloração é devida à estrutura da parede celular. A parede celular das bactérias Gram-positivo é composta primariamente por uma espessa camada de peptidoglicano, representando mais de 90% dos seus constituintes. A parede celular das bactérias Gram-negativo é mais complexa que a parede celular das bactérias Gram-positivo (Figura 3). Consiste numa camada fina de

peptidoglicano, representando apenas 10% da parede celular, estando esta rodeada por uma membrana externa.



**Figura 3:** Parede celular de uma bactéria Gram-positivo e Gram-negativo (NESTER, E, W.; *et al*; 1998).

As diferentes classes de antibióticos atuam em diferentes alvos da célula bacteriana (Figura 4).



**Figura 4:** Diferentes alvos terapêuticos de cada classe de antibióticos (Tortora Gerard J.; Funke Berdell R.; Case Christine L., 2007).

A utilização de antibióticos tem desencadeado o aparecimento nas bactérias de uma combinação de mecanismos genéticos e bioquímicos para garantir a sua sobrevivência (Pendleton *et al.*, 2013). A resistência aos antibióticos pode ser classificada em resistência

intínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica que se observa em todos ou quase todos os membros da mesma espécie ou género (Leclercq et al., 2013), sendo uma propriedade inerente ao microrganismo (Rice, 2010). Por sua vez, a resistência adquirida ocorre numa proporção variável de isolados de uma espécie ou género, sendo também variável ao longo do tempo. Resulta de mutações em genes específicos durante o crescimento, tais como mutações pontuais e amplificação de gene, da aquisição exógena de genes de resistência por transformação, transdução e conjugação (Nordberg et al., 2004). O aparecimento destas resistências é considerado como uma resposta evolutiva ao abuso de antibióticos (Pendleton et al., 2013).

ESKAPE é um acrónimo que inclui as seguintes bactérias:

**a) *Enterococcus faecium***

É uma espécie de bactérias Gram-positivas, anaeróbia facultativa, pertencendo à família *Enterococcaceae*. É uma bactéria ubíqua e faz parte da flora intestinal de animais domésticos e humanos, podendo estar também presente no solo, à superfície da água, nas plantas e em vegetais (Pendleton et al., 2013).

É uma bactéria oportunista, sendo inofensiva em indivíduos saudáveis. É encontrada frequentemente associada a infeções em ambientes nosocomiais, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (Rathnayake, Hargreaves e Huygens, 2012).

Atualmente, o género *Enterococcus* é reconhecido como a segunda causa mais comum de infeções no trato urinário e a terceira causa mais comum de bacteriémias nosocomiais. *Enterococcus*, especialmente *E. faecium* é, geralmente, resistente à maioria dos antibióticos clinicamente disponíveis (Comerlato et al., 2013).

O acrónimo ESKAPE refere-se ao *Enterococcus faecium*, englobando todas as estirpes, sendo que as estirpes resistente à vancomicina (VRE) é a que possui mais resistências.

Este último é intrinsecamente resistente a antibióticos de 1ª linha como  $\beta$ -lactâmicos, cefalosporinas e aminoglicosídeos tendo adquirido resistência à vancomicina (Hammerum, 2012). A vancomicina é um glicopeptídeo que atua na fase membranar da síntese do peptidoglicano, isto é, a vancomicina forma um complexo com D-Alanil-D-Alanina (parte terminal do peptidoglicano), onde há a formação de 5 pontes de hidrogénio. Assim, não há transferência de precursores do peptidoglicano, impedindo deste modo a ligação cruzada de cadeias de peptidoglicano e, conseqüentemente, a síntese da parede celular (Satta e Fontana, 1987).

A resistência relevante de *E. faecium* é frequentemente mediada por ligases VanA e VanB, codificadas por genes localizados em plasmídeos, e que substituem o terminal D-Ala no peptidoglicano com D-Lac. Esta substituição reduz grandemente a ligação do glicopeptídeo ao alvo. As estirpes que adquirem VanA exibem resistência tanto à vancomicina como à teicoplanina, enquanto as estirpes VanB permanecem suscetíveis à teicoplanina devido à falta de indução do operão de resistência (Giske *et al.*, 2013).

#### **b) *Staphylococcus aureus***

*S. aureus* é uma bactéria Gram-positivo, anaeróbio facultativo sem motilidade e apresenta forma esférica (*coccus*) (MACZULAK, 2011). Pertence à família *Staphylococcaceae* e constitui um microrganismo patogénico oportunista. É um microrganismo versátil que é capaz de se adaptar a vários nichos ecológicos. Está presente em grande proporção da população (cerca de 30% dos indivíduos) como comensal da pele e da nasofaringe (Pendleton *et al.*, 2013). É também responsável por uma grande gama de infeções, tanto a nível da comunidade como a nível hospitalar (Tomasini *et al.*, 2014).

Encontra-se frequentemente em feridas patogénicas, sendo capaz de provocar tanto infeções agudas como crónicas (Alva-Murillo, López-Meza e Ochoa-Zarzosa, 2014).

Algumas estirpes de MRSA são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A mortalidade associada a infeções a nível sistémico por MRSA é o dobro quando comparada a infeções semelhantes causadas por estirpes sensíveis à meticilina. Isto prende-se ao facto de não haver um tratamento adequado e eficaz (Giske *et al.*, 2013).

Relativamente ao mecanismo de resistência baseia-se na produção de uma proteína de ligação à penicilina, PBP2a, codificada pelo gene *mecA*, ou a alternativa - PBP2 codificada por *mecC* e recentemente descoberta, que tornam a bactéria resistente a todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, com exceção para a nova classe de cefalosporinas anti-MRSA (ceftarolina), que têm elevada afinidade para se ligar à PBP2a, sendo esta ativa contra MRSA (Giske *et al.*, 2013).

#### **c) *Klebsiella pneumoniae***

*K. pneumoniae* tornou-se um agente patogénico importante nos últimos anos (Motta *et al.*, 2014). Pertence à família *Enterobacteriaceae* e é um dos microrganismos presentes na flora normal das mucosas superficiais dos humanos e animais, assim como no trato gastrointestinal. Além disso vive em águas superficiais, no solo e nas plantas (Sun *et al.*, 2014).

É um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo e não apresenta mobilidade (Fertas-Aissani, El et al., 2013).

*K. pneumoniae* é considerada um dos agentes patogénicos oportunistas mais importantes. Causa infeções tanto na comunidade como em ambiente hospitalar sendo mais prevalente em ambiente nosocomial, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, em crianças e idosos (Fertas-Aissani, El et al., 2013). Esta espécie bacteriana é comumente encontrada nas unidades de cuidados intensivos e está frequentemente associada a infeções do trato urinário, pneumonias, infeções cirúrgicas localizadas e bacteriémias (Lery et al., 2014).

*K. pneumoniae* é frequentemente produtora de  $\beta$ -lactamases de largo espectro (ESBL). ESBLs são enzimas que hidrolisam a maioria dos antibióticos com anel  $\beta$ -lactâmico, como, por exemplo, penicilinas e cefalosporinas, incluindo cefalosporinas de terceira e quarta geração, assim como o aztreonam (monobactamo). Neste grupo não se inclui as cefamicinas e os carbapenemos. A maioria das ESBLs é inibida por inibidores das  $\beta$ -lactamases como, por exemplo, o ácido clavulânico (Giske et al., 2013).

A produção de ESBL foi observada pela primeira vez em ambientes nosocomiais, mais tarde em lares de idosos e depois na comunidade (Giske et al., 2013).

Relativamente ao mecanismo de resistência, a maioria das ESBLs são enzimas adquiridas, codificadas por genes inseridos em plasmídeos. Estas enzimas são expressas em vários níveis e diferem significativamente nas características bioquímicas tal como na sua atividade contra antibióticos  $\beta$ -lactâmicos específicos (por exemplo, cefotaxima) (Giske et al., 2013).

Tanto o nível de expressão e propriedades da enzima como a presença de outros mecanismos de resistência (outras  $\beta$ -lactamases, bombas de efluxo, permeabilidade da membrana) resultam na grande versatilidade de resistências fenotípicas observadas nos isolados de *K. pneumoniae* ESBL positiva (Giske et al., 2013).

#### **d) *Acinetobacter baumannii***

A incidência de infeções causadas por espécies multirresistentes de *Acinetobacter* continua a aumentar globalmente (Boucher et al., 2009). Esta espécie é formada por cocobacilos Gram-negativo, aeróbios e não fermentadores, pertencendo à família *Moraxellaceae* (Gordon e Wareham, 2010).

Tal como acontece com os outros microrganismos Gram-negativo, *A. baumannii* é conhecido pela sua persistência no meio ambiente, sobrevivendo até 5 meses em superfícies inanimadas (Pendleton et al., 2013).



*A. baumannii* é um agente patogénico oportunista, sendo responsável por várias infeções nosocomiais, tais como pneumonia, meningite, septicémia e infeções do trato urinário. Frequentemente são encontrados nas unidades de cuidados intensivos, sendo esta uma situação crítica devido às elevadas percentagens de morbilidade e mortalidade a que estão associadas (Villar *et al.*, 2014). Apesar da definição exata de MDR e PDR ser debatida, não há dúvida que a resistência a todos os antimicrobianos utilizados em bactérias Gram-negativo seja atualmente um problema frequente na prática clínica. No caso concreto de *A. baumannii* a escolha de um antibiótico para o tratamento é extremamente limitada devido às resistências.

A grande versatilidade metabólica e a adaptabilidade ambiental desta espécie, estão, provavelmente, relacionadas com a sua persistência em ambiente nosocomial.

Relativamente aos mecanismos de multirresistência de *A. baumannii*, estes ainda não estão bem definidos. No entanto, alguns isolados multirresistentes possuem grandes ilhas genómicas, tais como AbaR1, AbaR2, AbaR3 e R5, que contém vários genes de resistência provavelmente adquiridos por transferência horizontal de outras espécies Gram-negativo (Gordon e Wareham, 2010).

#### **e) *Pseudomonas aeruginosa***

*P. aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo, aeróbio. Esta bactéria possui uma versatilidade nutricional que lhe permite sobreviver em ambientes extremos (Pendleton *et al.*, 2013).

Está normalmente associada a infeções nosocomiais, principalmente em doentes com fibrose quística, causando complicações tal como infeções pulmonares crónicas. A sua resistência intrínseca a múltiplos antibióticos dificulta o tratamento de inúmeras infeções nos cuidados de saúde, sendo os pacientes de risco os dos cuidados intensivos, particularmente os doentes com ventilação assistida e indivíduos com fibrose quística (Boucher *et al.*, 2009).

Tal como algumas espécies de enterobactérias, *P. aeruginosa* tem um gene *ampC*, que codifica uma  $\beta$ -lactamase indutível, tendo, por isso, resistência intrínseca aos  $\beta$ -lactâmicos. Além disso, muitos antibióticos são excluídos da célula bacteriana através de bombas de efluxo. Além das bombas de efluxo, *P. aeruginosa* é também conhecida pela impermeabilidade da sua membrana externa. (Livermore, 2002).

#### **f) *Enterobacter spp.***

Este género pertence à família *Enterobacteriaceae*, e inclui bacilos Gram-negativo, normalmente encontrados no solo, água e esgoto. São microrganismos anaeróbios

facultativos e móveis (Sass e Fisher, [s.d.]). São também cada vez mais uma causa frequente de infeções associadas aos cuidados de saúde, incluindo infeções do trato urinário e respiratório (Pendleton *et al.*, 2013).

Tal como outros membros da família, a resistência destas bactérias ocorre através de ESBLs e carbapenemases e também através da indução de cefalosporinases cromossómicas (Boucher *et al.*, 2009).

### **III. Estudo dos microrganismos ESKAPE e suas resistências no Centro Hospitalar entre o Douro e Vouga (CHEDV), E.P.E**

#### **A. Objetivos**

- ❖ Identificar todos os microrganismos ESKAPE isolados no Hospital, com recurso das amostras provenientes da Consulta, do Internamento e da Urgência deste Centro Hospitalar, no Serviço de Patologia Clínica;
- ❖ Analisar a prevalência dos microrganismos ESKAPE no CHEDV;
- ❖ Analisar a faixa etária em que os microrganismos ESKAPE são mais prevalentes;
- ❖ Analisar o perfil de resistência dos isolados;
- ❖ Avaliar e interpretar os resultados obtidos no sentido de classificar os microrganismos em MDR, XDR e PDR.

#### **B. Materiais e Métodos**

O presente estudo decorreu no Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, que se localiza em Santa Maria da Feira. A informação utilizada faz parte da base de dados do Serviço de Patologia Clínica, tendo sido utilizados os dados referentes aos microrganismos ESKAPE recolhidos durante 6 meses, no período de 1 de janeiro de 2014 a 30 de junho de 2014. O aparelho utilizado neste serviço para a identificação das espécies bacterianas e respetivo teste de suscetibilidade aos antibióticos (TSA) é o Beckman Coulter, MicroScan Walkaway 96. É um equipamento completo e flexível, totalmente automatizado.

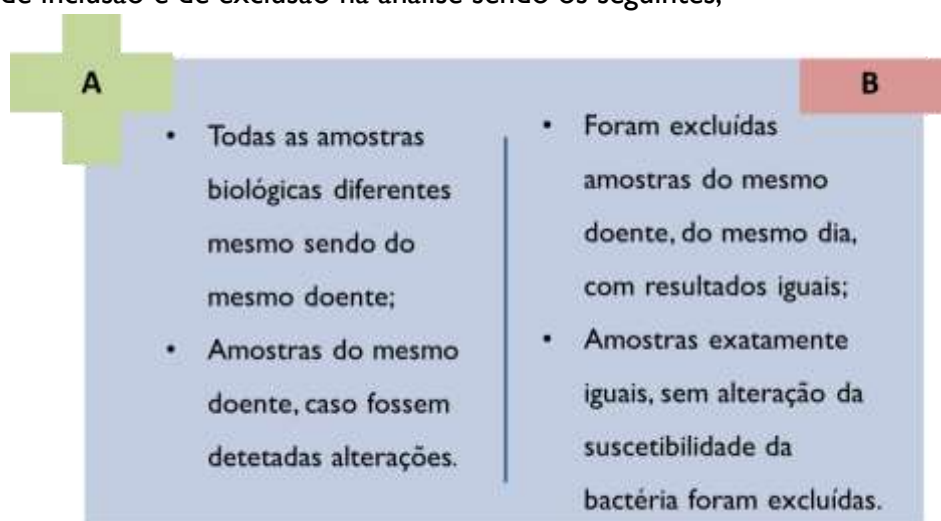
Após o parecer favorável da Comissão de Ética do CHEDV (Anexo I), os dados foram recolhidos por mim através do Laboratório de Microbiologia, situado no Serviço de Patologia, entre 10 e 15 de abril de 2015 e foram seguidamente analisados no período compreendido entre 15 de abril e 20 de junho de 2015.

A recolha dos dados foi pedida com os seguintes critérios:

A recolha dos dados foi pedida com os seguintes critérios:

- ✓ Todos os pacientes do CHEDV a quem tenha sido diagnosticada infeção por qualquer microrganismo ESKAPE através da análise de amostras biológicas, que deram entrada no referido periodo de tempo;
- ✓ Todos os serviços que tenham solicitado análises para a pesquisa de microrganismos ESKAPE (urgência, consulta e internamento).

A análise dos dados em si, foi feita exclusivamente por mim. Para esta análise apliquei critérios de inclusão e de exclusão na análise sendo os seguintes,



**Figura 5:** Critérios de inclusão (A) e critérios de exclusão (B).

Para a aplicação do estudo, os dados já vinham com a interpretação feita, isto é, se o microrganismo presente na amostra biológica era ou não suscetível ao antibiótico para o qual foi testado. O CHEDV, mais especificamente o Laboratório de Microbiologia, rege-se pelas regras do Comité Europeu para o Teste da Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST). As regras EUCAST foram desenvolvidas na tentativa de auxiliar os profissionais clínicos que trabalham nos laboratórios de microbiologia, uma vez que a realização e interpretação de testes de suscetibilidade antimicrobiana é complexa, e essa complexidade foi aumentando à medida que aumentaram as resistências e as implicações clínicas associadas a esse aumento (Leclercq *et al.*, 2013). Assim, estas regras auxiliam e descrevem decisões, que têm de ser tomadas em resposta específica a determinados resultados de suscetibilidade antimicrobiana.

A análise dos dados foi feita com base nas regras EUCAST anteriormente mencionadas, assim como nas definições de MDR, XDR e PDR elaboradas por um grupo de peritos do ECDC e do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (Magiorakos *et al.*, 2012). Este artigo tem por objetivo propor definições para os padrões de resistência em estirpes

patogénicas que são normalmente encontradas em serviços de saúde, como os microrganismos ESKAPE. Segundo este artigo e as regras EUCAST, um isolado bacteriano é considerado não suscetível a um antibiótico quando testado como resistente ou intermédio ou quando é não suscetível ao usar *breakpoints* clínicos como critério de interpretação e não *cut-offs* epidemiológicos (ECOFFs) (Leclercq *et al.*, 2013). Existe uma certa confusão entre estes dois termos. ECOFFs estão relacionados com concentrações mínimas inibitórias para microrganismos tipo selvagem sem resistências ou mutações adquiridas em relação ao antibiótico em questão. Estes são utilizados para detetar resistências fenotípicas aos antibióticos como um fenómeno natural, ou seja, as suas resistências intrínsecas (Leclercq *et al.*, 2013) (Anexo II).

Por sua vez, os *breakpoints* referem-se a uma concentração discriminada usada na interpretação de resultados de testes de suscetibilidade, definindo os isolados em suscetíveis, intermédios ou resistentes aos antibióticos testados (MacGowan e Wise, 2001).

Com base no descrito acima, foram analisados todos os microrganismos ESKAPE exceto *Enterobacter spp.*, uma vez que devido à baixa frequência de isolamento desta espécie no CHEDV, o Laboratório de Microbiologia não procede à análise pormenorizada da mesma. A análise foi feita para cada microrganismo ESKAPE segundo as tabelas que se seguem (Tabela I a 5) e que consistem em definir, para cada microrganismo, as classes de antibióticos a testar e os respectivos agentes antimicrobianos dentro de cada classe.

**Tabela I** – Antibióticos testados para análise de resistências em *E. faecium*.

<i>Enterococcus faecium</i>	
Classe de Antibióticos	Agente antimicrobiano
<b>Aminoglicosídeos*</b>	Gentamicina <sup>a</sup>
<b>Estreptomicina</b>	Estreptomicina <sup>a</sup>
<b>Fluorquinolonas</b>	Ciprofloxacina, Levofloxacina e Moxifloxacina <sup>a</sup>
<b>Glicopeptídeos</b>	Vancomicina e Teicoplanina
<b>Glicilcilinas</b>	Tigeciclina <sup>a</sup>
<b>Lipopeptídeos</b>	Daptomicina
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolida
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina
<b>Estreptograminas</b>	Quinupristin-Dalfopristin <sup>a</sup>
<b>Tetracilinas</b>	Doxiciclina <sup>a</sup> e Minociclina <sup>a</sup>

\* aminoglicosídeos exceto estreptomicina

<sup>a</sup> Os respetivos agentes assinalados não foram testado porque não constavam nos dados fornecidos pelo CHEDV.

Tabela 2 – Antibióticos testados para análise de resistências em *S. aureus*.

<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	
<b>Classe de Antibióticos</b>	<b>Agente antimicrobiano</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina
<b>Ansamícinas</b>	Rifampicina <sup>a</sup>
<b>Cefalosporinas anti-MRSA</b>	Ceftarolina
<b>Oxacilina ou Cefoxitina</b>	Oxacilina* ou Cefoxitina*
<b>Fluorquinolonas</b>	Ciprofloxacina e Moxifloxacina <sup>a</sup>
<b>Inibidores do folato</b>	Trimetropim-sulfametoxazol
<b>Fucidanes</b>	Ácido fusídico <sup>a</sup>
<b>Glicopeptídeos</b>	Vancomicina, Teicoplanina e Telavancina <sup>a</sup>
<b>Glicilcilinas</b>	Tigeciclina <sup>a</sup>
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina
<b>Lipopeptídeos</b>	Daptomicina
<b>Macrólidos</b>	Eritromicina <sup>a</sup>
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolida
<b>Fenicoles</b>	Cloranfenicol <sup>a</sup>
<b>Ácidos fosfóricos</b>	Fosfomicina <sup>a</sup>
<b>Estreptograminas</b>	Quinupristin-Dalfopristin <sup>a</sup>
<b>Tetraciclinas</b>	Tetraciclina, Doxiciclina <sup>a</sup> e Minociclina <sup>a</sup>

\*Oxacilina ou cefoxitina representam todos os β-lactâmicos e se o isolado for suscetível a um deles é considerado suscetível a todos os β-lactâmicos com a exceção das Cefalosporinas anti-MRSA (ceftarolina)

<sup>a</sup> Os respetivos agentes assinalados não foram analisados porque não constavam nos dados fornecidos pelo CHEDV.

Tabela 3 – Antibióticos testados para análise de resistências em *K. pneumoniae*.

<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	
<b>Classe de Antibióticos</b>	<b>Agente antimicrobiano</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina, Tobramicina, Amicacina e Netilmicina <sup>a</sup>
<b>Cefalosporinas anti-MRSA</b>	Ceftarolina <sup>a</sup>
<b>Penicilina anti-pseudomonas + inibidores β-lactamases</b>	Ticarcilina-ácido clavulânico <sup>a</sup> e Piperacilina- Ác. Clavulânico
<b>Carbapenemos</b>	Ertapenemo, Imipenemo, Meropenemo e Doripenemo <sup>a</sup>
<b>Cefalosporinas 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração</b>	Cefazolina <sup>a</sup> e Cefuroxima
<b>Cefalosporinas 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração</b>	Cefotaxima ou Cefrtiaxona, Ceftazidima e Cefepima
<b>Cefamicinas</b>	Cefoxitina e Cefotetana <sup>a</sup>
<b>Fluorquinolonas</b>	Ciprofloxacina
<b>Inibidores do folato</b>	Trimetropim-sulfametoxazol
<b>Glicilcilinas</b>	Tigeciclina
<b>Monobactamos</b>	Aztreonamo <sup>a</sup>
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina
<b>Penicilinas + inibidores β-lactamases</b>	Amoxicilina-ácido clavulânico e Ampicilina-sulbactamo <sup>a</sup>
<b>Fenicoles</b>	Cloranfenicol <sup>a</sup>

Continuação Tabela 3

<b>Acidos fosfóricos</b>	Fosfomicina
<b>Polimixins</b>	Colistina <sup>a</sup>
<b>Tetraciclins</b>	Tetraciclina, Doxiciclina e Minociclina <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Os respetivos agentes assinalados não foram analisados porque não constavam nos dados fornecidos pelo CHEDV.

**Tabela 4** – Antibióticos testados para análise de resistências em *A. baumannii*.

<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	
<b>Classe de Antibióticos</b>	<b>Agente antimicrobiano</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina, Tobramicina, Amicacina e Netilmicina <sup>a</sup>
<b>Carbapenemos</b>	Imipenem, Meropenem e Doripenem <sup>a</sup>
<b>Fluorquinolonas</b>	Ciprofloxacina e Levofloxacina
<b>Penicilina anti-pseudomonas + inibidores β-lactamases</b>	Ticarcilina-Ácido clavulânico e Piperacilina- Ác. Clavulânico
<b>Cefalosporinas de largo espectro</b>	Cefotaxima, CeftriaxonaA, Ceftazidima e Cefepima
<b>Inibidores do folato</b>	Trimetropim-sulfametoxazol
<b>Penicilinas + inibidores β-lactamases</b>	Ampicilina-sulbactamo
<b>Polimixinas</b>	Colistina e Polimixina B <sup>a</sup>
<b>Tetraciclins</b>	Tetraciclina, Doxiciclina <sup>a</sup> e Minociclina

<sup>a</sup> Os respetivos agentes assinalados não foram analisados porque não constavam nos dados fornecidos pelo CHEDV.

**Tabela 5** – Antibióticos testados para análise de resistências em *P. aeruginosa*.

<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	
<b>Classe de Antibióticos</b>	<b>Agente antimicrobiano</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina, Tobramicina, Amicacina e Netilmicina <sup>a</sup>
<b>Carbapenemos</b>	Imipenem, Meropenem e Doripenem <sup>a</sup>
<b>Cefalosporinas</b>	Ceftazidima e Cefepima
<b>Fluorquinolonas</b>	Ciprofloxacina e Levofloxacina <sup>a</sup>
<b>Penicilina anti-pseudomonas + inibidores β-lactamases</b>	Ticarcilina-ácido clavulânico e Piperacilina- Ác. Clavulânico
<b>Monobactamos</b>	Aztreonamo
<b>Acidos fosfóricos</b>	Fosfomicina
<b>Polimixinas</b>	Colistina e Polimixina B <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Os respetivos agentes assinalados não foram analisados porque não constavam nos dados fornecidos pelo CHEDV.

Após a recolha destas tabelas acima apresentadas, foi feita uma análise através de uma tabela em Excel para cada espécie de microrganismo ESKAPE, individualmente. A cada classe de antibiótico foi atribuído uma letra e para cada isolado foi atribuída uma determinada sigla em cada uma das letras consoantes as seguintes regras:

- Sigla **S** quando o isolado era suscetível a todos os antibióticos listados na classe;
- Sigla **I** quando o isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos;
- Sigla **NS** quando o isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

Destas tabelas em Excel (apresentadas nos Anexos III ao VI) obtiveram-se os resultados para classificação dos microrganismos em MDR, XDR e PDR. Esses resultados foram obtidos segundo as seguintes regras:

- ✓ Um microrganismo, tanto Gram-negativo como Gram-positivo, é considerado MDR quando é resistente a pelo menos um agente antimicrobiano em três ou mais classes de antibióticos. Outra definição para MDR é quando determinado microrganismo é resistente a um antibiótico-chave, como, por exemplo, quando *S. aureus* é resistente à cefoxitina, sendo considerado resistente a todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (Magiorakos *et al.*, 2012).
- ✓ Microrganismos classificados como XDR são classificados como epidemiologicamente significantes pela sua resistência a múltiplos antibióticos mas também pela probabilidade de estes poderem vir a ser resistentes a todos os antibióticos disponíveis. Um microrganismo é definido como XDR se este for não suscetível a pelo menos um agente em todas as classes de antibióticos, exceto em duas ou menos classes de antibióticos (Magiorakos *et al.*, 2012).
- ✓ Para um microrganismo ser classificado como PDR, tem que ser testado para todos os antibióticos aprovados e úteis, devendo ser não susceptível a todos os antibióticos listados. Como esta definição abrange todos os antibióticos utilizados não é possível, neste estudo, classificar os microrganismos em PDR. Neste trabalho, considereei possivelmente PDR, quando apenas falta a classificação de apenas um ou dois antibióticos, sendo não-suscetível para todos os outros.

- ✓ Apesar desta classificação é importante referir que um isolado de uma bactéria que é caracterizado como XDR vai ser sempre caracterizado como MDR, assim como uma bactéria terá de ser XDR para ser considerada PDR.

### C. Resultados e Discussão

Neste estudo foram analisados 355 isolados de microrganismos ESKAPE, dos quais 17 pertencem a *E. faecium*, 33 a *S. aureus*, 121 a *K. pneumoniae*, 28 a *A. baumannii* e 156 a *P. aeruginosa*. A prevalência destes microrganismos no CHEDV é apresentada no gráfico I. Os dados revelam que o microrganismo ESKAPE mais prevalente no Hospital é a *P. aeruginosa* sendo responsável por 44% das infeções. O menos prevalente é *E. faecium*, representado apenas 5% das infeções (excluindo *Enterobacter* spp. para os quais não existem dados). É importante referir que estes dados se referem a amostras bacterianas isoladas dos doentes do CHEDV, sem determinação da sua associação a infeções ou a colonizações.

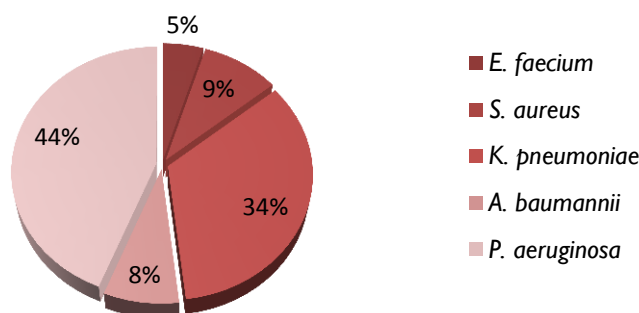


Gráfico I – Prevalência dos microrganismos ESKAPE no CHEDV.

Após análise dos dados relativos a 294 amostras, foi possível avaliar a faixa etária em que os diferentes microrganismos ESKAPE são mais prevalentes (Gráfico 2). Em crianças com idade inferior a 10 anos (n=13) apenas existem infeções provocadas por *K. pneumoniae* (77%) e em menor número por *P. aeruginosa* (23%). Nenhum paciente com idade entre os 11 e os 20 anos foi registado como tendo infeção por estes microrganismos. Na faixa etária dos 21-30 anos (n=3), os microrganismos presentes são *S. aureus* (67%) e *P. aeruginosa* (33%). Na faixa etária entre os 31 e os 40 anos (n=6), existe uma maior prevalência de *P. aeruginosa* (50%), seguida de *K. pneumoniae* (33%) e, por fim, *A. baumannii* (17%). No que diz respeito às idades compreendidas entre 41 e 50 anos (n=18), *P. aeruginosa* é a espécie mais prevalente (61%), seguida por *A. baumannii* (28%).

Com o avançar da faixa etária, as infeções começam a ser provocadas por todos os microrganismos ESKAPE, sendo que na faixa etária dos 51-60 anos (n=30), o microrganismo mais prevalente é *P. aeruginosa* (47%), seguido por *K. pneumoniae* (27%). Com igual



prevalência segue-se *S. aureus* (10%) e *A. baumannii* (10%). Por fim, *E. faecium* (7%). Na faixa etária dos 61-70 anos (n=34), *P. aeruginosa* continua a ser a mais prevalente (46%) tal como na faixa etária anterior. No entanto a segunda mais prevalente é *A. baumannii* (40%), seguida por *S. aureus* (9%) e por fim *K. pneumoniae* (6%).

No que diz respeito à faixa etária dos 71-80 anos (n=79) e dos 81-90 anos (n=94) existe uma inversão. Na primeira faixa etária *P. aeruginosa* é mais prevalente (38%), seguida por *K. pneumoniae* (32%). Já na segunda faixa etária *K. pneumoniae* é mais prevalente (39%) seguida por *P. aeruginosa* (37%). Na última faixa etária, isto é, superior a 90 anos (n=19) o quadro não se altera muito, sendo que *P. aeruginosa* (47%) é a mais prevalente, seguida por *K. pneumoniae* (24%) e *A. baumannii* (18%).

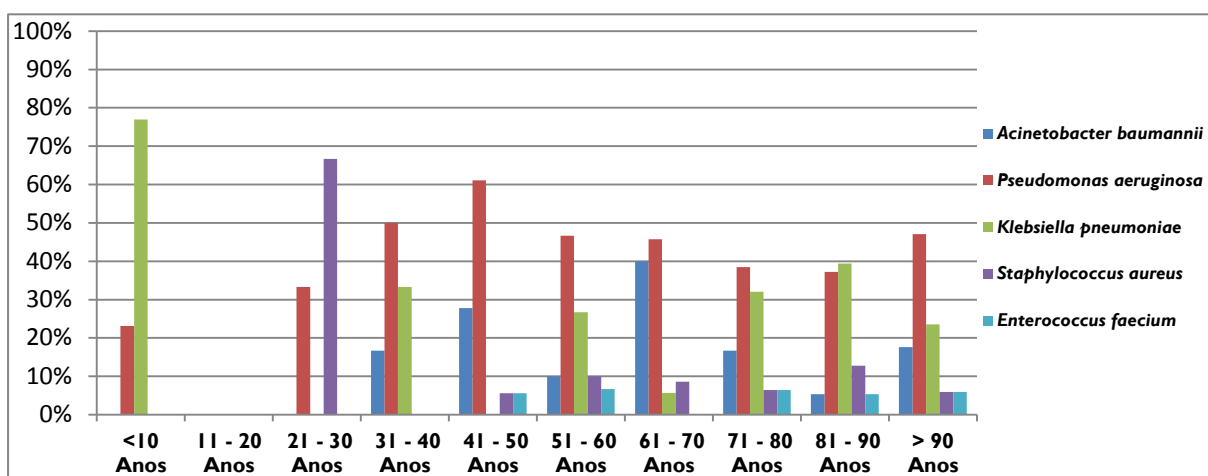


Gráfico 2 – Prevalência dos microrganismos ESKAPE segundo a a faixa etária.

Relativamente à classificação dos microrganismos em MDR, XDR e PDR, os resultados obtidos foram os seguintes:

➤ *Enterococcus faecium* (Dados apresentados no Anexo III)

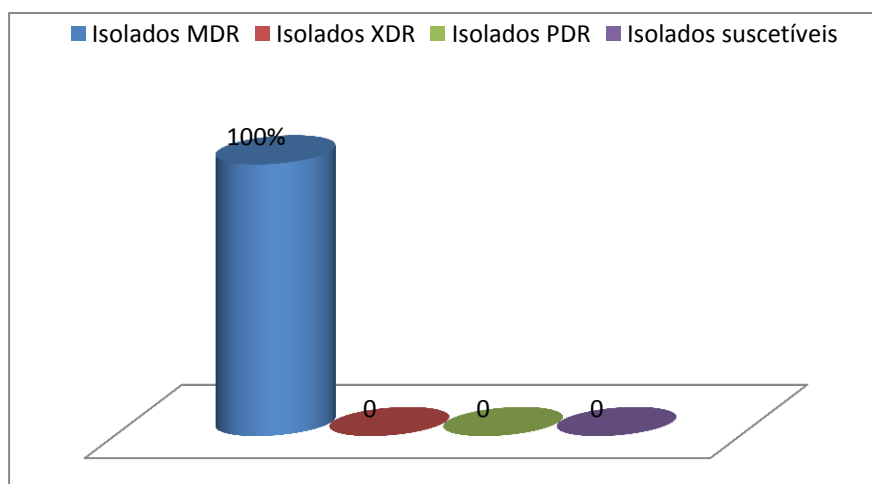
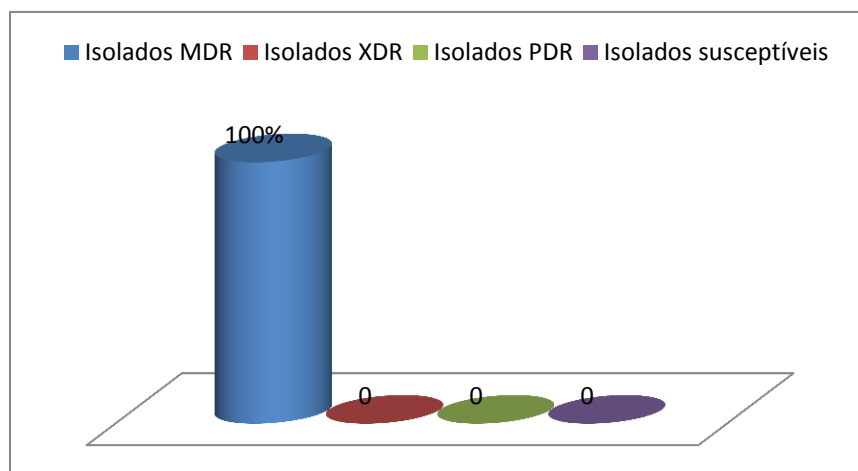


Gráfico 3 – Classificação dos isolados de *E. faecium* relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas.

Os dados analisados revelam que os isolados presentes no CHEDV são 100% multirresistentes, o que significa que todos são não-suscetíveis a pelo menos um antibiótico em três classes de antibióticos diferentes.

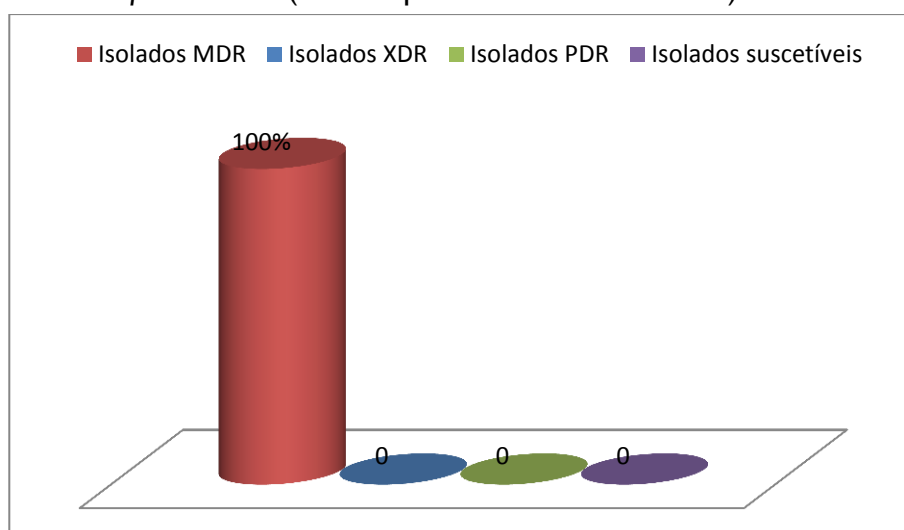
➤ *Staphylococcus aureus* (Dados apresentados no Anexo IV)



**Gráfico 4** – Classificação dos isolados de *S. aureus* relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas.

Relativamente a *S. aureus*, tal como em *E. faecium*, todos os isolados demonstraram ser multirresistentes. Apesar de um dos isolados ser apenas suscetível a duas classes de antibióticos é igualmente considerado multirresistente porque um dos antibióticos ao qual é não suscetível é à oxacilina e esta representa todos os  $\beta$ -lactâmicos (exceção descrita na Tabela I, representada por um \*).

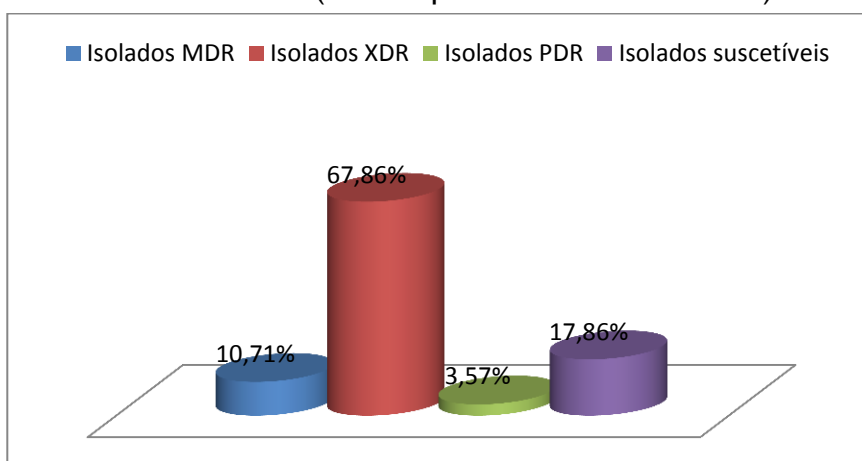
➤ *Klebsiella pneumoniae* (Dados apresentados no Anexo V)



**Gráfico 5** – Classificação dos isolados de *K. pneumoniae* relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas.

Os dados analisados de *K. pneumoniae* indicam que, tal como para *E. faecium* e *S. aureus*, todos os isolados são multiresistentes. No entanto, estes resultados podem estar longe da realidade pois tal como demonstram os quadros no anexo V foram muitos os antibióticos que não foram analisados por falta de dados. Concluo neste gráfico que provavelmente existem isolados XDR no CHEDV.

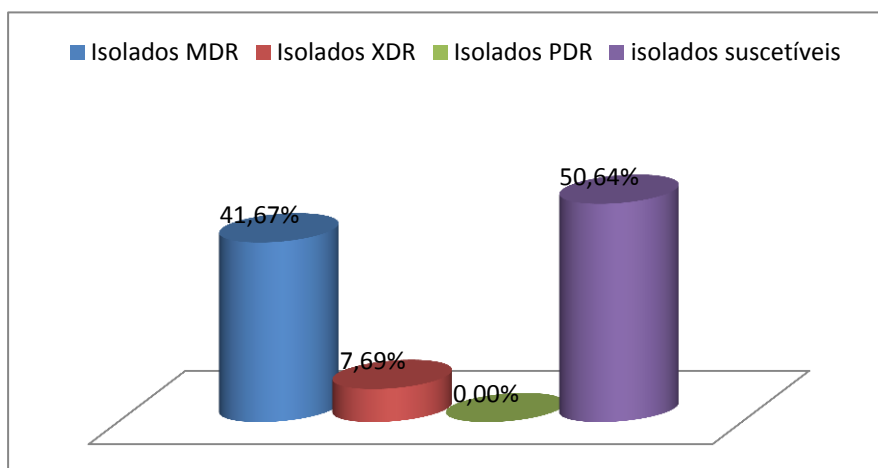
➤ *Acinetobacter baumannii* (Dados apresentados no Anexo VI)



**Gráfico 6** – Classificação dos isolados de *A. baumannii* relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas.

Nos isolados de *A. baumannii* os valores diferem um pouco dos microrganismos apresentados anteriormente. Temos uma percentagem de 10,71% para isolados multirresistentes, temos uma maioria de isolados extensivamente resistentes (67,86%), isto é, são resistentes a quase todos os antibióticos conhecidos o que dificulta o tratamento terapêutico destes doentes. Ainda mais grave é o caso do isolado que é possivelmente PDR (3,57%), isto é, resistente a todos os antibióticos testados. Por fim temos alguns isolados (17,86%) que ainda permanecem suscetíveis à maioria dos antibióticos testados.

➤ *P. aeruginosa* (Dados apresentados no Anexo VII)



**Gráfico 7** – Classificação dos isolados de *P. aeruginosa* relativamente às resistências antimicrobianas apresentadas.

Relativamente aos isolados de *P. aeruginosa* existe ainda uma grande percentagem de isolados suscetíveis (50,64%) a praticamente todos os antibióticos utilizados na terapêutica, embora também haja uma percentagem elevada de isolados multirresistentes (41,67%). Existe ainda uma pequena percentagem de isolados XDR (7,69%).

Os resultados obtidos deste estudo no CHEDV, mostram que a resistência dos microrganismos aos antibióticos é um problema crescente nos cuidados de saúde e apesar de haver alguns microrganismos ainda suscetíveis a muitos antibióticos, a probabilidade das resistências aumentarem é elevada. Isto poderá levar a quadros clínicos cada vez mais complicados, com menos alternativas terapêuticas, o que pode ter implicações na morbilidade e mortalidade dos doentes. É necessário tomar medidas para prevenir a emergência e a transmissão cruzada de microrganismos com resistência intermédia ou resistência aos antimicrobianos (Direção Geral de Saúde, 2013). A Direção-Geral de Saúde (DGS) criou uma norma para a Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. Esta norma foi dirigida a todos os laboratórios do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e consiste na notificação imediata, num prazo de 48 horas, de microrganismos “alerta” e a notificação de microrganismos “problema” com uma periodicidade trimestral (Direção Geral de Saúde, 2013). Esta norma considera microrganismos “alerta” aqueles que apresentam um padrão de resistência ou resistência intermédia aos antimicrobianos de baixa prevalência na Unidade de Saúde. Microrganismos “problema” são aqueles que causam frequentemente doença e com taxas de resistência epidemiologicamente significativas (Direção Geral de Saúde, 2013). Estas medidas são essenciais para a vigilância destas estirpes, em que, estão incluídos os microrganismos ESKAPE, permitindo a deteção imediata de surtos ou a emergência de microrganismos com resistências particulares, permitindo o planeamento e execução de respostas rápidas para o seu controlo.

Havendo uma associação entre o crescente uso de antibióticos e o aumento da prevalência de microrganismos resistentes a esses antibióticos (European Council Recommendation, 2002) é necessário um controlo apertado do uso de antibióticos assim como do controlo dos microrganismos que estão constantemente a adquirir novas resistências.

Após a realização deste estudo, não foi possível comparar os dados obtidos com os dados de outros países uma vez que não há estudos semelhantes. Há vários estudos em que determinam o perfil de resistências em determinadas enfermarias, estudos em que referem o

número de camas, unidades específicas, ou doentes com determinada patologia específica ou mesmo estudos que se regem por outras regras e normas, mas nenhum deles inclui os mesmos critérios de inclusão e exclusão do meu estudo.

#### **IV. Conclusão**

A emergência e disseminação de resistências a agentes antimicrobianos constituem um dos fenómenos mais preocupantes da Saúde Pública da atualidade, representando nos últimos anos um desafio constante à escala mundial (Hicks *et al.*, 2013).

A maior preocupação está centralizada na tentativa de encontrar um tratamento eficaz para as infeções localizadas ou sistémicas provocadas por microrganismos multirresistentes, principalmente os microrganismos ESKAPE (Barber e Safdar, [s.d.]). Estes microrganismos reduzem drasticamente as possibilidades de tratamento das infeções que provocam, aumentando assim as complicações das mesmas. Os grupos mais afetados por serem mais vulneráveis são as crianças, os idosos e os indivíduos com o sistema imune comprometido (Tortora Gerard J.; Funke Berdell R. ; Case Christine L., 2007).

Se num passado recente o uso de antibióticos era indiscriminado e não se previa este futuro, nos dias de hoje, qualquer uso desnecessário de antibióticos é um desperdício de recursos, tanto para o indivíduo como para a sociedade em geral (Nordberg *et al.*, 2004). Isto deve-se ao facto de o desenvolvimento de novas classes estar a decrescer, ao passo que o aparecimento e a disseminação das resistências estão numa fase crescente. Posto isto, as autoridades competentes como a OMS, a ECDC, o CDC e a IDSA estão constantemente a alertar para o uso racional de antibióticos, restringindo ao máximo o seu uso.

Em suma, é necessário ser posto em prática mecanismos adequados para o impulso do desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos para combater infeções provocadas por microrganismos resistentes aos antibióticos que existem atualmente (Nordberg *et al.*, 2004). Um passo importante para evitar, ou mesmo reverter o crescimento das resistências aos antibióticos é reduzir o uso desnecessário e inadequado de agentes antimicrobianos, definindo princípios e métodos gerais para a utilização prudente destes (European Council Recommendation, 2002).

A melhoria das estratégias de higiene, controlo de infeção e prevenção de infeções nos hospitais e na comunidade para limitar a propagação de microrganismos resistentes será um passo importante para reduzir as quantidades de agentes antimicrobianos utilizados (European Council Recommendation, 2002).

## V. Referências Bibliográficas

ALVA-MURILLO, N.; LÓPEZ-MEZA, J. E.; OCHOA-ZARZOSA, A. - Nonprofessional phagocytic cell receptors involved in staphylococcus aureus internalization. **BioMed Research International**. (2014).

BARBER, G. R.; SAFDAR, A. - **Capítulo 35 - Unique Antibacterial Agents**. Eighth Edition. [S.l.]: Elsevier Inc.

BASSETTI, M.; MERELLI, M.; TEMPERONI, C.; ASTILEAN, A - New antibiotics for bad bugs: where are we? **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**. 12:1 (2013) 22.

BODRO, M.; GUDIOL, C.; GARCIA-VIDAL, C.; TUBAU, FE.; CONTRA, A.; BOIX, L.; DOMINGO-DOMENECH, E.; CALVO, M.; CARRATALÀ, J. - Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**. 22:3 (2014) 603–610.

BOUCHER, H. W.; TALBOT, G. H.; BRADLEY, J. S; EDWARDS, J. E.; GILBERT, D.; RICE, L. B.; SCHELD, M.; SPEÇÇBERG, B.; BARTLETT, B. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. 48:1 (2009) 1–12.

CARDOSO, T.; RIBEIRO, O.; ARAGÃO, I. C.; COSTA-PEREIRA, A.; SARMENTO, A. E.- Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. **BMC Infectious Diseases**. 12:2012) 375.

CARDOSO, T.; RIBEIRO, O.; ARAGÃO, I. C.; COSTA-PEREIRA, A.; SARMENTO, A. E.- Presence of virulence factors in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* susceptible and resistant to vancomycin. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. 108:5 (2013) 590–595.

DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Norma Da Direção - Geral Da Saúde N°004/2013**  
Disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042013-de-21022013-atualizada-a-08082013.aspxf>.

EUROPEAN COUNCIL RECOMENDATION - COUNCIL RECOMMENDATION of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. 2002 13–16.

FALAGAS, M. E.; KARAGEORGOPOULOS, D. E. - Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. **Clinical infectious diseases**. 46:7 (2008) 1121–1122; author reply 1122.

FERTAS-AISSANI, R.; MESSAI, Y; ALOUACHE, S; BAKOUR, R.- Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. **Pathologie-biologie**. 61:5 (2013) 209–16.

GISKE, C. G.; MARTINEZ, L.; CANTÒN, R.; STEFANI, S.; SKOV, R.; GLUPCZUNSKI, Y.; NORDMANN, P. WOOTTON, M.; MIRIAGOU, V.; SKOV S. G.; ZEMLICKOVA, H.; COHEN-STUART, J.; GNIADKOWSKI, M. - EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance.

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** December (2013) 1–40.

GORDON, N. C.; WAREHAM, D. W. - Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents.** 35:3 (2010) 219–226.

HAMMERUM, A M. - Enterococci of animal origin and their significance for public health. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** 18:7 (2012) 619–25. doi: x.

HICKS, R. P.; ABERCROMBIE, J. J.; WONG, R. K.; LEUNG, K. P. - Antimicrobial peptides containing unnatural amino acid exhibit potent bactericidal activity against ESKAPE pathogens. **Bioorganic and Medicinal Chemistry.** . ISSN 09680896. 21:1 (2013) 205–214. doi: 10.1016/j.bmc.2012.10.039.

LECLERCQ, R.; CANTÓN, R.; BROWN, D. F; GISKE, C. G.; HEISIG, P.; MACGOWAN, P.; MOUTON, J. W.; NORDMANN, P.; RODLOFF, C.; ROSSOLINI G. M.; SOUSSY, C. J.; STEINBAKK, M., WINSTANLEY, T. G.; KAHLMETER, G. - EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. **Clinical Microbiology and Infection.** 19:2 (2013) 141–160.

LERY, L. M.; FRANGEUL, L.; TOMAS, A.; PASSET, V.; ALMEIDA, A. S.; BIALEK-DAVENET, S.; BARBE, V.; BENGOCHEA, J.; SANSONETTI, P.; BRISSE, S.; TOUMEBIZE, R. - Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* genomes identifies a phospholipase D family protein as a novel virulence factor. **BMC biology.** 12:1 (2014) 41.

LISBOA, T.; NAGEL, F. - Infecção por patógenos multi-resistentes na UTI: como escapar? 48:1 (2011) 120–124.

LIVERMORE, D. M. - Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.** 34:5 (2002) 634–640.

MAÇÃO, P.; LOPES, J. C.; OLIVEIRA, H.; OLIVEIRA, G.; RODRIGUES, F. - Bactérias multirresistentes associadas aos cuidados de saúde num hospital pediátrico: Experiência de cinco anos. **Acta Medica Portuguesa.** 26:4 (2013) 385–391.

MACGOWAN, A P.; WISE, R. - Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. **The Journal of antimicrobial chemotherapy.** 48 Suppl 1 (2001) 17–28.

MACZULAK, A.; PH, D. - **Encyclopedia of microbiology. (2011)**

MAGIORAKOS, A.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F. - Bacteria: an International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. **Microbiology.** 18:3 (2012) 268–281.

MOTTA, C.; SALMERI, M.; ANFUSO, C. D.; AMODEO, A.; SCALIA, M; TOSCANO, M.; GIURDANELLA, G.; ALBERGHINA, M.; LUPO, G. - *Klebsiella pneumoniae* induces an

inflammatory response in an in vitro model of blood-retinal barrier. **Infection and Immunity**. 82:2 (2014) 851–863.

NORDBERG, P.; MONNET, D. L.; CARS, O. - Antibacterial Drug Resistance. (2004).

PENDLETON, J. N.; GORMAN, S. P.; GILMORE, B. F. - Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. **Expert review of anti-infective therapy**. 11:3 (2013) 297–308.

RATHNAYAKE, I. U.; HARGREAVES, M.; HUYGENS, F. - Antibiotic resistance and virulence traits in clinical and environmental *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates. **Systematic and Applied Microbiology**. 35:5 (2012) 326–333.

RICE, L. B. - Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases**. 197:8 (2008) 1079–1081.

RICE, L. B. - Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. **Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America**. 31 Suppl 1:November (2010) S7–S10.

SASS, L. A.; FISHER, R. G. - **Capítulo 2- Enterobacter**. Seventh Ed ed.: Elsevier Inc.

SATTA, G.; FONTANA, R. - Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. **Chemioterapia : international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy**. 6:2 Suppl (1987) 190–192.

SPELLBERG, B.; GUIDOS, R.; GILBERT, D. BRADLEY, J.; BOUCHER, H. W.; SCHELD, W. M.; BARTLETT, J. G.; EDWARDS, J. - The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. 46:2 (2008) 155–164.

SUN, W. S. W.; SYU, W. J.; HO, W. L.; LIN, C. N.; TSAI, S. F.; WANG, S. H. - SitA contributes to the virulence of *Klebsiella pneumoniae* in a mouse infection model. **Microbes and Infection**. 16:2 (2014) 161–170.

TOMASINI, A.; FRANÇOIS, P.; HOWDEN, B. P.; FECHTER, P.; ROMBY, P.; CALDELARI, I. - The importance of regulatory RNAs in *Staphylococcus aureus*. **Infection, Genetics and Evolution**. 21 (2014) 616–626.

TORTORA GERARD J.; FUNKE BERDELL R. ; CASE CHRISTINE L. - **Microbiology: an introduction**. 12<sup>a</sup>. ed.

VILLAR, M.; CANO, M. E.; GARNACHO-MONTERO, J.; CISNEROS, J. M.; RUÍZ, C. A.; FERNÁNDEZ-CUENCA, F.; MARTÍNEZ, L.; VILA, J.; PASCUAL, A.; TOMÁS, M.; BOU, GERMÁN.; RODRÍGUEZ-BANÓN, J. - Epidemiologic and Clinical Impact of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection. **Medicine**. 93:5 (2014) 202–210.



## Anexos

### Anexo I: Parecer positivo da comissão de ética do CHEDV.



Exma. Senhora  
Dra. Daniela Medeiros Neto  
Travessa Benjamim Valente Silva, n.º 42  
3700-062 São João da Madeira

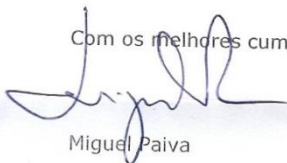
CA-281/15-0c  
MP/AC

Data: 2015/04/21

**Assunto:** Trabalho de investigação – “Utilização de dados microbiológicos relativos a infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e dados terapêuticos correspondentes”

O Conselho de Administração do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, deliberou em reunião de 22 de abril de 2015, autorizar a realização do trabalho de investigação mencionado em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos,



Miguel Paiva  
Presidente do Conselho de Administração



## **Anexo 2:** Definições EUCAST de breakpoint clínicos e cut-off values epidemiológicos.

### **Resistência clínica e breakpoints clínicos**

#### **Clinicamente susceptível (S)**

- ✓ um microrganismo é definido como susceptível por um nível de atividade antimicrobiana associada a uma alta probabilidade de sucesso terapêutico.
- ✓ um microrganismo é classificado como susceptível (S) aplicando os breakpoints apropriados num sistema de teste fenotípico definido.
- ✓ este breakpoint pode ser alterado com modificações legítimas às circunstâncias.

#### **Clinicamente intermédio (I)**

- ✓ um microrganismo é definido como intermédio por um nível de atividade antimicrobiana associada a um efeito terapêutico incerto. Isto implica que uma infeção devida ao isolado possa ser tratada apropriadamente em locais do corpo onde os fármacos estejam fisicamente concentrados ou quando uma dosagem elevada possa ser utilizada.
- ✓ um microrganismo é classificado como intermédio (I) aplicando os breakpoints apropriados num sistema de teste fenotípico definido.
- ✓ Estes breakpoints podem ser alterados com modificações legítimas às circunstâncias.

#### **Clinicamente resistente (R)**

- ✓ um microrganismo é definido como resistente por um nível de atividade antimicrobiana associada a alta probabilidade de falha terapêutica.
- ✓ um microrganismo é classificado como resistente (R) aplicando os breakpoints apropriados num sistema de teste fenotípico definido.
- ✓ Estes breakpoints podem ser alterados com modificações legítimas às circunstâncias.

Os breakpoints clínicos são apresentados como  $S \leq x$  mg/L;  $I > x, \leq y$  mg/L;  $R > y$  mg/L

## **Resistências antimicrobianas e cut-off values epidemiológicos**

### **Estirpe selvagem (WT)**

- ✓ um microrganismo é definido como estirpe selvagem (WT) em relação à espécie pela ausência de mecanismos de resistência adquiridos para o fármaco em questão.
- ✓ um microrganismo é classificado como estirpe selvagem (WT) em relação a espécie aplicando o valor de cut-off apropriado num sistema de teste fenotípico definido.
- ✓ este valor de cut-off não será modificado por alterações das circunstâncias.
- ✓ microrganismos de estirpe selvagem podem responder ou podem não responder clinicamente ao tratamento antimicrobiano.

### **Resistência microbiológica – Estirpe não selvagem (NWT)**

- ✓ um microrganismo é definido como estirpe não-selvagem (NWT) em relação à espécie pela presença de um mecanismo de resistência adquirida ao fármaco em questão.
- ✓ um microrganismo é classificado como estirpe não-selvagem (NWT) em relação à espécie aplicando o valor de cut-off apropriado num sistema de teste fenotípico definido.
- ✓ este valor de cut-off não será modificado por alterações das circunstâncias.
- ✓ um microrganismo de estirpe não-selvagem pode responder ou pode não responder clinicamente ao tratamento antimicrobiano.

A estirpe selvagem é apresentada como  $WT \leq z$  mg/L e a estirpe não selvagem como  $NWT > z$  mg/L

**Anexo 3:** Análise dos isolados de *E. faecium* e aplicação dos termos S, I ou NS.

<i>Enterococcus faecium</i>										
Nº Isolado	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
2	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
3	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
4	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
5	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
6	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
7	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
8	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
9	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
10	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
11	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
12	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
13	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
14	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
15	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
16	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT
17	NT	NT	I	<b>NS</b>	NT	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	NT	NT

**Legenda *E. faecium***

S - O isolado era susceptível a todos os antibióticos listados na classe.

I - O isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos.

NS - O isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

NT - Isolado que não foi testado para essa classe de antibióticos.

**Classe de Antibióticos:** A – Aminoglicosídeos; B – Estreptomicina; C – Fluorquinolonas; D – Glicopeptídeos; E – Glicilcilinas; F – Lipopeptídeos; G – Oxazolidinonas; H – Penicilinas; I – Espetreptograminas; J – Tetracilinas.

**Anexo 4:** Análise dos isolados de *A. baumannii* e aplicação dos termos S, I ou NS.

<i>Acinetobacter baumannii</i>									
Nº Isolado	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	S	S	S	I	S	S	S	NS	S
2	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
3	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
5	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
6	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	S	NS
7	NS	NS	NS	NS	I	NS	NS	NS	NS
8	S	S	S	S	I	S	S	NS	S
9	NS	I	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
10	S	S	S	S	S	S	NT	NT	NT
11	NS	NS	NS	NS	I	NS	NS	NS	NS
12	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
13	S	S	S	I	S	S	S	NS	S
14	NS	NS	NS	I	I	NT	NT	NT	NT
15	S	S	I	S	I	S	S	NS	S
16	S	NS	NS	I	I	S	S	S	S
17	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
18	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
19	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
20	S	S	I	S	S	S	S	NS	S
21	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
22	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
23	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
24	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
25	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
26	NS	I	NS	NS	NS	NS	NT	NS	NS
27	NS	NS	NS	NS	I	NS	NS	NS	NS
28	I	I	NS	NS	I	NS	NT	S	NS

**Legenda *A.baumannii***

S - O isolado era susceptível a todos os antibióticos listados na classe.

I - O isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos.

NS - O isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

NT - Isolado que não foi testado para essa classe de antibióticos.

**Classe de Antibióticos** : A – Aminoglicosídeos; B – Carbapenemos; C – Fluorquinolonas; D – Penicilinas anti-pseudomonas + inibidores  $\beta$ -lactamases; E – Cefalosporinas de largo espectro; F – Inibidores do folato; G – Penicilinas + inibidores  $\beta$ -lactamases; H – Polimixinas; I – Tetraciclinas.

**Anexo 5:** Análise dos isolados de *S.aureus* e aplicação dos termos S, I ou NS.

<i>Staphylococcus aureus</i>																	
Nº Isolado	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M	N	O	P	Q	R
1	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
2	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
3	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NT	S	NT	S	NT	NT	NT	S
4	NS	NT	NS	NS	I	NS	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	I
5	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
6	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
7	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
8	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
9	NS	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NT	S	NT	S	NT	NT	NT	S
10	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
11	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
12	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
13	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
14	S	NT	S	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
15	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
16	NS	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	I
17	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
18	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NT	S	NT	S	NT	NT	NT	S
19	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NT	S	NT	S	NT	NT	NT	S
20	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
21	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
22	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NT	S	NT	S	NT	NT	NT	S
23	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
24	NS	NT	NS	NS	S	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
25	S	NT	NS	NS	I	NS	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
26	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
27	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
28	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT	NT	S
29	S	NT	NS	NS	I	S	NT	S	NT	S	S	NT	S	NT	NT	NT	S

<b>30</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>
<b>31</b>	<b>NS</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>
<b>32</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>
<b>33</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>NT</b>	<b>S</b>

### **Legenda *S. aureus***

S - O isolado era susceptível a todos os antibióticos listados na classe.

I - O isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos.

NS - O isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

NT - Isolado que não foi testado para essa classe de antibióticos

**Classe de Antibióticos** : A – Aminoglicosídeos; B – Ansamínicos; C – Cefalosporinas anti-MRSA; D – Oxacilina ou Cefoxitina; E – Fluorquinolonas ; F – Inibidores do folato; G – Fucidanas; H – Glicopeptídeos ; I – Glicilinas; J – Lincosamidas; L – Lipopeptídeos; M – Macrolídeos; N – Oxazolidinonas; O – Fenicolos; P – Ácidos Fosfóricos; Q – Estreptograminas; R – Tetracilinas.



**Anexo 6:** Análise dos isolados de *P. aeruginosa* e aplicação dos termos S, I ou NS.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
1	S	I	S	S	S	NS	NT	S
2	S	I	I	NS	I	NS	NS	S
3	I	I	NS	NS	NS	NS	NT	S
4	S	S	S	NS	S	NS	NT	S
5	I	S	S	S	S	NS	NT	S
6	S	S	S	S	S	NS	NT	NS
7	S	S	S	S	S	NS	NT	S
8	I	S	S	S	S	NS	NT	NS
9	I	S	S	S	S	NS	NT	S
10	S	I	I	I	NS	NS	NT	S
11	S	I	S	I	NS	NS	NT	S
12	I	S	S	S	S	NS	NT	S
13	I	S	S	S	S	NS	NT	S
14	S	S	S	S	S	S	NT	S
15	I	S	S	NS	I	S	NS	S
16	I	S	S	NS	I	NS	NT	S
17	S	I	S	S	S	NS	NT	S
18	I	I	NS	S	NS	NS	NT	S
19	S	S	S	S	S	NS	NT	S
20	S	S	NS	S	I	S	NS	S
21	S	I	NS	NS	NS	NS	NT	S
22	S	S	S	S	S	S	NS	S
23	S	S	S	S	I	NS	NT	S
24	S	S	S	S	S	NS	NT	S
25	S	I	S	S	S	NS	NT	S
26	S	I	S	I	I	NS	NT	S
27	S	I	S	I	I	NS	NT	S
28	S	I	S	I	NS	NS	NT	S
29	S	I	S	S	S	NS	NT	S

Infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e respetiva resistência antimicrobiana

30	S	I	S	S	S	NS	NT	S
31	S	I	S	S	S	S	NT	S
32	I	I	NS	S	NS	NS	NT	S
33	I	S	S	NS	NT	NT	NT	NT
34	S	I	S	S	S	NS	NT	S
35	S	S	S	S	S	S	NS	S
36	I	S	S	S	I	NS	NS	S
37	S	I	S	NS	S	NS	NT	S
38	S	I	S	NS	S	NS	NT	NS
39	I	I	NS	NS	I	NS	NT	S
40	I	I	S	I	S	NS	NT	S
41	S	S	S	S	S	NS	NT	S
42	S	S	NS	S	NS	NS	NT	S
43	S	S	S	S	S	NS	NT	S
44	S	S	S	S	S	NS	NT	S
45	S	S	I	S	S	NS	NT	S
46	S	S	S	S	S	S	NS	S
47	S	S	S	S	S	NS	NT	S
48	I	S	S	NS	S	NS	NT	S
49	S	I	S	S	S	NS	NT	S
50	S	I	S	S	S	NS	NT	S
51	I	I	S	S	S	NS	NT	S
52	S	I	S	S	I	NS	NT	S
53	I	I	S	S	S	NS	NT	S
54	S	I	S	S	I	NS	NT	S
55	I	I	NS	S	I	NS	NT	S
56	S	S	S	S	S	NS	NT	S
57	I	S	S	S	S	NS	NT	S
58	S	S	S	S	S	NS	NT	S
59	S	S	I	NS	I	NS	NT	S
60	I	S	S	S	S	S	NS	S
61	S	I	S	NS	S	S	NS	S
62	I	S	S	S	S	S	NS	S

Infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e respetiva resistência antimicrobiana

63			S	NS		NS	NT	S
64			NS	S	NS	NS	NT	S
65		S	S	S	S	NS	NT	S
66		S	S	S	S	NS	NT	NS
67			NS	NS	NS	NS	NT	S
68	S	S	S	S	S	NS	NT	S
69	S	S		S		NT	NT	NT
70	S	S	S	S	S	NS	NT	S
71	S	S	S	S	S	NS	NT	S
72	S	S	NS	S	NS	NS	NT	S
73	S	S	S	S	S	NS	NT	S
74	S		S		NS	NS	NT	S
75	S	S	S	S	S	NS	NT	S
76	S	S	S	S	S	NS	NT	S
77	S	S	S	S	S	S	NS	S
78	S		S	S	S	NS	NT	S
79	S	S	S	S	S	NS	NT	S
80	S	S	S	S	S	NS	NT	S
81	S		NS	NS	NS	NS	NT	S
82	S	S	S			NS	NT	S
83		S	S	S	S	NS	NT	S
84	S		S	S	S	S	NS	S
85	S	S		NS		NS	NT	S
86	S	S	S	S	S	NS	NT	S
87		S		û	S	NS	NT	S
88	S	S	S	S	S	NS	NT	û
89	S	S	S	S	S	NS	NT	S
90	S	S	S	S	S	NS	NT	S
91	S		NS	NS	NS	NS	NT	S
92	S		NS	NS	NS	NS	NT	S
93			NS	NS	NS	NS	NT	S
94	S	S	S	S	S	S	NT	S
95		S	S	S	S	NS	NT	S
96			S	NS	S	S	NS	S
97			NS	NS		NS	NT	S

Infeções associadas aos microrganismos ESKAPE e respetiva resistência antimicrobiana

98	S	I	S	I	I	NS	NT	S
99	S	I	S	S	S	NS	NT	S
100	S	I	S	S	S	NS	NS	S
101	S	I	I	S	I	NS	NS	S
102	I	S	S	NS	S	NS	NT	NS
103	S	S	S	NS	S	NS	NT	NS
104	S	I	S	S	S	NS	NT	S
105	S	S	S	S	S	S	NS	S
106	S	S	S	S	S	NS	NT	S
107	I	S	S	S	S	NS	NT	S
108	S	S	S	S	S	NS	NT	S

**Legenda *P. aeruginosa***

S - O isolado era susceptível a todos os antibióticos listados na classe.

I - O isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos.

NS - O isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

NT - Isolado que não foi testado para essa classe de antibióticos..

**Classe de antibióticos:** A – Aminoglicosídeos; B – Carbapenemos; C – Cefalosporinas; D – Fluorquinolonas; E – Penicilia anti-pseudomonas + inibidores  $\beta$ -lactamases; F – Monobactamos; G – Ácidos fosfóricos; H – Polimixinas.

**Anexo 7:** Análise dos isolados de *K. pneumoniae* e aplicação dos termos S, I ou NS.

<b>Klebsiella pneumoniae</b>																	
<b>Nº Isolado</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>	<b>i</b>	<b>J</b>	<b>L</b>	<b>M</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>P</b>	<b>Q</b>	<b>R</b>
1	S	NT	S	S	I	I	S	NS	S	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
2	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
3	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
4	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
5	S	NT	I	S	I	NS	I	S	I	NS	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
6	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
7	S	NT	I	S	I	I	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
8	S	NT	I	S	I	NS	S	S	S	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
9	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
10	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
11	S	NT	I	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
12	S	NT	S	S	I	NS	S	S	NS	S	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
13	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
14	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
15	I	NT	S	S	I	NS	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
16	I	NT	S	S	I	NS	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
17	S	NT	S	S	I	NS	S	NS	NS	S	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
18	I	NT	I	S	I	NS	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
19	I	NT	I	S	I	NS	I	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
20	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
21	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
22	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
23	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
24	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
25	I	NT	I	S	I	NS	I	NS	NS	NS	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
26	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
27	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
28	S	NT	I	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	NS	NT	NT
29	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
30	S	NT	S	S	I	I	S	NS	S	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT

31	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
32	I	NT	I	S	I	NS	S	NS	NS	NS	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
33	S	NT	S	S	I	I	S	NS	S	NT	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
34	I	NT	S	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
35	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
36	I	NT	I	I	I	NS	I	NS	NS	NS	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
37	I	NT	S	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
38	I	NT	I	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
39	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
40	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
41	S	NT	S	S	I	I	S	NS	S	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
42	I	NT	I	I	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
43	S	NT	S	S	I	I	S	NS	S	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
44	I	NT	S	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
45	S	NT	S	S	I	NS	S	S	S	S	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
46	I	NT	I	I	I	I	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
47	S	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
48	S	NT	S	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
49	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NS	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
50	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
51	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
52	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
53	I	NT	I	S	I	NS	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
54	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
55	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
56	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
57	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
58	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
59	I	NT	S	S	I	NS	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
60	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
61	I	NT	I	S	I	NS	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
62	I	NT	S	S	I	NS	I	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
63	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
64	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT

65	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
66	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
67	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
68	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
69	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
70	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
71	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
72	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
73	I	NT	I	S	I	NS	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
74	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NS	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
75	S	NT	S	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
76	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
77	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
78	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
79	I	NT	I	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
80	I	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
81	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
82	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
83	I	NT	S	S	I	NS	S	S	NS	NS	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
84	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
85	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
86	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
87	I	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
88	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
89	I	NT	I	S	I	NS	S	S	NS	S	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
90	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
91	S	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
92	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
93	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
94	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
95	S	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
96	S	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
97	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
98	S	NT	S	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
99	S	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT

100	I	NT	I	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
101	S	NT	S	S	I	NS	S	S	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
102	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
103	S	NT	I	S	I	NS	S	S	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
104	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
105	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
106	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
107	I	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
108	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
109	I	NT	I	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
110	I	NT	S	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
111	I	NT	S	S	I	NS	S	S	NS	S	NT	NS	I	NT	NT	NT	NT
112	I	NT	I	I	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT
113	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
114	S	NT	S	S	I	I	I	NS	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
115	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
116	S	NT	S	S	I	NS	S	NS	NS	NS	NT	NS	S	NT	NT	NT	NT
117	I	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
118	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	S	NT	NT
119	S	NT	S	S	I	I	S	S	NS	NT	NT	NS	S	NT	S	NT	NT
120	I	NT	I	S	I	I	S	NS	NS	NT	NT	NS	I	NT	NS	NT	NT

**Legenda *K. pneumoniae***

S - O isolado era susceptível a todos os antibióticos listados na classe.

I - O isolado era não-suscetível a pelo menos um agente da classe mas não a todos os agentes listados na classe de antibióticos.

NS - O isolado era não-suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados na classe.

NT - Isolado que não foi testado para essa classe de antibióticos.

**Classe de antibióticos:** A – Aminoglicosídeos; B – Cefalosporinas anti-MRSA; C – Penicilinas anti-pseudomonas + inibidores β-lactamases; D – Carbapenemos; E – Cefalosporinas 1ª e 2ª geração; F – Cefalosporinas 3ª e 4ª geração; G – Cefamicinas; H – Fluorquinolonas; I – Inibidores do folato; J – Gliciliclinas; L – Monobactams; M – Penicilinas; N – Penicilinas + inibidores β-lactamases; O – Fenicolos; P – Ácidos fosfóricos; Q – Polimixinas.