

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**PREVALÊNCIA DE MICRORGANISMOS “PROBLEMA” E
RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS EM AMBIENTE DE
CUIDADOS DE SAÚDE NA ULSBA**

ALICE ISABEL RODRIGUES GALHARDO

ORIENTADORES:

DOUTORA EDNA RIBEIRO, ESTESL-IPL

MESTRE MARIANA GALADO, ULSBA

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

Lisboa, 2024

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**PREVALÊNCIA DE MICRORGANISMOS “PROBLEMA” E
RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS EM AMBIENTE DE
CUIDADOS DE SAÚDE NA ULSBA**

ALICE ISABEL RODRIGUES GALHARDO

ORIENTADORES:

DOUTORA EDNA RIBEIRO, ESTESL-IPL

MESTRE MARIANA GALADO, ULSBA

JÚRI:

PRESIDENTE – ANA SOFIA TAVARES, ESTESL-IPL

ARGUENTE- ISABEL PAES FARIA - CHLO

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2024

Direitos de cópia

Autorizo a Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e o Instituto Politécnico de Lisboa o direito de arquivar e publicar a presente dissertação e de a divulgar em repositórios científicos para fins educacionais ou de pesquisa não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao autor e ao editor.

Copyright© 2024 Alice Isabel Rodrigues Galhardo

Agradecimentos

A realização desta tese de Mestrado resulta de um desejo há muito esperado de poder aumentar o meu nível de conhecimentos na área da Microbiologia, em especial na temática da infeção hospitalar.

A concretização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio dado pela minha família, colegas de Mestrado e orientadoras.

Agradeço às minhas orientadoras Professora Edna Ribeiro e Enfermeira Mariana Galado, por todo o apoio durante a elaboração deste trabalho, com os seus preciosos comentários.

Agradeço às minhas colegas de Mestrado Andreia, Carina e Yasmin por toda a força que me deram durante esta jornada, nas horas de estudo e durante os nossos trabalhos a não desistir e a aproveitar o máximo de conhecimentos.

Agradeço de forma particular à minha colega e amiga Andreia, por todo o companheirismo e pela amizade incondicional que me fez conseguir superar as fases mais complicadas e ter ânimo para continuar este caminho, fazendo com que o mesmo se tornasse mais leve.

Agradeço à minha família, em especial ao meu filho, marido, irmã, mãe e pai, pela compreensão que tiveram para comigo, pelas minhas ausências em alguns momentos, as quais irão ser compensadas com muito carinho e também pelo apoio que me deram apesar de tudo.

Agradeço a todos do fundo do coração.

Resumo

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é uma ameaça crescente para a saúde a nível mundial devido ao uso impróprio e excessivo de antibióticos. Estima-se que em 2050 este problema seja responsável pela morte de 10 milhões de pessoas por ano a nível mundial. Os antibióticos estão a tornar-se ineficazes no tratamento das infeções, levando ao aumento dos custos de saúde associados. O número de países envolvidos na luta contra a RAM tem aumentado, através da implementação de programas de controlo e prevenção de infeções e vigilância da resistência.

O objetivo deste estudo foi a identificação da prevalência de microrganismos “problema” e resistência a antibióticos na ULSBA.

Foram recolhidos dados entre 2019 a 2023 dos microrganismos “problema” na ULSBA e dados dos relatórios do EARS-Net para a Europa. Estes foram compilados em Excel e a análise estatística realizada por SPSS.

Na ULSBA os microrganismos “problema” foram mais frequentes em doentes entre os 61 a 80 anos, do sexo masculino. Os serviços com maior número de casos foram o Serviço de Cuidados Intensivos, Serviço de Medicina I e Medicina II. Os isolados mais prevalentes foram *E. coli*, *S. aureus* e *K. pneumoniae* e os menos prevalentes *E. faecium* e *Acinetobacter spp.* Observaram-se perfis de resistência idênticos aos de Portugal para *E. coli* e *S. pneumoniae* (penicilina), para *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* valores de resistência mais baixos e para os macrólidos (*S. pneumoniae*) mais elevados.

Deve-se apostar na diminuição da RAM para uma melhor prestação de cuidados de saúde.

Palavras Chave: microrganismos “problema”, resistência a antibióticos, ULSBA, Europa

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is a growing threat to health worldwide due to the improper and excessive use of antibiotics. It is estimated that by 2050 this problem will be responsible for the death of 10 million people per year worldwide. Antibiotics are becoming ineffective in treating infections, leading to increased associated healthcare costs. The number of countries involved in the fight against AMR has increased, through the implementation of infection control and prevention programs and resistance surveillance.

The aim of this study was to identify the prevalence of "problem" microorganisms and antibiotic resistance in ULSBA.

Data were collected between 2019 and 2023 from the "problem" microorganisms in the ULSBA and data from the EARS-Net reports for Europe. These were compiled in Excel and the statistical analysis performed by SPSS.

At ULSBA, "problem" microorganisms were more frequent in male patients between 61 and 80 years old. The most prevalent isolates were *E. coli*, *S. aureus* and *K. pneumoniae* and the least prevalent isolates were *E. coli*, *S. aureus* and *K. pneumoniae* and the least prevalent were *E. faecium* and *Acinetobacter spp.* Resistance profiles identical to those of Portugal were observed for *E. coli* and *S. pneumoniae* (penicillin), for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* lower resistance values and for macrolides (*S. pneumoniae*) higher.

It is necessary to focus on reducing RAM for a better provision of health care.

Keywords: "problem" microorganisms, antibiotic resistance, ULSBA, Europe

Índice geral

Direitos de cópia.....	III
Agradecimentos	V
Resumo	VI
Abstract.....	VII
Índice geral.....	IX
Índice de tabelas.....	XI
Índice de figuras	XIII
Índice de gráficos.....	XV
Lista de abreviaturas	XVII
1. Introdução	1
2. Contextualização teórica.....	7
2.1 - Caracterização do consumo global de antibióticos	7
2.2 - Mecanismos de resistência a antibióticos	10
2.2.1- Mecanismos de resistência bacteriana inatos ou adquiridos.....	11
2.2.2 - Resistência aos antibióticos em bactérias Gram positivas.....	12
2.2.3 - Resistência aos antibióticos em bactérias Gram negativas	13
2.3 - Sistemas de vigilância de resistência a antibióticos na Europa e Portugal	14
2.3.1 – Europa.....	14
2.3.2 – EARSS e GLASS	16
2.3.3 – Portugal.....	18
2.4 - Caracterização dos microrganismos “problema” e dos seus perfis de resistência.....	19
3. Objetivos	23
3.1 - Questão de Investigação.....	23
3.2 – Objetivo geral	23
3.3 – Objetivos específicos	23
4 . Metodologia.....	25
4.1 – Tipo de estudo	25
4.2 – Local de estudo	25
4.3 – Amostra.....	26
4.4 – Colheita de dados	26
4.5 – Variáveis	27

4.6 – Análise estatística	27
4.7 - Considerações éticas e legais	28
5. Resultados	29
5.1 – Caracterização da amostra	29
5.1.1 – Idade	29
5.1.2 – Sexo	30
5. 2 - Prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA	31
5.3 – Comparação entre a prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA e dados médios nacionais	32
5.4 – Comparação entre a prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA e dados europeus	33
5.4 – Prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA por serviço de saúde	34
5.5 – Perfil de resistência de bactérias gram negativas identificadas na ULSBA	35
5.6 – Perfil de resistência de bactérias gram positivas identificadas na ULSBA	42
6. Discussão	47
7. Considerações finais	53
8. Limitações do estudo e perspectivas futuras	57
9. Referencias Bibliográficas	59
10. Anexos	62

Índice de tabelas

Tabela 2. 1 – Dados sobre o consumo de antibióticos na ULSBA e a média em Portugal.....	10
Tabela 4. 1 – Internamentos na ULSBA entre 2019 a 2023	25
Tabela 5. 1 – Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA por faixa etária entre 2019 a 2023 em números totais e em %.....	30
Tabela 5. 2– Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA entre 2019 a 2023 por sexo em números totais e %.....	30
Tabela 5. 3 – Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA entre 2019 a 2023 em números totais e %.....	31

Índice de figuras

Figura 1.1- Número de mortes estimadas em 2050 devido à resistência a antimicrobianos.....	1
Figura 1.2 – Conceito “Uma Só Saúde” e a abordagem à resistência antimicrobiana ..	3
Figura 1.3 – Impacto da RAM em 2015 na Europa comparado com outras doenças notificadas.....	4
Figura 1.4 – Custo médio da RAM per capita entre 2015-2050 nos sistemas de saúde europeus	5
Figura 2. 1 - Consumo de antibióticos a nível hospitalar na Europa em 2022 em DDD (doses diárias definidas)	8
Figura 2. 2 - Dados da DGS sobre o consumo total de antibióticos em Portugal entre 2015 a 2023	9
Figura 2. 3 - Consumo de antibióticos em Portugal no ano 2023 por Regiões de Saúde	9
Figura 2. 4 - Mecanismos de resistência a antibióticos.....	12
Figura 2.5 - Países, territórios e áreas inscritos no GLASS-AMR e que relatam resultados de identificação bacteriana por ano	17
Figura 2. 6 – Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL) 2024 da OMS	18

Índice de gráficos

Gráfico 5. 1 – Comparação da prevalência (%) de microrganismos “problema” na ULSBA e Portugal entre 2019 a 2023.....	32
Gráfico 5. 2 – Comparação de prevalência (%) de microrganismos “problema” na ULSBA e Europa entre 2019 a 2023.....	33
Gráfico 5. 3 – Distribuição (%) dos microrganismos “problema” na ULSBA por serviços hospitalares entre 2019 a 2023.....	34
Gráfico 5. 4 – Perfis de resistência de E. coli (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023).....	35
Gráfico 5. 5 – Perfis de resistência de E. coli (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022).....	36
Gráfico 5. 6 – Perfis de resistência de E. coli (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022).....	36
Gráfico 5. 7 - Perfis de resistência de K. pneumoniae (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023).....	37
Gráfico 5. 8 – Perfis de resistência de K. pneumoniae (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022).....	38
Gráfico 5. 9 – Perfis de resistência de K. pneumoniae (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022).....	38
Gráfico 5. 10 – Perfis de resistência de P. aeruginosa (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023).....	39
Gráfico 5. 11 – Perfis de resistência de P. aeruginosa (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022).....	40
Gráfico 5. 12 – Perfis de resistência de P. aeruginosa (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022).....	40
Gráfico 5. 13 - Perfis de resistência de Acinetobacter spp. (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022).....	41
Gráfico 5. 14 – Perfis de resistência de Acinetobacter spp. (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022).....	42
Gráfico 5. 15 – Perfis de resistência de S. aureus (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023).....	43

Gráfico 5. 16 – Perfis de resistência de <i>S. pneumoniae</i> (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023).....	44
Gráfico 5. 17 – Perfis de resistência de <i>E. faecalis</i> (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023)	45
Gráfico 5. 18 – Perfis de resistência de <i>E. faecium</i> em vários países da Europa (2019 – 2022).	46

Lista de abreviaturas

APA - Agência Portuguesa do Ambiente

BPPL - Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários

CAESAR - Vigilância da Resistência Antimicrobiana da Ásia Central e Europeia

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

EARSS - Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Antimicrobiana

EARS-Net - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FINRES - Grupo Finlandês de Estudo da Resistência aos Antibióticos

GLASS - Sistema Global de Vigilância da Resistência e Utilização de Antimicrobianos

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

KPC - *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemes

LNR-RA - Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos

MLSB - macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

PBPs - proteínas de ligação à penicilina alteradas

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

RAM - resistência aos antimicrobianos

ReLAVRA - Rede Latino-Americana de Vigilância da Resistência Antimicrobiana

RENAVE - Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica

SPSS - IBM Statistical Package for the Social Sciences

OMS - Organização Mundial de Saúde

UE – União Europeia

UE/EEE - União Europeia/Espaço Económico Europeu

ULSBA - Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo

WPRACSS - Sistema Regional de Vigilância do Consumo de Antimicrobianos do Pacífico Ocidental

1. Introdução

A resistência aos antimicrobianos (RAM), ou seja, a capacidade que os microrganismos desenvolvem para resistir a medicamentos que anteriormente eram capazes de os combater, é uma ameaça crescente para a saúde a nível mundial. A RAM consiste numa das 10 principais ameaças à saúde pública global. Estima-se que em 2050 este problema seja responsável pela morte de 10 milhões de pessoas por ano, em todo o mundo (1).

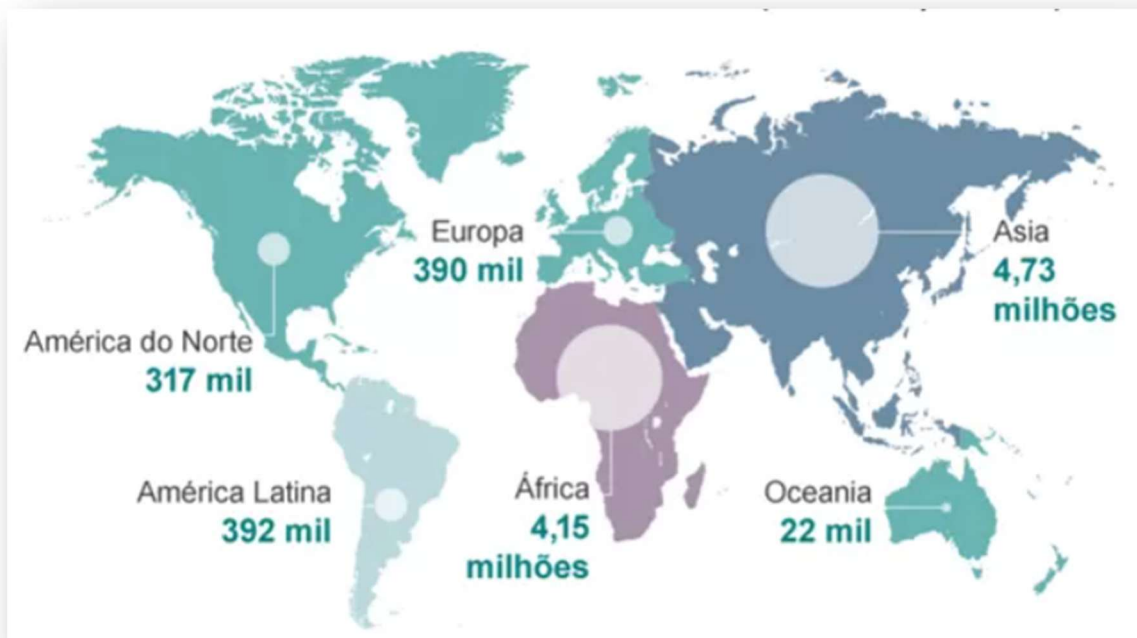


Figura 1.1- Número de mortes estimadas em 2050 devido à resistência a antimicrobianos, adaptado de (1)

Os agentes antimicrobianos são fundamentais para combater doenças nos seres humanos, plantas e animais, mas estão a tornar-se ineficazes. O uso impróprio e excessivo de antibióticos está a acelerar o desenvolvimento e a propagação da resistência antimicrobiana (2).

A utilização excessiva de antibióticos é facilitada muitas vezes por práticas de prescrição incorretas, tais como a prescrição de antibióticos de largo espectro, a prescrição de

antibióticos para o tratamento de infeções virais e a prescrição de antibióticos para o uso em animais com o intuito de acelerar o seu crescimento. Pois estes devem ser consumidos apenas quando necessários, na dose correta e sendo o mesmo adequado ao microrganismo a tratar (3). Por outro lado, verifica-se que em muitos hospitais da UE (União Europeia) não são realizados os testes de suscetibilidade antimicrobiana adequados antes do início da antibioterapia, o que resulta num aumento da utilização de antibióticos de largo espectro (3). Outro fator que também dificulta o combate da RAM, deve-se a não serem descobertos novos tipos de antibióticos há mais de 30 anos, e os que ainda são eficazes estão a deixar de ser comercializados (3). Assume também um papel importante no combate a este problema, a prevenção e o controlo da transmissão cruzada de microrganismos com resistências aos antimicrobianos ao nível dos cuidados de saúde, através de medidas tais como a higienização das mãos e o isolamento de doentes (3).

Aspetos como a globalização, movimentos migratórios e a velocidade e o volume de viagens intercontinentais, criam cada vez mais novas oportunidades para que os microrganismos resistentes aos antimicrobianos se disseminem a uma escala global (1).

Na Europa, devido ao envelhecimento da população, um número crescente de doentes são internados em unidades de cuidados intensivos, com um risco aumentado de adquirirem infeções por microrganismos multirresistentes, o que pode levar a que, brevemente, não exista um tratamento eficaz disponível (1). Tal situação provoca um número elevado de mortes por ano, assim como o aumento dos custos de saúde associados.

A abordagem “One Health”, ou “Uma Só Saúde”, é definida como um esforço conjunto de várias áreas do conhecimento que se unem para desenvolver e oferecer soluções para questões relevantes e ameaças para a saúde humana, animal e ambiental (4). A resistência antimicrobiana está ligada a cada um desses três componentes devido ao uso desadequado e excessivo de antimicrobianos em vários setores (agricultura, pecuária e medicina humana). Sob a pressão da seleção positiva antimicrobiana, as bactérias adquirem genes de resistência e elementos genéticos móveis que podem transmitir e disseminar-se para outras bactérias do mesmo género ou de géneros diferentes (4).

Quando as bactérias adquirem resistência aos antimicrobianos, elas também adquirem uma maior capacidade de proliferação em animais, humanos e no mundo natural. A má gestão de antimicrobianos, o controle inadequado de infeções, detritos agrícolas, contaminantes no ambiente e a migração de pessoas e animais infetados com bactérias

resistentes facilitam a disseminação da resistência. A RAM é um problema global crítico que afeta a saúde humana, ambiental e animal, pelo que sendo um problema complexo, é necessário olhá-lo de diferentes disciplinas (4).

Face a esta crescente problemática, várias organizações internacionais (Organização Mundial de Saúde Animal, OMS e Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura) uniram esforços para desenvolver um Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana (4).

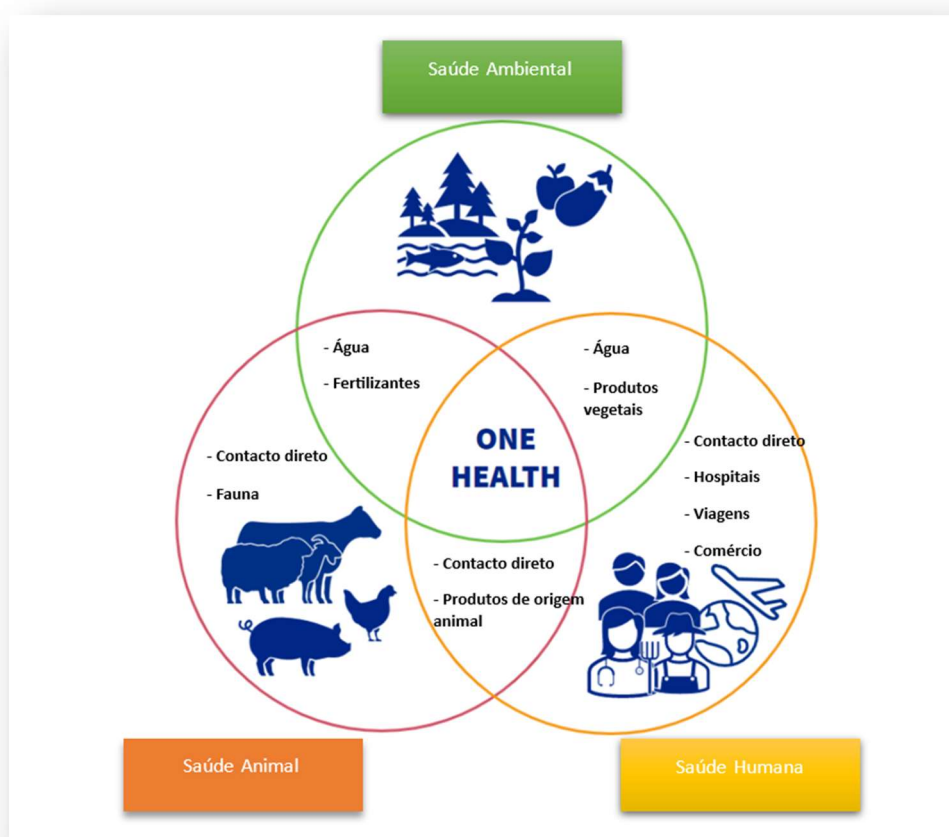


Figura 1.2 – Conceito “Uma Só Saúde” e a abordagem à resistência antimicrobiana, adaptado de (5)

O impacto na saúde da RAM na população Europeia é bastante superior ao provocado pelo número de casos de infeções por agentes de grande relevância clínica, tais como Influenza, Tuberculose ou HIV (figura 1.3). Cerca de 40% dos casos de RAM são devidos a infeções por bactérias resistentes a antibióticos de última linha, como carbapenemes e colistina. Este facto é bastante preocupante, pois estes antimicrobianos apresentam-se como a última opção de tratamento existente, tornando-

se extremamente difícil ou mesmo impossível tratar doentes com infeções bacterianas (6).

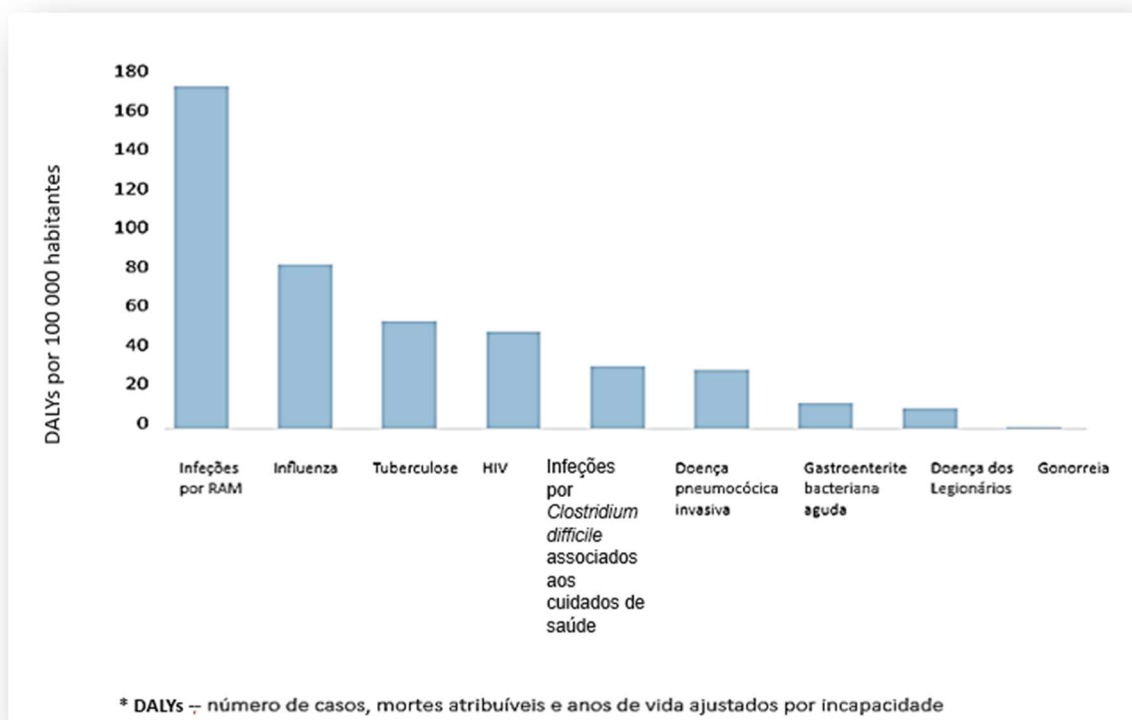


Figura 1.3 – Impacto da RAM em 2015 na Europa comparado com outras doenças notificadas, adaptado de (6)

Na Europa, entre 2007 e 2015, o número de mortes atribuídas a infeções por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemes (KPC) aumentou seis vezes mais, sendo esta uma tendência preocupante pois esta bactéria pode disseminar-se facilmente em ambientes hospitalares, causando surtos difíceis de controlar, caso não sejam cumpridas medidas adequadas de prevenção e controlo de infeção hospitalar. Por outro lado, o número de mortes devido a infeções por *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª geração, aumentou 4 vezes mais (6).

Por outro lado, a RAM possui um impacto negativo no orçamento dos sistemas de saúde europeus. Caso não sejam colocadas medidas eficazes em ação e as taxas de infeções hospitalares por bactérias resistentes aos antibióticos continuem a subir, estima-se que sejam gastos mais do que 1,1 biliões de euros na Europa, anualmente, devido a este flagelo (figura 1.4) (6).

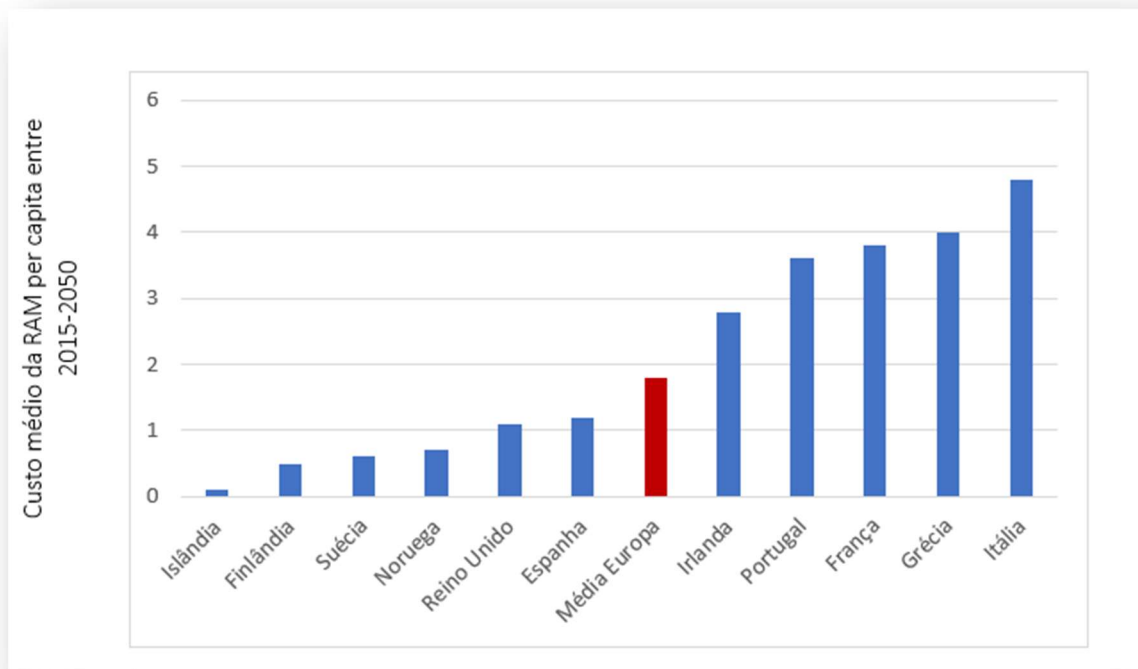


Figura 1.4 – Custo médio da RAM per capita entre 2015-2050 nos sistemas de saúde europeus, adaptado de (6)

Atualmente, as medidas já implementadas para combater a resistência a antibióticos, tais como a criação de normas para a higienização das mãos e para a prescrição de antibióticos, assim como o reforço da Rede de Vigilância à RAM e a monitorização do uso e gestão de luvas nas unidades de saúde, continuam a ser insuficientes, apesar da maior sensibilização para a RAM como uma ameaça para a saúde pública. Embora o número de países envolvidos na luta contra esta situação preocupante tenha atingido números elevados, continua a verificar-se a falta de sustentabilidade e robustez na implementação de programas de prevenção e controlo das infeções, assim como na vigilância epidemiológica ativa da RAM (2).

2. Contextualização teórica

2.1 - Caracterização do consumo global de antibióticos

Desde a sua descoberta que os antibióticos têm desempenhado um papel importante no tratamento das infeções bacterianas e diminuído a morbilidade e mortalidade a nível mundial. Um estudo recentemente realizado em hospitais europeus, confirmou que o consumo de antimicrobianos apresenta uma associação positiva com a RAM (6). Contrariamente, medidas como a revisão e a alteração da prescrição de antibióticos e o aumento de recursos dedicados à prevenção e controlo das infeções hospitalares, revelaram ter uma associação negativa com a RAM (6).

Desta forma, a vigilância do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar é crucial de forma a desenvolver e avaliar estratégias de prevenção e de controlo da resistência aos antibióticos (7).

No relatório GLASS de 2022, a OMS destacou a Alemanha, Dinamarca, Suécia, Reino Unido e Bélgica como países de baixo consumo de antibióticos e com baixa resistência antimicrobiana. Contrariamente, Chipre, Irão, Egito, Jordânia e Uganda destacaram-se como países de alto consumo de antibióticos e de alta resistência antimicrobiana (8).

De acordo com o relatório ESAC-Net de 2022, embora as reduções de consumo de antibióticos durante 2020 e 2021 tenham sido promissoras, os dados de 2022 mostram que houve um aumento significativo no seu consumo, uma vez que quase metade (46%) dos Estados-Membros UE registaram um aumento entre 2019 e 2022 (9). De igual forma, o facto de metade dos Estados-Membros com valores acima da taxa de consumo média (19,9 DDD por 1000 habitantes por dia) da UE em 2019 tais como Bulgária (20,7), Chipre (30,1), Irlanda (22,8), Itália (21,7), Malta (20,7) e Roménia (25,8) terem tido taxas ainda mais elevadas em 2022, revelou ser preocupante (9). Por outro lado, três Estados-Membros da UE Finlândia (12,5), Países Baixos (9,1) e Suécia (11,2) já tinham atingido o nível de consumo de antibióticos recomendado para 2030 em 2022 (9).

Estes dados vieram confirmar a existência de assimetrias significativas no consumo de antibióticos entre os países do norte e sul da Europa, os quais já vêm sendo demonstrados ao longo dos anos por diversos estudos, com um menor consumo de

antibióticos nos países do norte da Europa, ao contrário dos países do sul, tal como demonstrado na figura 2.1.

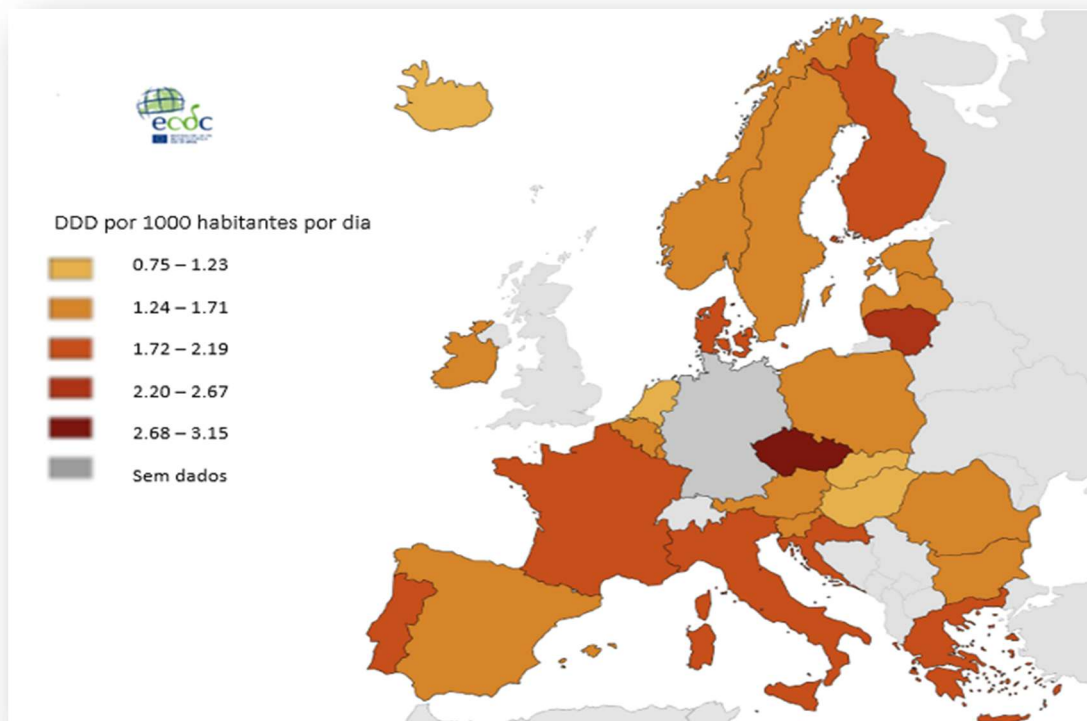


Figura 2. 1 - Consumo de antibióticos a nível hospitalar na Europa em 2022 em DDD (doses diárias definidas), adaptado de (9)

Relativamente a Portugal, de acordo com os dados do ECDC (Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças) para 2022, foi possível verificar que este apresentou um consumo total de antibióticos de 18,8 DDD, ficando abaixo da média europeia com um consumo de 19,4 DDD (9). Quanto ao consumo de antibióticos ao nível hospitalar em 2022 o consumo médio na Europa foi de 1,60 DDD, sendo o mesmo superior no nosso país com um valor de 1,72 DDD, figura 2.1 (9). No entanto, através dos dados obtidos pela Direção Geral de Saúde (DGS), após o decréscimo observado em 2020, também se verificou um aumento no consumo total de antibióticos nos últimos anos entre 2021 e 2023, à semelhança dos restantes países da Europa, tal como demonstra a figura 2.2 (10)



Figura 2. 2 - Dados da DGS sobre o consumo total de antibióticos em Portugal entre 2015 a 2023 (10)

No que se refere ao consumo de antibióticos em Portugal e a sua distribuição por Região de Saúde verifica-se que as regiões do Alentejo e Algarve são as que apresentam um menor valor, contrariamente às regiões do Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo, de acordo com dados da DGS para 2023, apresentados na figura 2.3 (10).

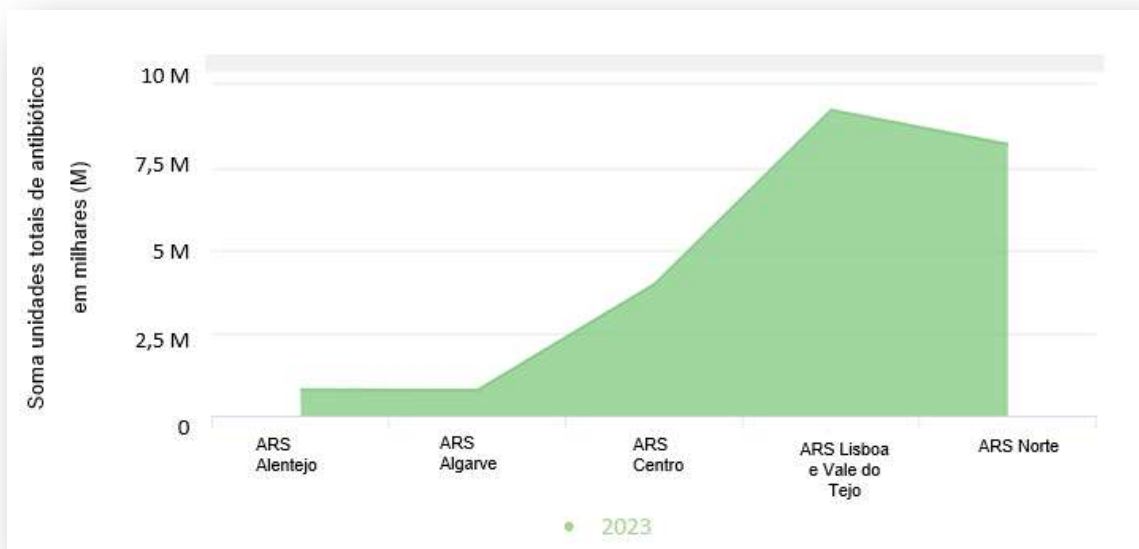


Figura 2. 3 - Consumo de antibióticos em Portugal no ano 2023 por Regiões de Saúde, adaptado de (10)

Na ULSBA (Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo) entre 2019 e 2022 verificou-se um aumento na percentagem do consumo global de antibióticos, ficando esta apenas abaixo da média de Portugal em 2019 e entre 2020 a 2022 ligeiramente acima da média. Quanto ao consumo de carbapenemes e cefalosporinas na ULSBA, observou-se também uma tendência crescente nas percentagens entre 2019 a 2022, no entanto com valores sempre abaixo da média dos hospitais portugueses. No caso do consumo de fluoroquinolonas, a ULSBA apresentou um aumento nas percentagens de consumo de 2019 para 2022, enquanto a média em Portugal teve um decréscimo no mesmo período (10).

Tabela 2. 1 – Dados sobre o consumo de antibióticos na ULSBA e a média em Portugal, adaptado de (10)

		2019	2020	2021	2022
Consumo global antibióticos	ULSBA	2,9%	3,0%	4,5%	4,5%
	Média Portugal	4,0%	3,8%	3,8%	3,9%
Consumo Carbapenemes	ULSBA	0,2%	1,1%	1,7%	1,3%
	Média Portugal	5,3%	5,5%	5,7%	5,4%
Consumo Cefalosporinas	ULSBA	14,6%	15,2%	16,1%	18,4%
	Média Portugal	22,4%	23,3%	24,3%	24,2%
Consumo Fluoroquinolonas	ULSBA	5,7%	10,8%	5,0%	10,1%
	Média Portugal	7,4%	6,3%	5,2%	5,1%

2.2 - Mecanismos de resistência a antibióticos

O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é um fenómeno natural que resulta da pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos, mas que tem sofrido um crescimento muito acelerado devido à utilização inadequada destes fármacos, existindo uma forte correlação entre um maior consumo de antibióticos e níveis mais elevados de resistência antimicrobiana (11).

2.2.1- Mecanismos de resistência bacteriana inatos ou adquiridos

As bactérias podem expressar resistência intrínseca (inata), ou seja, mecanismos de resistência naturais de um gênero ou espécie bacteriana, a qual surge sem que ocorra uma exposição prévia ao antibiótico. Esta deve-se a três possíveis razões:

- . à ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico,
- . à existência de enzimas que apresentem a capacidade de inativar o antibiótico,
- . à presença de particularidades inerentes à morfologia bacteriana (11)

Por outro lado, a resistência pode ser adquirida, através da transmissão de material genético, ou seja, através da aquisição de genes de resistência presentes noutros microrganismos ou originada a partir de mutações nos próprios genes (11). Esta pode ocorrer devido a quatro grandes mecanismos de resistência aos antibióticos, ilustrados na figura 2.4:

- . através da produção de enzimas que vão inativar os antibióticos,
- . através da modificação ou substituição do local onde estes antibióticos se vão ligar,
- . através de rearranjes estruturais ao nível da parede bacteriana, os quais diminuem a permeabilidade desta aos antimicrobianos,
- . através da utilização de canais de saída dos produtos nocivos do metabolismo das bactérias para excretar o antibiótico para o exterior, reduzindo assim a concentração do antibiótico no seu interior (11).

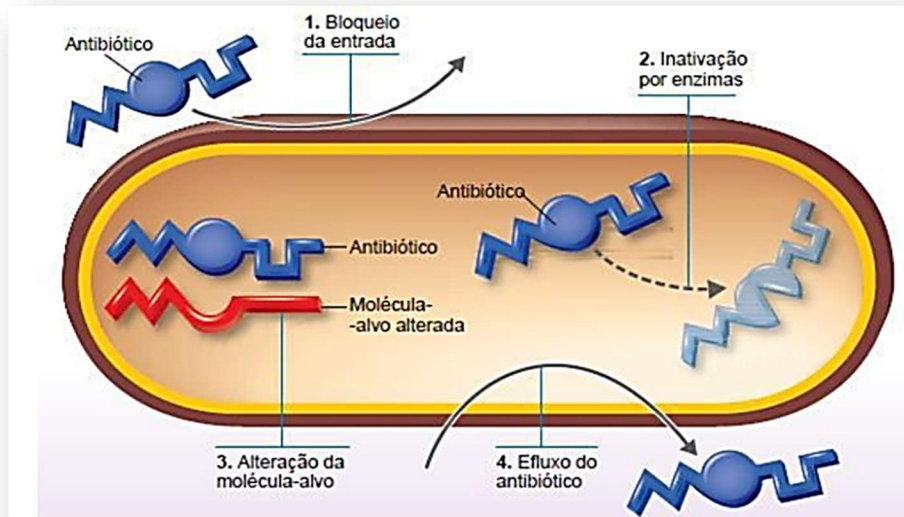


Figura 2. 4 - Mecanismos de resistência a antibióticos (11)

2.2.2 - Resistência aos antibióticos em bactérias Gram positivas

A resistência aos antimicrobianos em bactérias Gram positivas, tem-se apresentado como um problema de peso crescente nos últimos anos. As espécies *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* apresentam-se cada vez mais resistentes aos antibióticos de primeira linha (12).

Os *Streptococcus pneumoniae* caracterizam-se pela grande maioria das suas estirpes apresentarem o fenótipo MLSB, um fenótipo de resistência mediado pela presença de uma metilase ribossomal, que confere resistência à eritromicina. Por outro lado, a resistência à penicilina destas bactérias é mediada pela presença de proteínas de ligação à penicilina alteradas (PBPs) (12).

Ao contrário dos *Streptococcus*, a primeira forma de resistência à penicilina encontrada nos *Staphylococcus aureus* não se devia à alteração das PBPs, mas sim à presença de beta-lactamases codificadas em plasmídeos. Nos últimos anos, tornou-se preocupante o desenvolvimento, por parte destas bactérias, de um mecanismo de resistência eficaz contra a grande maioria dos beta-lactâmicos, surgindo assim os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (12). Estes caracterizam-se pela presença de um elemento genético móvel, designado por cassete cromossômica estafilocócica

(SCCmec), que transporta o gene *mecA*. Este gene codifica uma penicillin binding protein alternativa (PBP2a) que possui baixa afinidade para os antibióticos beta-lactâmicos (12).

A grande capacidade que os *Enterococcus* possuem para efetuar trocas genéticas, facilita a propagação de elementos genéticos móveis que codificam fatores que levam à resistência adquirida aos antimicrobianos destas espécies (12). Deste grupo, os que provocam maioritariamente infeções no Homem e que apresentam maior preocupação ao nível das resistências são o *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (12). A resistência às aminopenicilinas nesta espécie é devida ao aumento da produção de uma PBP (PBP5), que apresenta baixa afinidade para os beta-lactâmicos. Por outro lado, a resistência aos aminoglicosídeos, por parte destas espécies, é mediada pela presença de enzimas que modificam estes antibióticos, que são codificadas por transposões, os quais se localizam em cromossomas ou em plasmídeos (12).

2.2.3 - Resistência aos antibióticos em bactérias Gram negativas

Os bacilos Gram-negativos são um grupo de microrganismos que apresentam uma grande capacidade em receber/incorporar genes de resistência e também de os transmitir, dentro da própria espécie ou a espécies diferentes. De entre as bactérias Gram-negativas, aquelas que possuem maior patogenicidade e apresentam valores elevados de resistência são as *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* (13).

Nas *Enterobacterales*, um dos mecanismos de resistência mais importante, é o desenvolvimento de estirpes produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs). Estas são um grupo de enzimas bacterianas que resultam de uma ou mais mutações em genes, as quais lhes confere atividade sobre todos os β - lactâmicos com exceção dos carbapenemes. Este tipo de mecanismo é mais prevalente em estirpes de *E. coli* e de *Klebsiella pneumoniae* (13).

Posteriormente surgiu uma nova família de beta-lactamases designadas como enzimas «cefotaximases Munich» (CTX-M), as quais rapidamente se dispersaram a nível mundial (14). Por outro lado, a existência de *Enterobacterales* multirresistentes, resultou na necessidade de aumentar a utilização de carbapenemes para o tratamento de

infecções provocadas por estas. Tal levou também ao desenvolvimento de mecanismos de resistência a estes antimicrobianos, os quais são mediados pela transferência de enzimas carbapenemases, que destroem os carbapenemes através de plasmídeos (14).

Dentro das bactérias Gram-negativas existem outras espécies também associadas a problemas de resistência aos antibióticos, tais como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*, em especial a espécie *Acinetobacter baumannii*. A espécie *Pseudomonas aeruginosa* caracteriza-se por possuir resistência à maioria dos agentes beta-lactâmicos e às fluoroquinolonas, o que resultou também no aumento do uso de carbapenemes, levando assim a que estas desenvolvessem igualmente mecanismos de resistência mediados pelas carbapenemases (14). No que respeita às bactérias do género *Acinetobacter*, estas produzem uma grande variedade de β -lactamases e possuem um largo espectro de mecanismos intrínsecos de resistência, fazendo com que algumas estirpes sejam resistentes a todos os antibióticos conhecidos, com exceção à colistina (14).

2.3 - Sistemas de vigilância de resistência a antibióticos na Europa e Portugal

Uma das principais ações que contribui para a contenção da resistência antimicrobiana é a vigilância. Esta é uma ferramenta essencial para avaliar a propagação da RAM, informar e monitorizar o impacto das estratégias locais, nacionais e globais de prevenção e controlo de infeções (8).

2.3.1 – Europa

O primeiro país europeu a implementar um sistema de vigilância de resistência aos antibióticos foi a Dinamarca, em 1960, para o *S. aureus*. Posteriormente, a generalidade dos outros países europeus desenvolveram os seus sistemas de vigilância nos anos 80 e 90 (15).

Na Finlândia foi fundado o Grupo Finlandês de Estudo da Resistência aos Antibióticos (FINRES), em 1991, o qual realizava a recolha de dados sobre a resistência. Em 1997,

foi criado um programa nacional de vigilância da resistência para as infecções nosocomiais denominado SIRO (15).

Em França a vigilância das infecções nosocomiais, assim como a monitorização da resistência a antibióticos, tem sido efetuada desde 1992, a um nível inter-regional, através de cinco centros coordenadores. Encontra-se também em desenvolvimento um projeto para a constituição de uma rede nacional de Investigação e de Vigilância das Infecções Nosocomiais que reúne estes centros coordenadores, em cooperação com o Instituto de Vigilância Sanitária (15).

Na Alemanha, a vigilância da resistência aos antibióticos realiza-se a nível nacional desde 1975, através de estudos e relatórios regulares, elaborados pela Sociedade Paul Ehrlich. Em janeiro de 2001, foi iniciado um programa de vigilância contínua ao nível local e nacional de infecções nosocomiais e das principais bactérias resistentes aos antibióticos, baseada na nova lei das doenças transmissíveis (16). Os dados são recolhidos e publicados, numa colaboração entre o Laboratório Nacional de referência para a higiene hospitalar e o Robert Koch Institute.

No caso da Noruega, este país possui um programa de vigilância à resistência aos antibióticos desde 1995, o qual é realizado a nível nacional pelo Instituto Nacional de Saúde Pública. No ano 2000 foi iniciado um plano de ação para a prevenção da resistência aos antibióticos em hospitais e na comunidade (15).

Outros países, tais como a Itália, Portugal e Espanha, possuem estruturas de prevenção e controlo de infeções a nível hospitalar, os quais são responsáveis por esta vigilância a nível local (15).

Em Itália, só em 1999 foi estabelecido um sistema nacional para a vigilância da resistência aos antibióticos. Esta é coordenada desde 2001 pelo Instituto Superior de Saúde, através de uma rede de laboratórios hospitalares de microbiologia clínica que enviam anualmente dados de suscetibilidade aos antibióticos (obtidos em rotinas laboratoriais) para alguns patógenos relevantes do ponto de vista clínico e epidemiológico. A participação na vigilância é voluntária, mas as regiões são responsáveis pelo recrutamento de laboratórios com o objetivo de aumentar a sua representatividade regional (17).

Em Espanha, foram acordados protocolos para a vigilância à resistência aos antimicrobianos, em 1996, com as comunidades autónomas e aprovados pelo Conselho Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e do Consumidor. Atualmente, a vigilância da resistência bacteriana ainda não é realizada através de um

sistema global unificado, mas através da notificação pelas comunidades autónomas, ou através da participação em redes europeias. A Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica (RENAVE) coordena a vigilância integrando a notificação e a pesquisa epidemiológica de casos de doenças transmissíveis, surtos ou microrganismos, tendo a colaboração nesta tarefa do Instituto de Saúde Carlos III e do Centro Nacional de Microbiologia (18).

2.3.2 – EARSS e GLASS

O Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (EARSS) foi criado em 1998, com a finalidade de recolher dados comparáveis e fiáveis sobre o consumo de antibióticos na Europa (19). O EARSS foi inicialmente financiado pela Direcção-Geral da Saúde e do Consumidor da Comissão Europeia e pelo Ministério da Saúde, Bem-Estar e Desporto holandês. Em 2010, a administração e coordenação do EARSS foram transferidas para o ECDC, sendo que a rede foi renomeada para Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (EARS-Net) (19). O EARS-Net tem por base dados clínicos de suscetibilidade aos antibióticos provenientes de laboratórios locais e clínicos e comunicados ao ECDC. Os dados resultam de iniciativas nacionais de vigilância da RAM e/ou de redes laboratoriais, sendo que apenas estão incluídos dados de isolados invasivos, ou seja, provenientes de amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (19). Em 2022 os países da União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE) que comunicaram dados à EARS-Net foram um total de 30 (19).

A 22 de outubro de 2015, a OMS lançou o Sistema Global de Vigilância da Resistência e Utilização de Antimicrobianos (GLASS), o primeiro esforço de colaboração global com o intuito de padronizar a vigilância da RAM. O GLASS foi desenvolvido para incorporar dados de vigilância da RAM em humanos, tais como a monitorização da resistência e a utilização de antibióticos, assim como também a RAM na cadeia alimentar e no ambiente, indo assim de encontro à abordagem One Health (20). No ano de 2021 existiam 109 países inscritos neste projeto, o qual funciona em colaboração com redes regionais de RAM tais como, a CAESAR (Vigilância da Resistência Antimicrobiana da Ásia Central e Europeia), a EARS-Net, a ReLAVRA (Rede Latino-Americana de Vigilância da Resistência Antimicrobiana) e o WPRACSS (Sistema Regional de Vigilância do Consumo de Antimicrobianos do Pacífico Ocidental) (20). Na figura 2.5 encontra-se representado o número de países, territórios e áreas inscritos no GLASS e

que apresentam relatórios sobre os resultados de identificação bacteriana desde o ano 2016 a 2021, onde se observa um crescimento ao longo dos anos dos participantes.

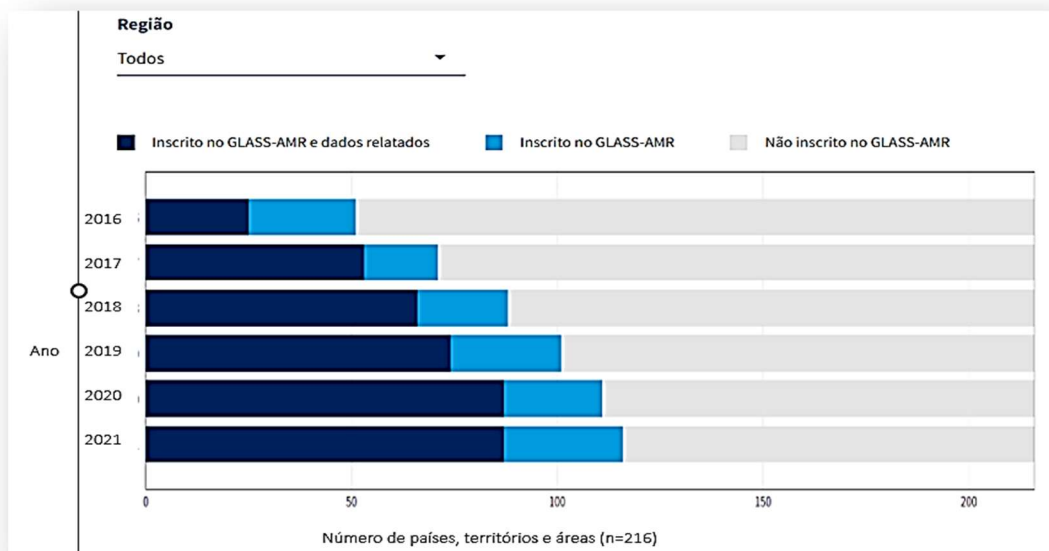


Figura 2.5 - Países, territórios e áreas inscritos no GLASS-AMR e que relatam resultados de identificação bacteriana por ano (8)

A OMS em 2017 desenvolveu também a Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL). Esta lista possui um papel importante para orientar a vigilância, prevenção e controle da RAM, no desenvolvimento de diretrizes sobre prevenção e controle de infecções, assim como na orientação da pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Este documento agrupa os patógenos em três níveis consoante a sua prioridade em crítico, alto e médio. A BPPL de 2024 abrange 15 famílias de agentes patogênicos bacterianos resistentes a antibióticos, que mais ameaçam a saúde humana (figura 2.6) (21).

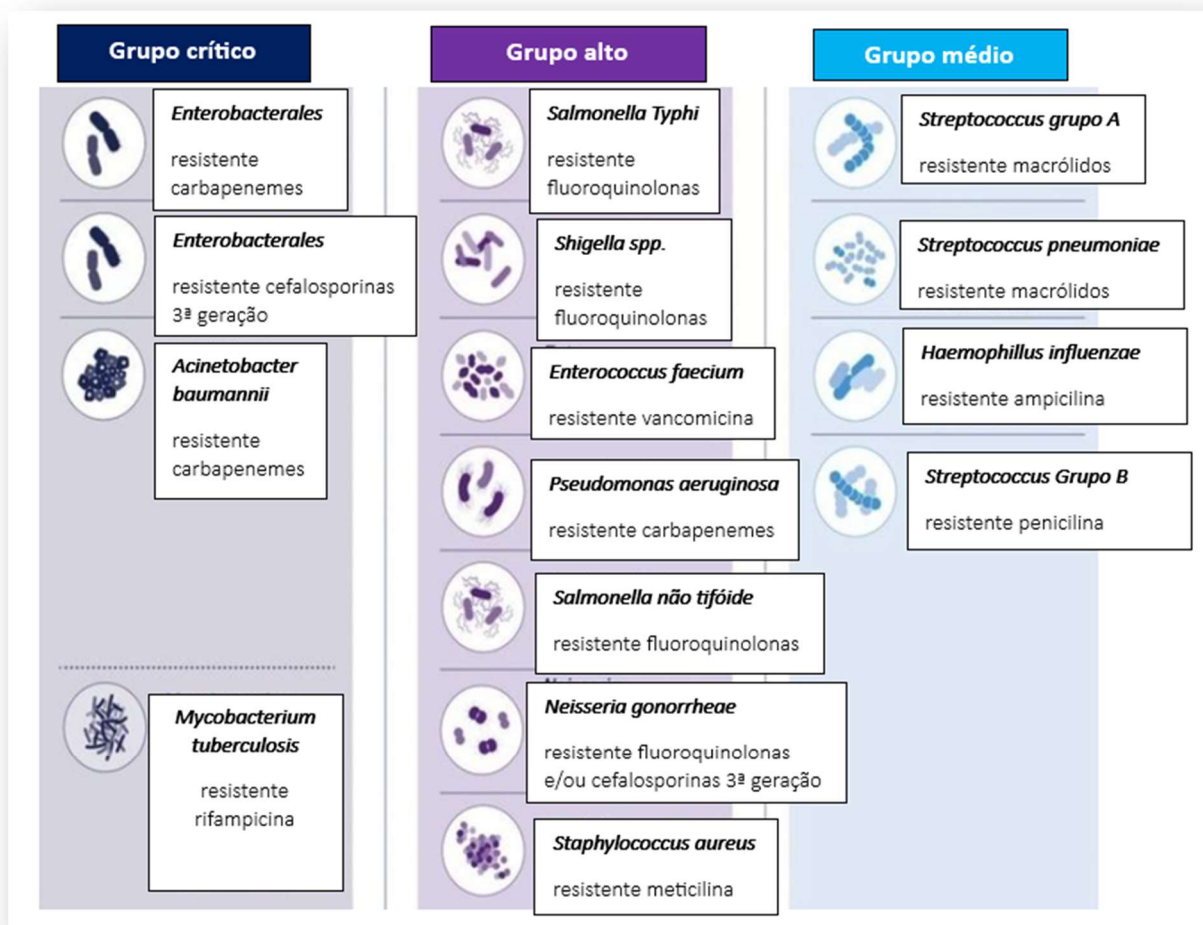


Figura 2. 6 – Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL) 2024 da OMS, adaptado de (21)

2.3.3 – Portugal

Em Portugal, a vigilância da resistência aos antibióticos é organizada pela Unidade de Resistência aos Antibióticos desde 1989, sendo a entidade responsável pelo controlo da resistência aos antibióticos o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Essa atividade encontra-se a cargo do Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos (LNR-RA), do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA. Em 2013, iniciou-se um protocolo entre a DGS e o INSA que promoveu o alargamento da Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos de 22 laboratórios de microbiologia públicos e hospitalares para cerca de 120, passando a incluir laboratórios privados e não hospitalares. O nosso país colabora com o programa EARS-Net desde 1999 (22).

A vigilância epidemiológica das resistências aos antibióticos em Portugal é regulamentada pela norma da Direção Geral de Saúde (DGS) 004/2013 de 21 de fevereiro, a qual apresenta como objetivo prevenir a emergência e a transmissão cruzada de microrganismos com resistência aos antimicrobianos, a fim de alcançar uma diminuição da morbidade e mortalidade, uma melhoria da saúde e da qualidade de vida, uma melhor efetividade do Serviço Nacional de Saúde e permitindo uma diminuição da despesa no setor da saúde (23).

Através do Despacho n° 2902/2013 de 22 de fevereiro, foi também criado o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), sendo este considerado um programa de saúde prioritário. Este apresenta como missão a prevenção e controlo de infeções associadas aos cuidados de saúde, a promoção do uso sensato de antibióticos e a redução da emergência de resistência aos antimicrobianos e da transmissão de microrganismos resistentes, através de intervenções de melhoria de qualidade, educativas e comportamentais. (24)

2.4 - Caracterização dos microrganismos “problema” e dos seus perfis de resistência

A norma da DGS 004/2013 de 21 de fevereiro (23), refere que devem ser considerados microrganismos “problema”, identificados em amostras de origem invasiva (sangue e líquido cefalorraquidiano):

- . *Pseudomonas aeruginosa*
- . *Acinetobacter spp.*
- . *Enterobacterales* (dos quais *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*)
- . *Staphylococcus aureus*
- . *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*
- . *Streptococcus pneumoniae*

A notificação à DGS e ao INSA dos microrganismos “problema”, é obrigatória, devendo esta ser realizada por todos os laboratórios de patologia clínica/microbiologia do sistema de saúde, independentemente da sua suscetibilidade aos antibióticos. A notificação dos microrganismos “problema” deve ocorrer com uma periodicidade de 3 meses. Os

resultados devem ser reportados de acordo com a nomenclatura do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) como suscetível (S), suscetível com elevada exposição (I) ou resistente (R) (23).

Ao nível Europeu, mais de metade (53,2%) dos isolados de *E. coli* comunicados à EARS-Net para 2022 foram resistentes a pelo menos um dos grupos de antimicrobianos sob vigilância (aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenemes) (25). A maior percentagem de resistência média ponderada pela população europeia foi notificada para aminopenicilinas (53,4%), seguida por fluoroquinolonas (22,0%), cefalosporinas de terceira geração (14,3%) e aminoglicosídeos (9,7%). A resistência aos carbapenemes permaneceu rara (0,2%) (25).

Relativamente aos isolados de *K. pneumoniae* notificados, mais de um terço (39,2%) foram resistentes a pelo menos um dos grupos antimicrobianos sob vigilância (fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenemes). A maior percentagem de resistência média ponderada pela população europeia foi notificada para cefalosporinas de terceira geração (32,7%), seguida de fluoroquinolonas (32,0%), aminoglicosídeos (22,5%) e carbapenemes (10,9%). Nove países relataram valores de resistência aos carbapenemes acima de 10,0%, sendo que estes se encontravam dentro do grupo que apresentou as maiores percentagens de RAM para os outros grupos de antibióticos (25).

Dos isolados de *P. aeruginosa* notificados, 32,4% apresentaram resistências a pelo menos um dos grupos de antimicrobianos sob vigilância (piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, ceftazidima, aminoglicosídeos e carbapenemes). A maior percentagem de resistência média ponderada pela população da Europa foi notificada para piperacilina-tazobactam (19,3%), seguida por fluoroquinolonas (18,6%) e carbapenemes (18,6%), ceftazidima (16,2%) e aminoglicosídeos (8,9%) (25).

Mais de dois terços (67,8%) dos isolados de *Acinetobacter spp.*, notificados foram resistentes a pelo menos um dos grupos de antimicrobianos sob vigilância (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes). A percentagem média de RAM ponderada mais elevada em 2022 foi notificada para fluoroquinolonas (38,8%), seguida de carbapenemes (36,3%) e aminoglicosídeos (34,1%) (25).

Para os isolados de *S. aureus* notificados, pouco menos de um quinto (17,9%) foram resistentes a pelo menos um dos grupos antimicrobianos sob vigilância (metecilina/MRSA, fluoroquinolonas e rifampicina) (25).

Mais de um quinto (20,9%) dos isolados de *S. pneumoniae* notificados apresentaram resistências a pelo menos um dos grupos de antimicrobianos sob vigilância (penicilinas, cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e macrólidos). A percentagem média ponderada pela população europeia foi de 16,3% para a penicilina e de 17,9% para a resistência aos macrólidos (25).

Para os isolados de *E. faecalis* observou-se que a percentagem média ponderada pela população europeia, de resistência à gentamicina de alto nível foi de 25,3% (25).

Mais de nove décimos (92,5%) dos isolados de *E. faecium* notificados foram resistentes a pelo menos um dos grupos antimicrobianos sob vigilância (aminopenicilinas, gentamicina (resistência de alto nível) e vancomicina) (25).

Foram observadas, para todos os isolados anteriores, grandes variações entre países para todos os grupos de antimicrobianos sob vigilância, mas verificando-se geralmente percentagens mais elevadas de RAM relatadas no sul e leste da Europa do que no norte da Europa (25).

2.5 – Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 - “Uma Só Saúde”

A RAM é uma questão que abrange a saúde humana, a saúde animal e saúde ambiental, sendo uma ameaça transfronteiriça para a saúde que não pode ser enfrentada por um setor de forma independente ou por países individualmente (1). O combate à RAM requer um elevado nível de colaboração entre setores e entre países, incluindo a nível mundial, sendo por isso necessária uma abordagem através do conceito One Health (1).

O Conselho da União Europeia, a 17 de junho de 2016, apelou aos Estados-Membros a disporem, antes de meados de 2017, de um Plano de Ação Nacional contra a RAM, baseado na abordagem «Uma Só Saúde» e em consonância com os objetivos do Plano de Ação Global da OMS sobre a RAM (1). As conclusões do Conselho, de 14 de junho de 2019, vieram reforçar a necessidade da implementação de mais medidas, de forma

a tornar a EU numa região de boas práticas no combate à resistência aos antimicrobianos (1).

Desta forma, em setembro de 2019 em Portugal é elaborado o Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 - “Uma Só Saúde”, envolvendo a DGS, através do PPCIRA, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e a Agência Portuguesa do Ambiente (APA) (1). Este apresentou como objetivos globais a atingir:

- 1- Prosseguir a implementação do conceito “Uma Só Saúde”
- 2- Melhorar o conhecimento sobre a resistência aos antimicrobianos
- 3- Fortalecer a base do conhecimento e evidência através da vigilância epidemiológica, monitorização ambiental e investigação
- 4- Reduzir a incidência de infeção
- 5- Otimizar o uso de antimicrobianos
- 6- Manter o compromisso e aumentar o investimento em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções relevantes

Da elaboração deste plano foram definidas várias metas a alcançar até 2023 das quais se destacam:

- A resistência à metilina em *Staphylococcus aureus* (MRSA) em estirpes invasivas atingir os 35%
- A resistência a carbapenemes em *Klebsiella pneumoniae* ser inferior a 15% (1).

3. Objetivos

3.1 - Questão de Investigação

Terá havido aumento da prevalência de microrganismos “problema” e resistência a antibióticos em ambiente de cuidados de saúde na ULSBA entre 2019 e 2023?

3.2 – Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi identificar a prevalência de microrganismos “problema” e resistência a antibióticos associada em ambiente de cuidados de saúde na ULSBA entre 2019 a 2023.

3.3 – Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de microrganismos “problema” e o seu perfil de resistências, nos serviços de internamento da ULSBA, entre os anos 2019 a 2023
- Verificar quais os serviços de internamento da ULSBA onde se observa uma maior prevalência de microrganismos “problema”, no período em estudo
- Verificar se a percentagem de microrganismos “problema” encontrados na ULSBA, assim como o seu perfil de resistências, apresenta valores semelhantes aos encontrados em média em Portugal, no período em estudo
- Perceber qual a posição da ULSBA relativamente a outros países Europeus, em termos de prevalência de microrganismos “problema” e o seu perfil de resistências, no período em estudo

4 . Metodologia

4.1– Tipo de estudo

Este trabalho consiste num estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, no qual será efetuada a caracterização dos microrganismos “problema” identificados na ULSBA e dos seus perfis de resistência, entre 2019 a 2023.

4.2– Local de estudo

A ULSBA apresenta uma área de influência que corresponde a 13 concelhos do Baixo Alentejo, exceto Odemira. Esta compreende uma área geográfica de 8542,7 km² e possui 117,868 habitantes. Atualmente a ULSBA dispõe de 215 camas (10 camas de Cuidados Intensivos, 106 camas de internamento em Especialidades Médicas e 96 camas de internamento em Especialidades Cirúrgicas). Esta é constituída por vários serviços de internamento (Ortopedia, Cirurgia, Medicina I e Medicina II, Cardiologia, Obstetrícia, Pediatria, Cuidados Intensivos e Ginecologia/Urologia) e também por um serviço de urgência, o qual se divide em Urgência Geral e Urgência Pediátrica.

Na tabela 4.1 apresenta-se para o período em estudo (2019 a 2023), o número de internamentos na ULSBA.

Tabela 4. 1 – Número de internamentos na ULSBA entre 2019 a 2023

	2019	2020	2021	2022	2023
Internamento – N° de doentes saídos (com berçário)	8914	7549	8175	7995	8383

4.3– Amostra

A amostra foi constituída por um total de 755 amostras, nas quais foram identificados microrganismos “problema” na ULSBA, entre 2019 a 2023, distribuída entre o sexo feminino e masculino e com um intervalo de idades entre os 10 e os 100 anos.

Como critérios de inclusão foram definidos:

- Apenas as amostras com identificações de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* e *E. faecium*
- Apenas as amostras de produtos invasivos (hemoculturas e LCR)
- Apenas doentes dos serviços de internamento

Como critérios de exclusão foram definidos:

- Todas as amostras com identificações de outros microrganismos que não os do ponto anterior
- Todas as amostras que não as do ponto anterior
- Doentes do serviço de urgência e ambulatório

4.4– Colheita de dados

Foram recolhidos os dados durante o período compreendido entre 2019 a 2023, relativamente aos isolados dos microrganismos “problema” e dos seus perfis de resistência aos antibióticos identificados na ULSBA. Estes foram obtidos com base nos registos compilados pela seção de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica e pela ULPPCIRA, relativamente aos formulários de notificação dos microrganismos “problema” enviados ao INSA.

Foram também recolhidos dados dos relatórios anuais, também para o mesmo período de 2019 a 2023, do EARS-Net, de forma a ser possível obter as taxas de prevalência

dos microrganismos “problema” e os seus perfis de resistências nos países europeus participantes. Desta forma, foram selecionados do Norte da Europa a Finlândia, Noruega e a Alemanha e do Sul da Europa a França, Itália, Espanha e Portugal.

4.5 – Variáveis

Para este estudo foi definida como variável dependente os perfis de resistência dos microrganismos “problema”, sendo esta uma variável quantitativa contínua e como variáveis independentes os países, anos, sexo, idade e os serviços da ULSBA, sendo estas variáveis qualitativas nominais.

4.6 – Análise estatística

Os dados recolhidos na ULSBA e no EARS-Net, foram compilados em Excel e a sua análise estatística realizada através da utilização do programa SPSS (*IBM Statistical Package for the Social Sciences*). Para a caracterização da amostra de isolados, a mesma foi efetuada com recurso à estatística descritiva, através do cálculo do número de casos e de percentagens com representações gráficas. Desta forma, determinou-se:

- O número total de isolados para cada “microrganismo problema” e a sua distribuição entre 2019 e 2023 na ULSBA
- A percentagem de isolados de microrganismos “problema” na ULSBA com resistências aos grupos de antibióticos em vigilância de acordo com a DGS
- A distribuição dos microrganismos “problema” pelos diversos serviços da ULSBA
- A distribuição dos microrganismos “problema” da ULSBA por sexo
- A distribuição dos microrganismos “problema” da ULSBA por faixa etária

4.7 – Considerações éticas e legais

Para a realização deste estudo foram salvaguardadas todas as questões éticas e legais. Desta forma, foi requerida autorização à Comissão de Ética da ULSBA para a recolha de dados, sendo os mesmos fornecidos pela UL PPCIRA de forma a garantir o anonimato destes. Foi também obtida autorização para a realização deste estudo ao Conselho de Ética da ESTESL com a referência CE-ESTeSL-Nº 63-2023.

5. Resultados

Neste estudo foi realizada uma recolha de dados, entre o período compreendido de 2019 a 2023, com o intuito de identificar a prevalência de microrganismos “problema” e resistência a antibióticos associada em ambiente de cuidados de saúde na ULSBA. Foram também recolhidos dados dos relatórios anuais do EARS-Net, de forma a ser possível obter as taxas de prevalência dos microrganismos “problema” e os seus perfis de resistências nos países europeus participantes. Os dados recolhidos, foram compilados em Excel e a sua análise estatística realizada através da utilização do programa SPSS.

5.1 – Caracterização da amostra

A amostra em estudo foi constituída por um total de 755 amostras nas quais foram identificados microrganismos “problema” em produtos invasivos (hemoculturas e LCR), distribuídas entre 313 utentes do sexo feminino e 442 utentes do sexo masculino e com um intervalo de idades entre os 0 e superior a 80 anos.

5.1.1 – Idade

Observou-se na ULSBA, para o período em estudo, a existência de um maior número de casos de microrganismos “problema” na faixa etária dos 61 aos 70 anos com um valor médio de 42,7%, seguido da faixa etária dos 71 aos 80 anos com um valor médio de 29,8% e pela faixa etária dos 51 aos 60 anos com um valor médio de 13,9%. Contrariamente, onde se observaram um menor número de casos de microrganismos “problema” foram na faixa etária dos 31 aos 40 anos com um valor médio de 3,4%, seguido da faixa etária dos 21 aos 30 anos com um valor médio de 2,4% e a faixa etária dos 11 aos 20 com um valor médio de 2,1%. Estes resultados encontram-se descritos na tabela 5.1.

Tabela 5. 1 – Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA por faixa etária entre 2019 a 2023 em números totais e em %

ULSBA											
Faixa etária	2019		2020		2021		2022		2023		Média %
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
0 - 10	2	1,4%	3	2%	2	1,5%	8	5,5%	13	8,8%	3,8%
11 - 20	0	0%	0	0%	2	1,5%	0	0%	4	2,7%	2,1%
21 - 30	3	2,1%	0	0%	0	0%	0	0%	4	2,7%	2,4%
31 - 40	3	2,1%	4	2,7%	2	1,5%	10	6,8%	6	4,1%	3,4%
41 - 50	2	1,4%	9	6%	6	4%	8	5,5%	5	3,4%	4%
51 - 60	23	16%	18	12%	17	11,3%	19	13,1%	25	16,9%	13,9%
61 - 70	56	38,9%	68	45,3%	60	40%	69	47,6%	62	41,9%	42,7%
71 - 80	37	25,7%	44	29,3%	38	27,3%	57	32,4%	51	34,5%	29,8%
>80	16	11,1%	4	2,7%	3	2%	0	0%	2	1,4%	4,3%

5.1.2 – Sexo

Entre 2019 a 2023, a ULSBA apresentou um maior número de casos de microrganismos “problema” em doentes do sexo masculino, com um valor médio de 58,8% e um menor número de casos em doentes do sexo feminino, com um valor médio de 41,2%, tal como demonstra a tabela 5.2.

Tabela 5. 2– Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA entre 2019 a 2023 por sexo em números totais e %

ULSBA											
Sexo	2019		2020		2021		2022		2023		Média %
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Masculino	106	59,6%	68	53,1%	75	57,7%	85	58,6%	96	64,9%	58,8%
Feminino	71	40,4%	60	46,9%	55	42,3%	60	41,4%	52	35,1%	41,2%

5. 2 - Prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA

Observou-se que na ULSBA entre 2019 a 2023 os microrganismos “problema” mais prevalentes foram *E. coli* com um valor médio de 38,9%, seguido de *S. aureus* com um valor médio de 29,8% e de *K. pneumoniae* com um valor médio de 13%, sendo os isolados menos prevalentes *E. faecium* com um valor médio de 1,5% e *Acinetobacter spp* com um valor médio de 0,7%. Os dados encontram-se ilustrados na tabela 5.3.

Tabela 5. 3 – Distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA entre 2019 a 2023 em números totais e %

ULSBA											
Microrganismo	2019		2020		2021		2022		2023		Média %
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>E. coli</i>	72	40,5%	53	41,4%	65	41,7%	59	40,7%	45	30,4%	38,9%
<i>K. pneumoniae</i>	18	10,1%	17	13,3%	18	11,5%	18	12,4%	26	17,6%	13%
<i>P. aeruginosa</i>	21	11,8%	9	7%	9	5,8%	12	8,3%	7	4,7%	7,5%
<i>Acinetobacter spp</i>	1	0,6%	0	0%	0	0%	1	0,7%	0	0%	0,7%
<i>S. aureus</i>	50	28,1%	40	31,3%	46	29,5%	40	27,6%	48	32,4%	29,8%
<i>S. pneumoniae</i>	10	5,6%	3	2,3%	8	5,1%	9	6,2%	13	8,8%	5,6%
<i>E. faecalis</i>	2	1,1%	5	3,9%	7	4,5%	5	3,5%	6	4,1%	3,4%
<i>E. faecium</i>	4	2,3%	1	0,8%	3	1,9%	1	0,7%	3	2%	1,5%

5.3 – Comparação entre a prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA e dados médios nacionais

Os resultados relativos às prevalências dos microrganismos “problema” na ULSBA são idênticos aos dados retirados dos relatórios do EARS-Net para Portugal, para o período em estudo. Desta forma, em Portugal apresentando-se também como isolados mais prevalentes *E. coli* com 38,6% (38,9% ULSBA), seguido de *S. aureus* com 21,6% (29,8% ULSBA) e de *K. pneumoniae* com 18,3% (13% ULSBA), sendo os isolados menos prevalentes *E. faecium* com 2,9% (1,5% ULSBA) e *Acinetobacter spp.* com 0,6% (0,7% ULSBA). Os resultados estão ilustrados no gráfico 5.1.

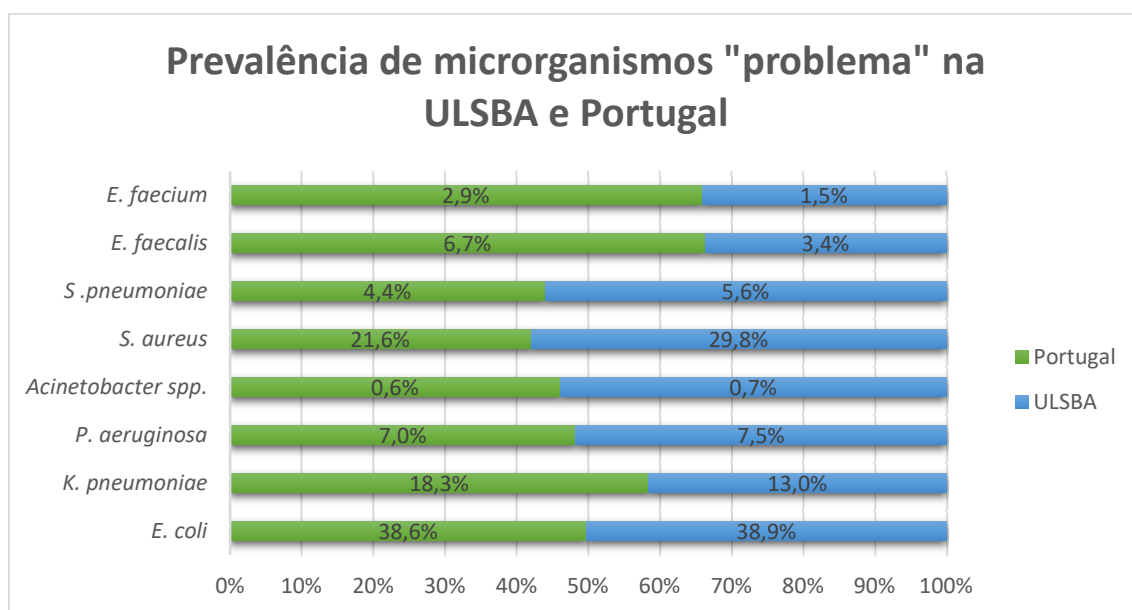


Gráfico 5. 1 – Comparação da prevalência (%) de microrganismos “problema” na ULSBA e Portugal entre 2019 a 2023

5.4 – Comparação entre a prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA e dados europeus

Comparando os resultados recolhidos dos relatórios do EARS-Net na Europa com os obtidos na ULSBA, verificou-se também que estes são idênticos para a prevalência de microrganismos “problema”. Assim, na Europa os isolados mais prevalentes foram *E. coli* com 41% (39,8% ULSBA), *S. aureus* com 21,7% (29,8% ULSBA) e *K. pneumoniae* com 11,9% (13% ULSBA). Quanto aos isolados menos prevalentes houve uma assimetria, pois na ULSBA foram *E. faecium* com 1,5% e *Acinetobacter spp.* com 0,7% e na Europa foram *S. pneumoniae* com 3,5% e *Acinetobacter spp.* com 2,4%. Os resultados encontram-se ilustrados no gráfico 5.2.

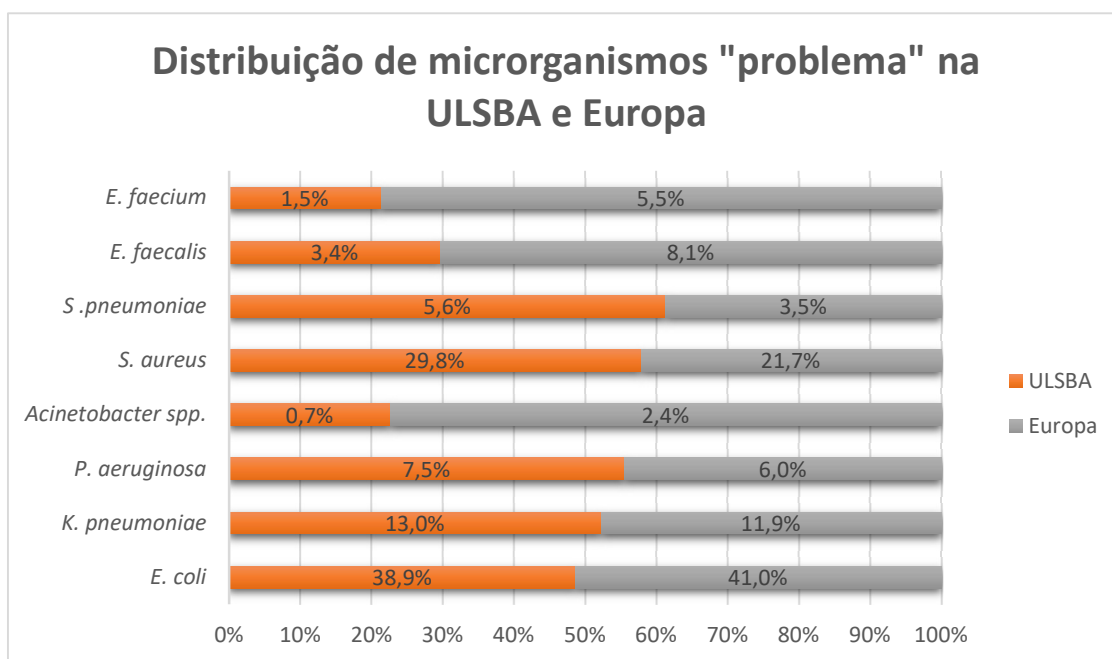


Gráfico 5. 2 – Comparação de prevalência (%) de microrganismos “problema” na ULSBA e Europa entre 2019 a 2023

5.4 – Prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA por serviço de saúde

Quanto à distribuição dos microrganismos “problema” na ULSBA por serviços observou-se que onde ocorreram um maior número de casos foi no Serviço de Cuidados Intensivos com 30,1%, seguido pelos Serviço de Medicina I com 24,9% e Medicina II com 20,4%. Os serviços que apresentaram um menor número de casos foram os Serviços de Ginecologia/Urologia com 4,4%, Serviço de AVC com 3,9%, Cardiologia 3,3% e Pediatria com 2%. Os dados encontram-se ilustrados no gráfico 5.3.

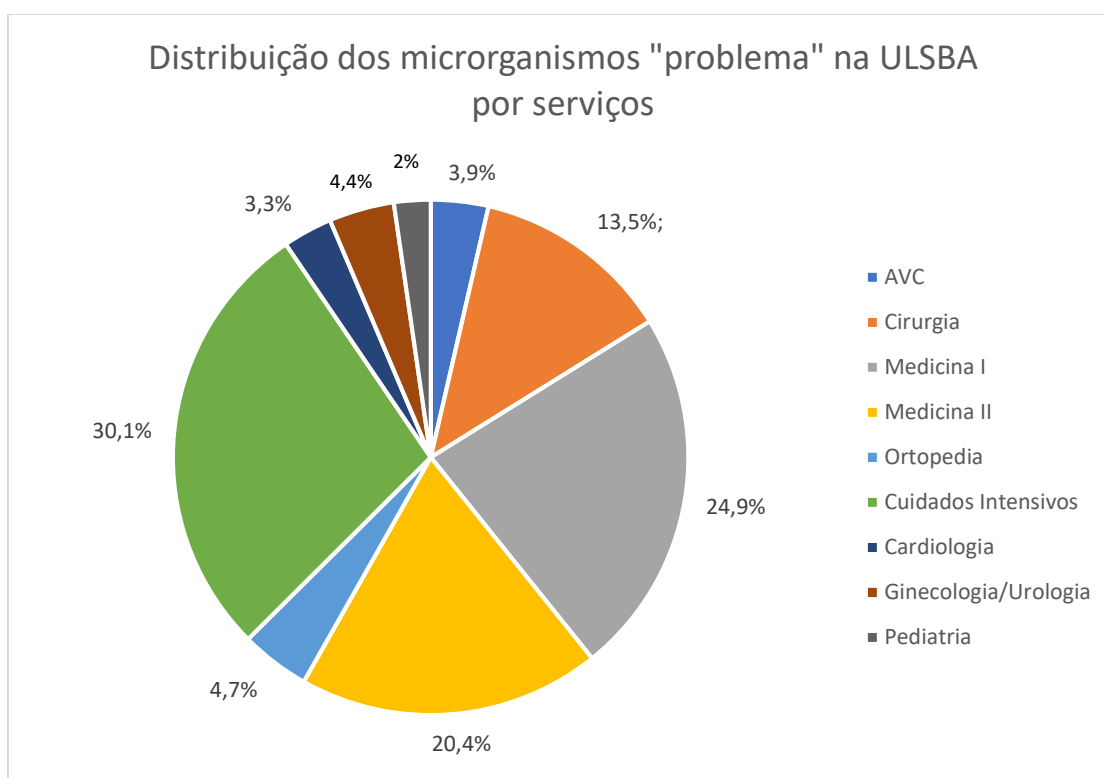


Gráfico 5. 3 – Distribuição (%) dos microrganismos “problema” na ULSBA por serviços hospitalares entre 2019 a 2023

5.5 – Perfil de resistência de bactérias gram negativas identificadas na ULSBA

Para os isolados de *E. coli* identificados na ULSBA, relativamente aos seus perfis de resistência, observa-se que estes apresentam uma maior resistência ao grupo da aminopenicilina, seguido do grupo das fluoroquinolonas (gráfico 5.4). Esta situação é idêntica ao verificado em Portugal e nos restantes países Europeus (Gráficos 5.5 e 5.6). A ULSBA não possui isolados com resistência ao grupo dos carbapenemes, tais como a maioria dos países deste estudo (Gráficos 5.4, 5.5 e 5.6).

Ao observar os valores das percentagens de resistência para todos os grupos de antimicrobianos, verifica-se que os valores apresentados pela ULSBA são idênticos aos encontrados em Portugal e nos países do Sul da Europa, e mais elevados quando comparados com os resultados dos países do Norte da Europa (Gráficos 5.4, 5.5 e 5.6).

Verifica-se também que na ULSBA houve um decréscimo nos valores das resistências em 2023 para todos os grupos de antibióticos comparativamente com 2022, com exceção do grupo das fluoroquinolonas onde houve aumento dos valores em 2023 (Gráfico 5.4).

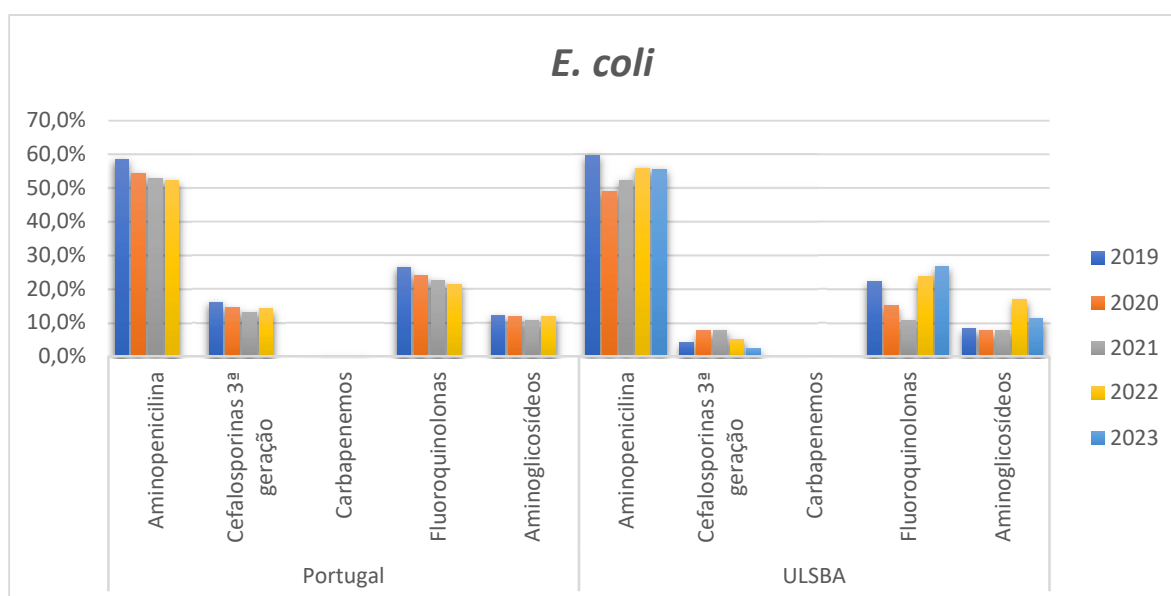


Gráfico 5. 4 – Perfis de resistência de *E. coli* (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023)

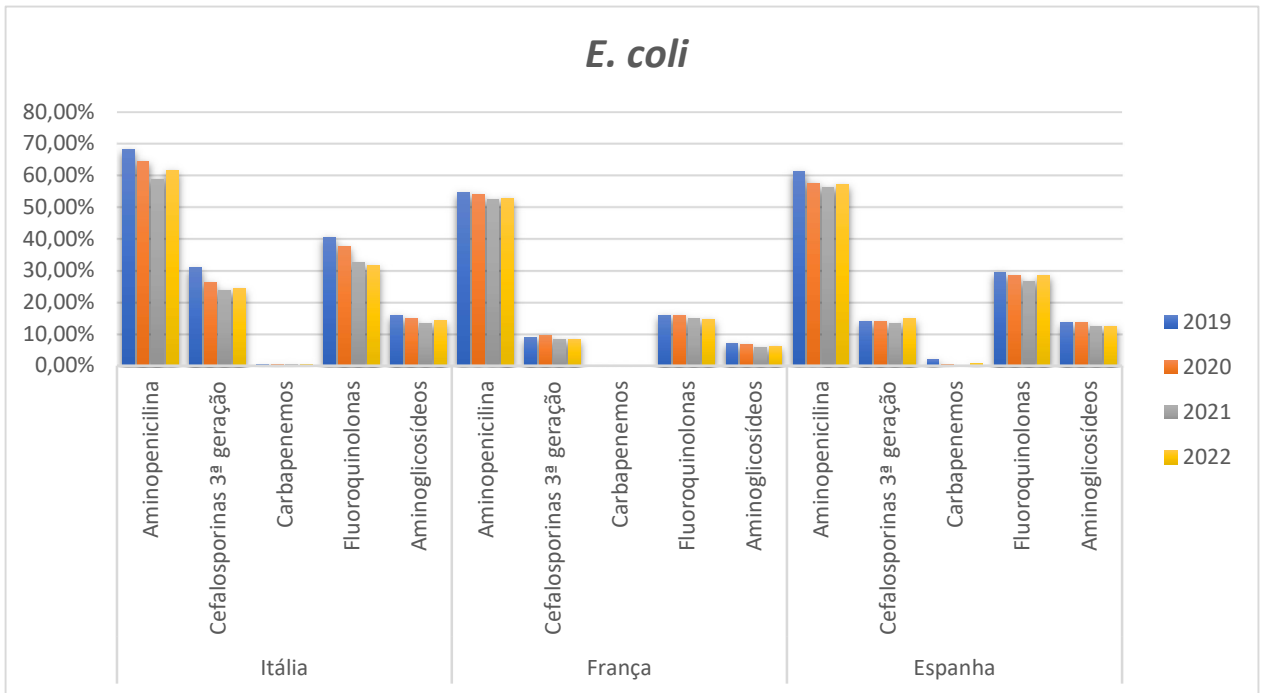


Gráfico 5. 5 – Perfis de resistência de *E. coli* (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022)

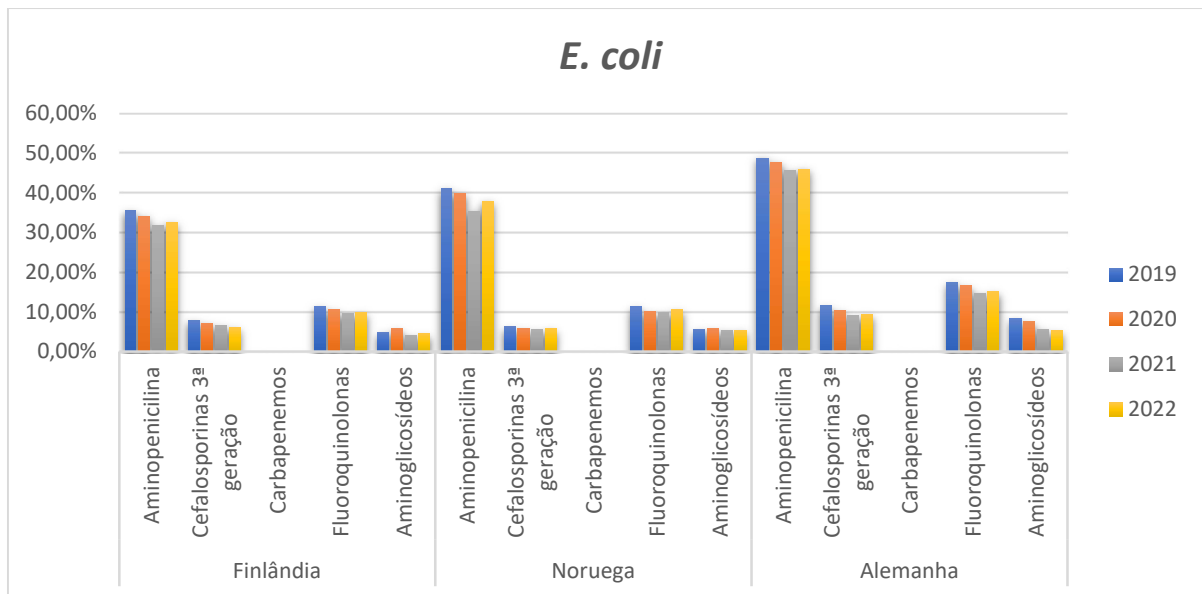


Gráfico 5. 6 – Perfis de resistência de *E. coli* (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022)

Para os isolados de *K. pneumoniae* na ULSBA, relativamente aos seus perfis de resistência, observa-se que estes apresentam uma maior resistência ao grupo das cefalosporinas de 3ª geração e ao grupo das fluoroquinolonas. Esta situação é idêntica ao verificado em Portugal e nos restantes países Europeus (Gráficos 5.7, 5.8 e 5.9). Ao observar os valores das percentagens de resistência, para os grupos de maior relevância, Cefalosporinas de 3ª geração e Fluoroquinolonas, verifica-se que os valores apresentados pela ULSBA são mais baixos aos encontrados em Portugal, sendo semelhantes aos reportados em Espanha e Alemanha e mais elevados quando comparados com os resultados dos países do Norte da Europa (Gráficos 5.7, 5.8 e 5.9).

A ULSBA não apresentou isolados com resistência ao grupo dos Carbapenemes, entre 2019 a 2021, contrariamente aos restantes países, sendo que se verificaram valores mais baixos de resistência a este grupo na Finlândia, Noruega e França, para o mesmo período. Em 2023 a ULSBA apresentou um valor de 7,69% de resistência aos Carbapenemes, sendo este valor semelhante ao verificado entre 2019 e 2021 em Portugal, França e Espanha, mais baixo do que o observado em Itália e mais alto do que o reportado nos países do Norte da Europa (Gráficos 5.7, 5.8 e 5.9).

Verifica-se também que na ULSBA houve um aumento nos valores das resistências em 2023 para todos os grupos de antibióticos comparativamente com os anos de 2020 a 2022 (Gráficos 5.7, 5.8 e 5.9).

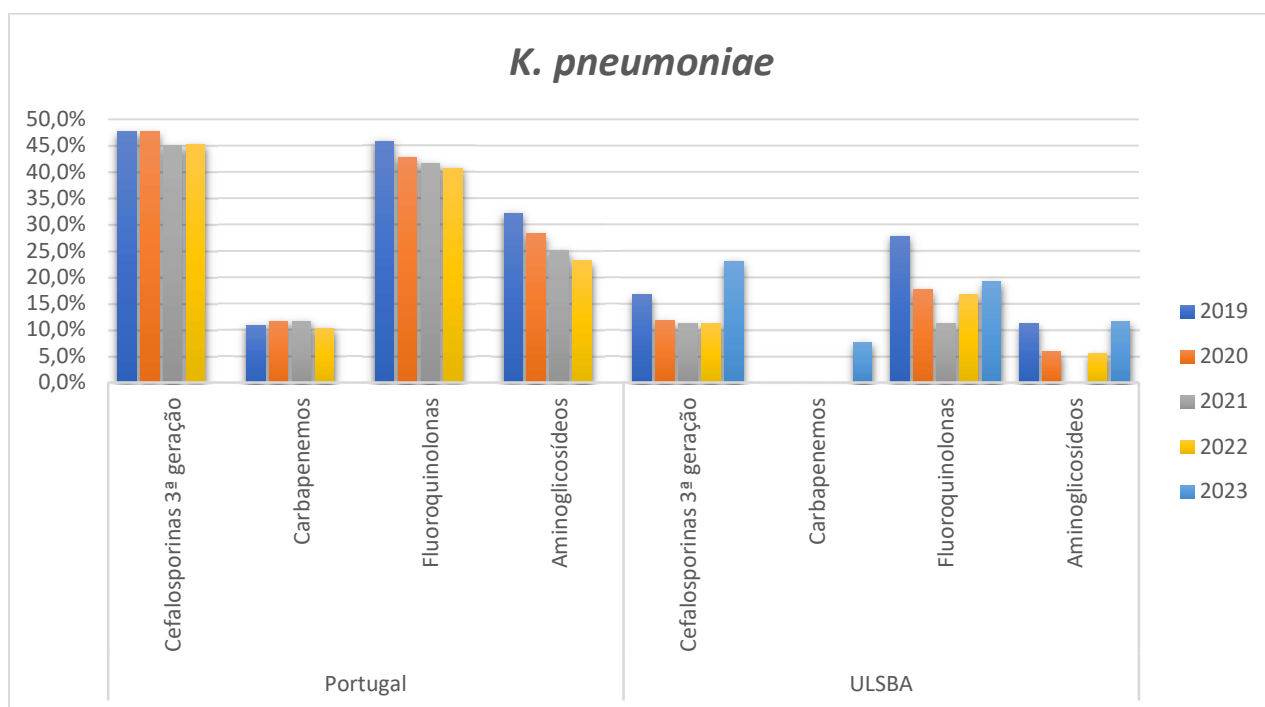


Gráfico 5. 7 - Perfis de resistência de *K. pneumoniae* (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023)

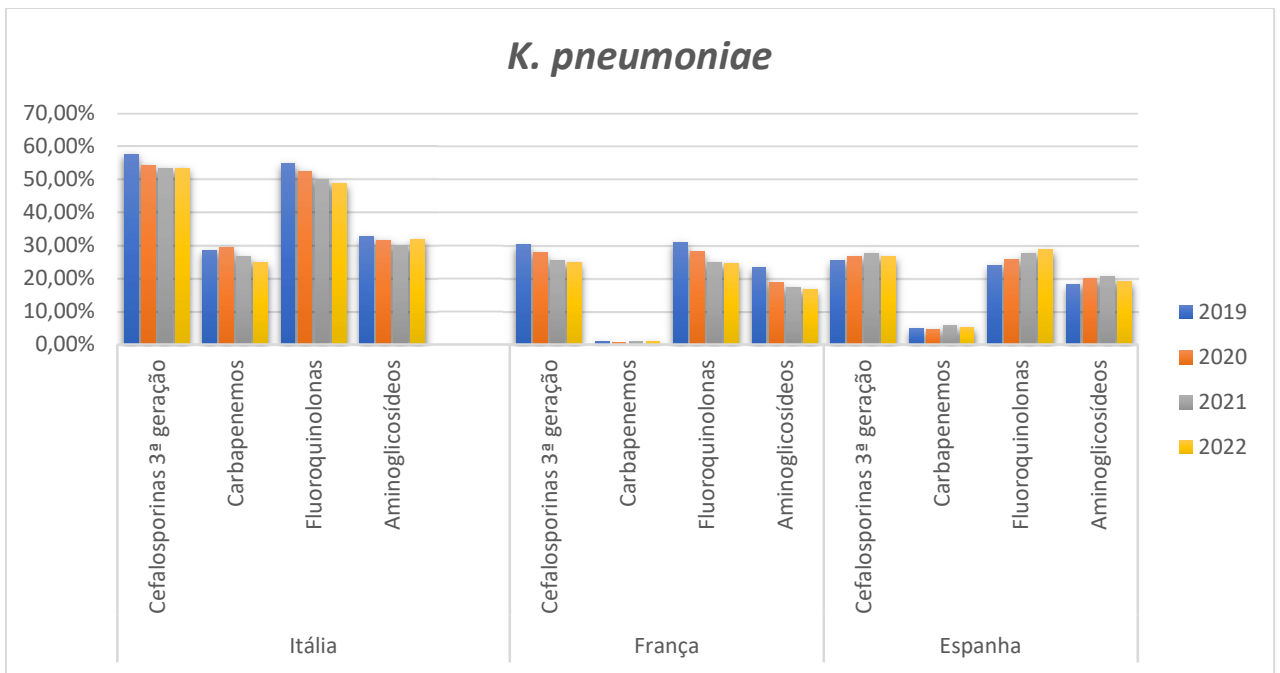


Gráfico 5. 8 – Perfis de resistência de *K. pneumoniae* (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022)

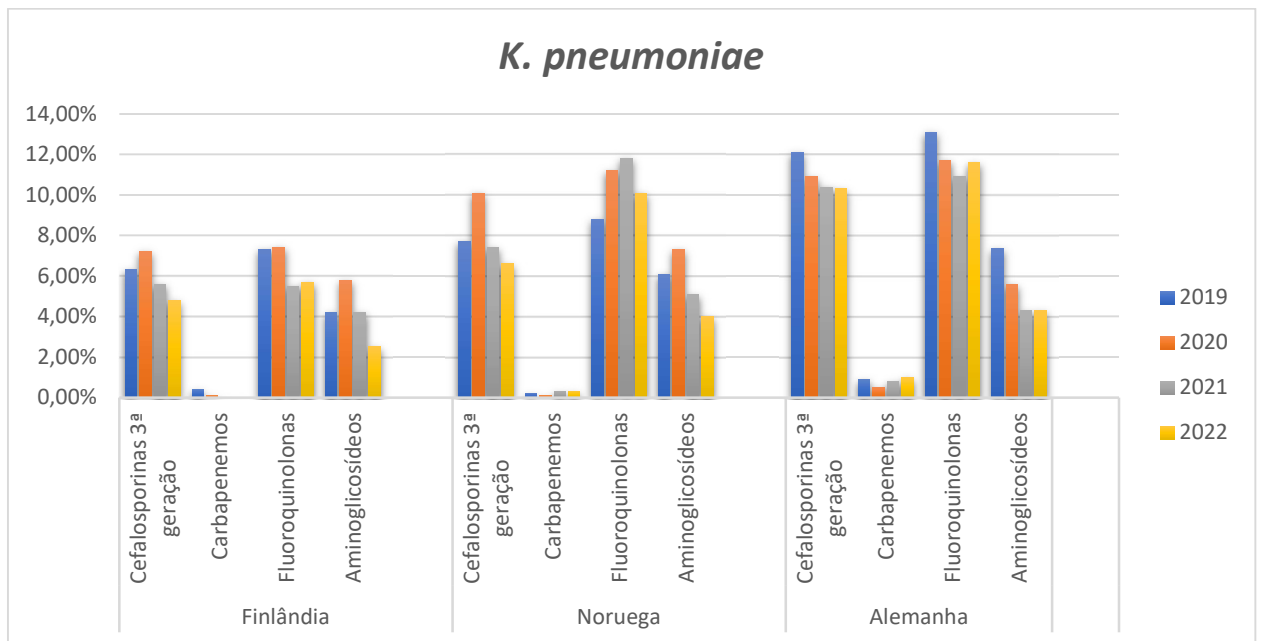


Gráfico 5. 9 – Perfis de resistência de *K. pneumoniae* (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022)

Para os isolados de *P. aeruginosa* na ULSBA, relativamente aos seus perfis de resistência, verificou-se a inexistência de isolados com resistências a alguns grupos de antimicrobianos entre 2019 a 2023 (Gráfico 5.10).

Ao observar os valores das percentagens de resistência, entre 2019 a 2022, para todos os grupos de antibióticos, verifica-se que os valores apresentados pela ULSBA são mais baixos aos encontrados em Portugal e aos outros países do Sul da Europa, sendo superiores aos reportados nos países do Norte da Europa (Gráficos 5.10, 5.11 e 5.12).

Verificou-se ainda na ULSBA em 2020 uma percentagem elevada de resistência ao grupo dos aminoglicosídeos e à ceftazidima, sendo estes inconsistentes com os restantes valores da instituição (Gráfico 5.10).

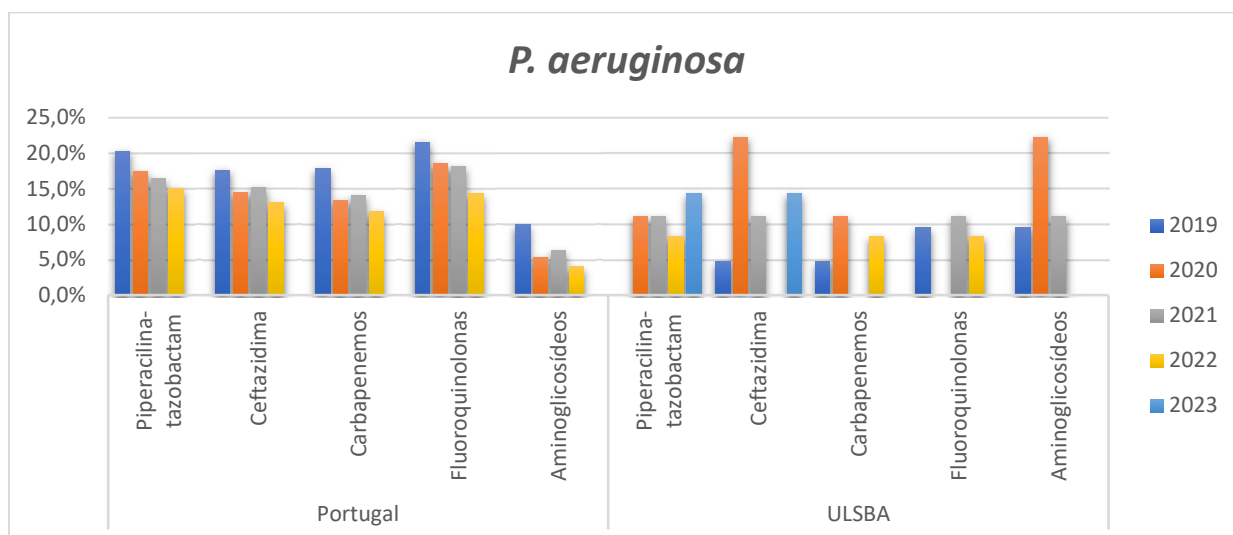


Gráfico 5. 10 – Perfis de resistência de *P. aeruginosa* (%) em Portugal e na ULSBA (2019 – 2023).

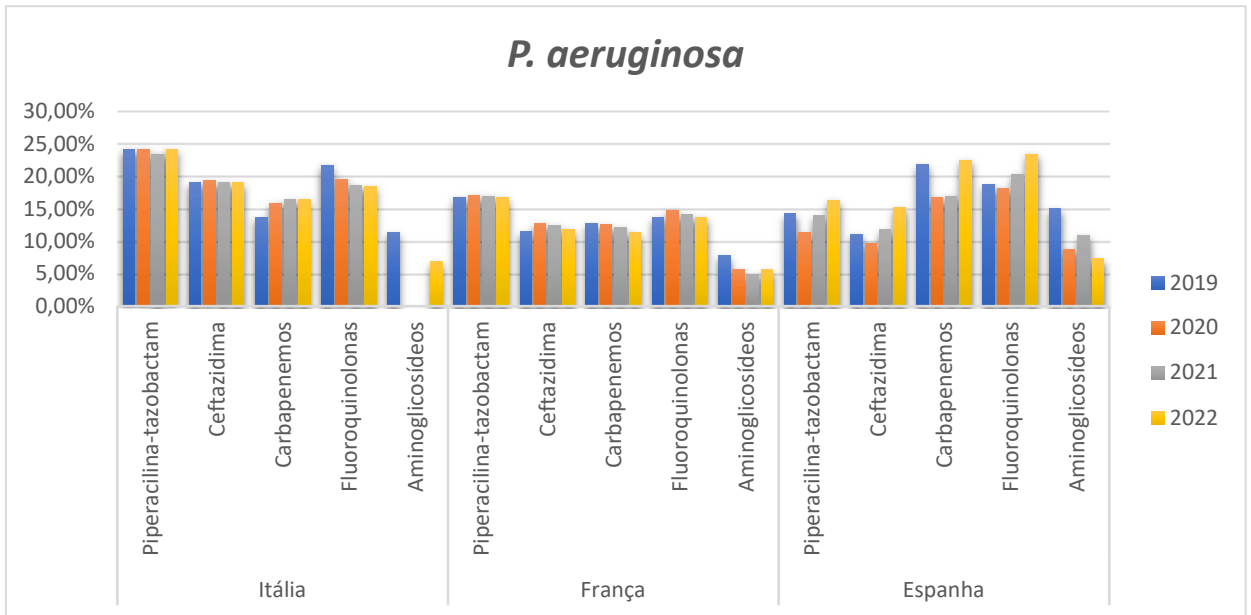


Gráfico 5. 11 – Perfis de resistência de *P. aeruginosa* (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022)

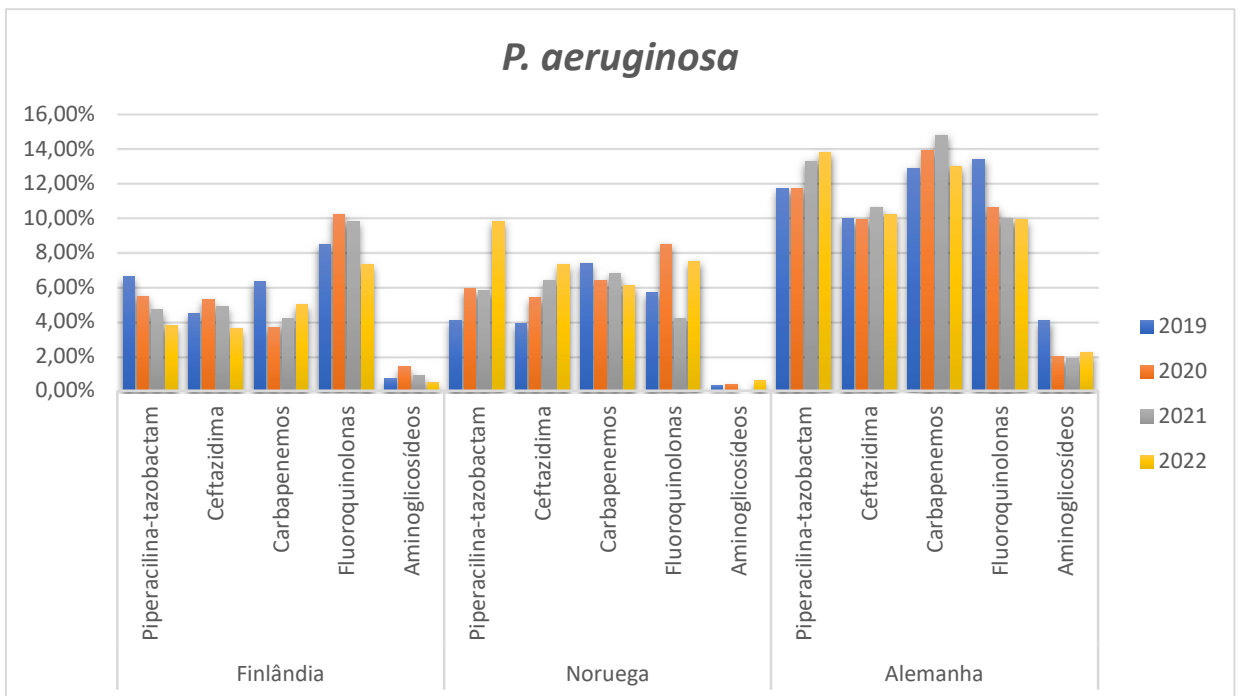


Gráfico 5. 12 – Perfis de resistência de *P. aeruginosa* (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022)

A ULSBA para o período de 2019 a 2023 notificou apenas dois casos de isolados de *Acinetobacter spp.*, sendo um deles em 2019 e o outro em 2022. Destes isolados apenas um deles apresentou resistência somente ao grupo das fluoroquinolonas. Noruega e Finlândia são os países que menos reportam casos de *Acinetobacter spp.*, sendo Portugal dos países do sul da Europa o que menos isolados notifica (2). No entanto verificam-se diferenças significativas nos valores de resistência, pois Portugal e Espanha apresentam percentagens mais elevadas (Gráficos 5.13 e 5.14).

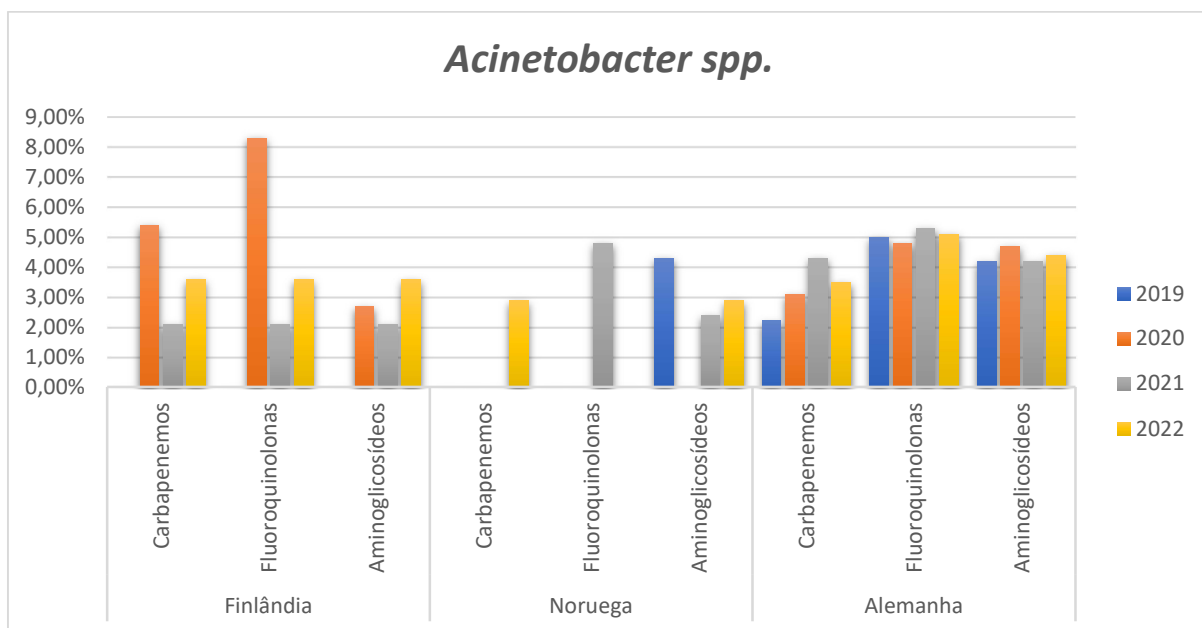


Gráfico 5. 13 - Perfis de resistência de *Acinetobacter spp.* (%) em países do Norte da Europa (2019 – 2022)

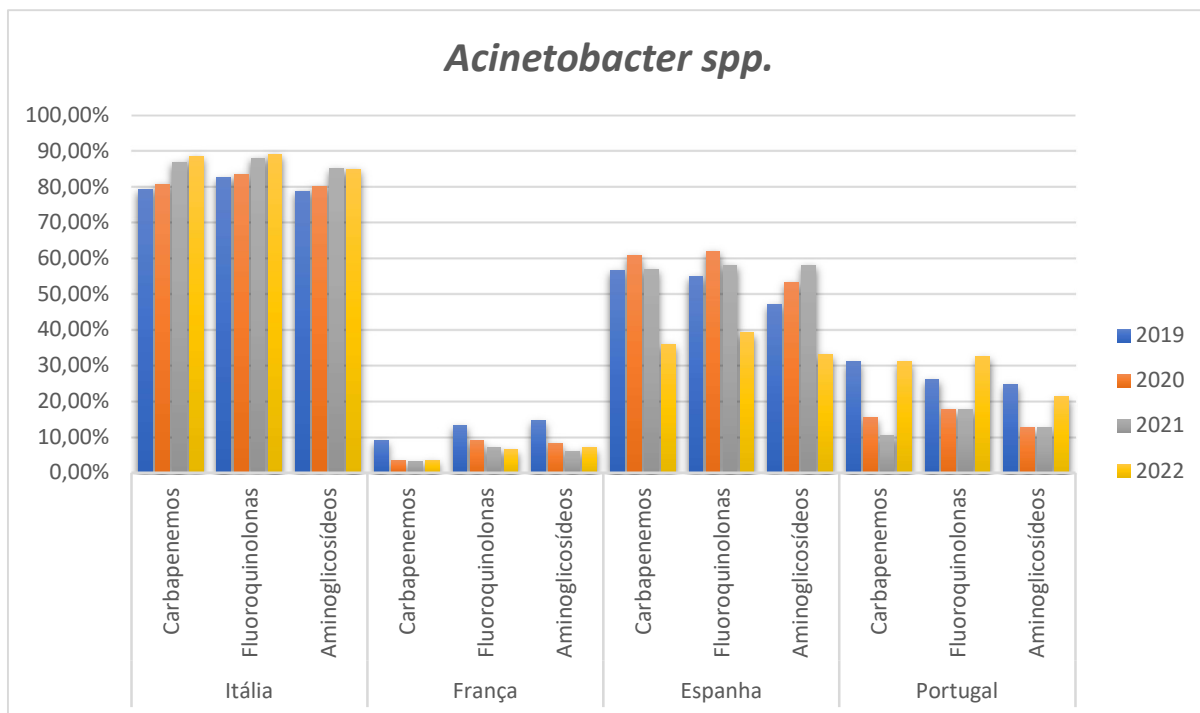


Gráfico 5. 14 – Perfis de resistência de *Acinetobacter spp.* (%) em países do Sul da Europa (2019 – 2022)

5.6 – Perfil de resistência de bactérias gram positivas identificadas na ULSBA

Para os isolados de *S. aureus*, observaram-se diferenças entre os países quanto aos valores de resistência à metilina, pois os países do Norte da Europa apresentaram valores significativamente mais baixos do que os países do Sul da Europa (Gráfico 5.15). Deste grupo os que apresentaram as taxas mais elevadas de resistência foram a Itália, seguida de Portugal (gráfico 5.15). Os valores encontrados na ULSBA, entre 2019 a 2022, mostraram ser mais próximos dos observados nos países do Sul da Europa, sendo, no entanto mais baixos do que os apresentados por Portugal e Itália (Gráfico 5.15). Em 2023 a ULSBA apresentou um aumento na percentagem de resistências (Gráfico 5.15).

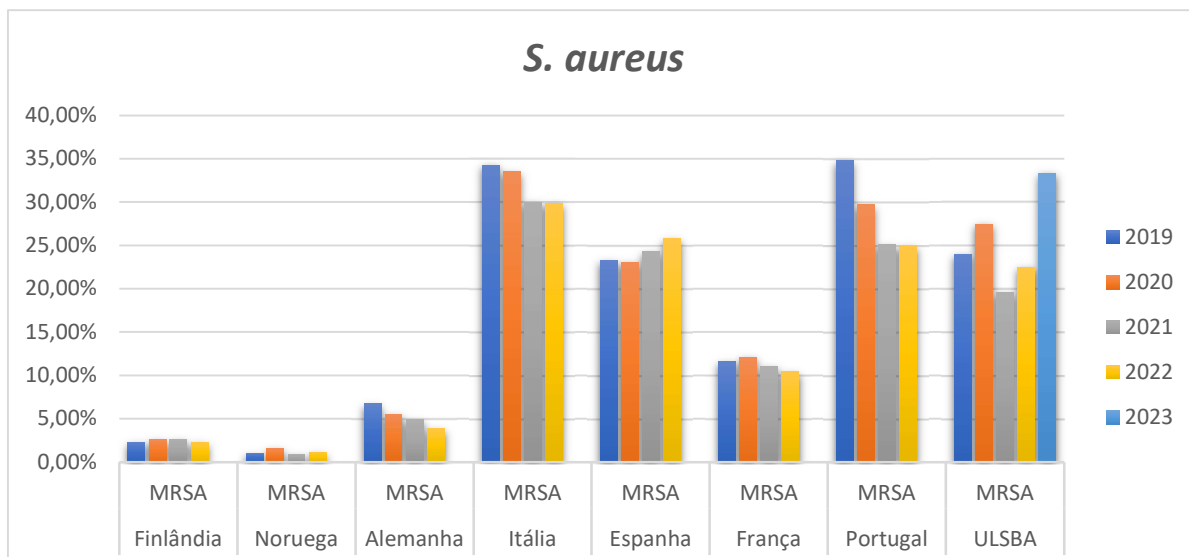


Gráfico 5. 15 – Perfis de resistência de *S. aureus* (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023)

Para os isolados de *S. pneumoniae* na ULSBA, relativamente aos seus perfis de resistência, observa-se que estes apresentam uma maior resistência ao grupo dos macrólidos. Esta situação é idêntica ao verificado em Portugal e na maioria dos países Europeus, em especial nos países do Sul da Europa, exceto na França (Gráfico 5.16). A resistência aos macrólidos na ULSBA apresentou valores mais elevados do que os observados em Portugal. Para a resistência à penicilina na ULSBA, em 2019 e 2021 os valores foram semelhantes aos apresentados por Portugal, Itália e Finlândia e inferior aos observados em Espanha e França. Em 2020 e 2022 a ULSBA não reportou isolados com resistência à penicilina, sendo que contrariamente em 2023 apresentou um aumento significativo nestes valores (Gráfico 5.16).

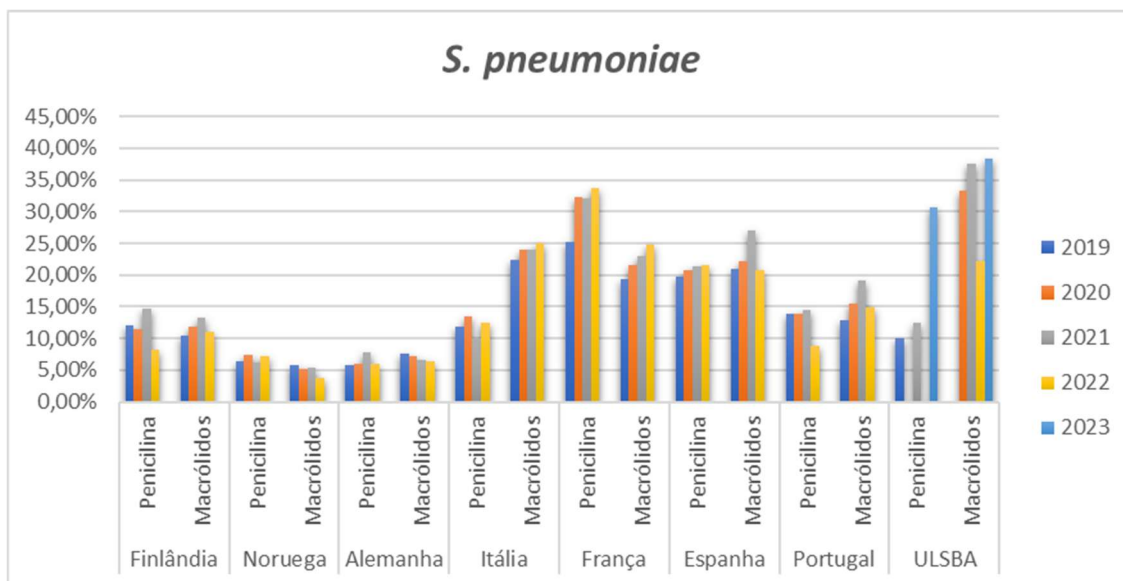


Gráfico 5. 16 – Perfis de resistência de *S. pneumoniae* (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023)

Para o período de 2019 a 2022 a Finlândia e a França não apresentaram dados para os isolados de *E. faecalis*. Observou-se que, para esta espécie, os países do Sul da Europa reportaram valores mais elevados de resistência à gentamicina de alta-concentração, do que os países do Norte da Europa (Gráfico 5.17). A ULSBA dos isolados que notificou entre 2019 a 2023, estes apenas apresentaram resistência à gentamicina de alta-concentração em 2022. Este valor é semelhante ao verificado em Portugal no mesmo ano, sendo mais baixo dos apresentados por Espanha e Itália e menor do que os notificados pela Alemanha e Noruega (Gráfico 5.17).

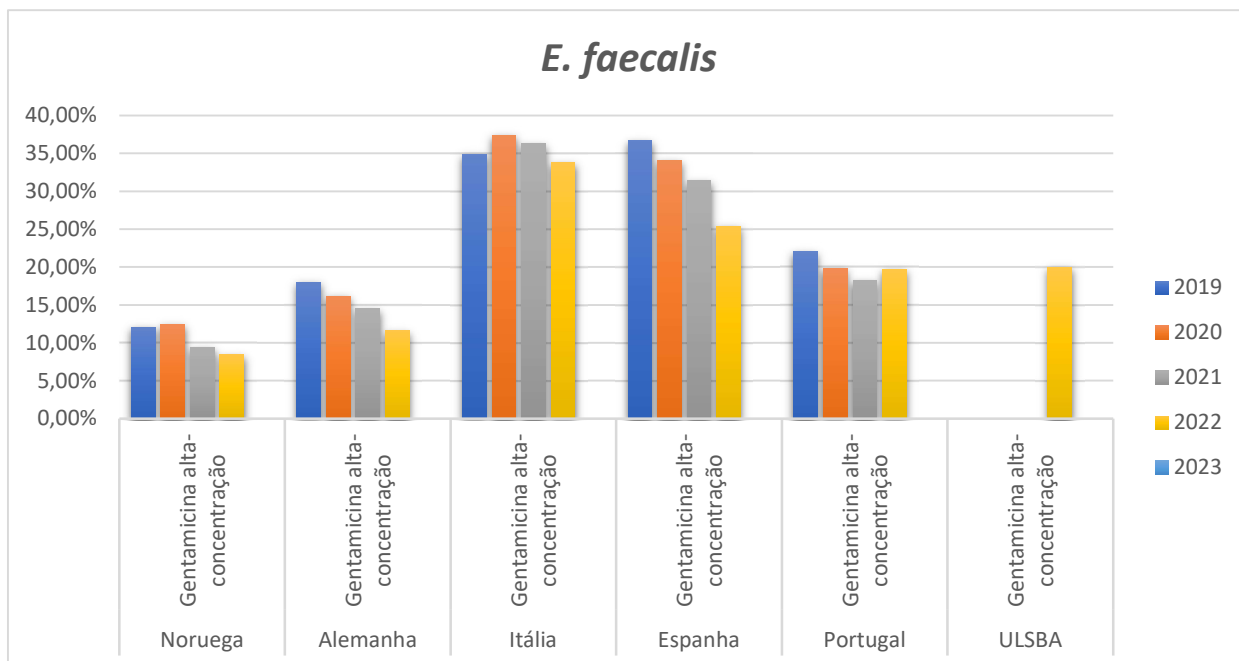


Gráfico 5. 17 – Perfis de resistência de *E. faecalis* (%) em vários países da Europa e na ULSBA (2019 – 2023)

De acordo com o relatório de 2022 do EARS-Net, os países que reportaram menos casos de isolados de *E. faecium* foram a Finlândia e a Noruega, e os que apresentaram um maior número a Alemanha e a Itália (25). Portugal é dos países do sul da Europa, o que menos casos notifica para esta espécie (25). A ULSBA reportou um baixo número de isolados de *E. faecium* entre 2019 a 2023 (4 em 2019, 1 em 2020, 3 em 2021, 1 em 2022 e 3 em 2023), sendo estes significativamente mais baixos do que os reportados pela Finlândia e Noruega (25). Os países que apresentaram valores mais elevados de resistência à Vancomicina, para os isolados de *E. faecium* foram a Alemanha e a Itália, ficando Portugal numa posição intermédia (Gráfico 5.18). Por outro lado, a Finlândia, Noruega e Espanha foram aqueles que notificaram valores menores de resistência à Vancomicina (Gráfico 5.18). Na ULSBA, dos isolados reportados entre 2019 a 2023 apenas um foi notificado como resistente à Vancomicina.

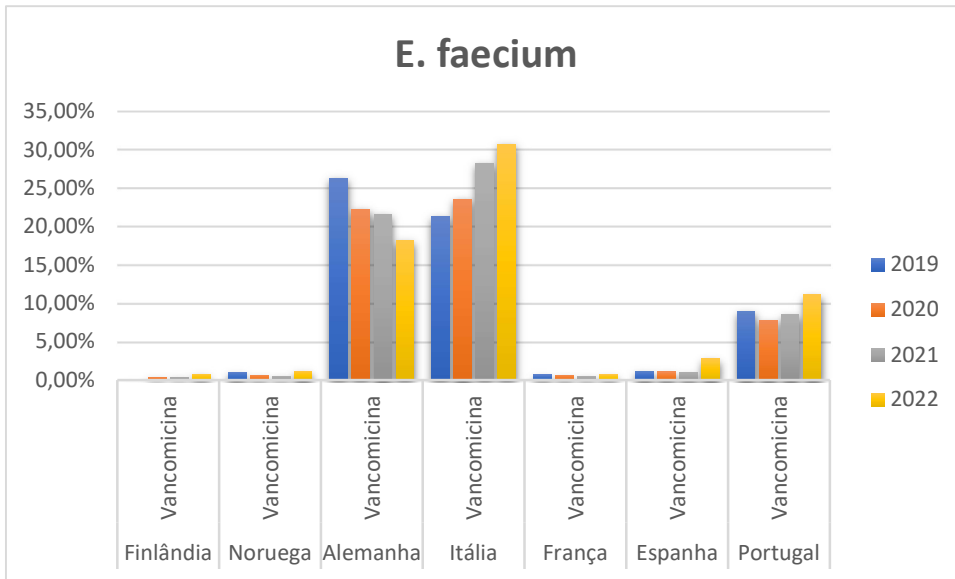


Gráfico 5. 18 – Perfis de resistência de *E. faecium* em vários países da Europa (2019 – 2022).

6. Discussão

Um dos passos importantes na prevenção e controlo da RAM passa por cada instituição conhecer a sua realidade quanto às infeções adquiridas em meio hospitalar, das quais fazem parte os microrganismos “problema”. Com a realização deste estudo foi possível perceber qual a prevalência dos microrganismos “problema” na ULSBA e quais os seus perfis de resistência, assim como entender qual a posição da mesma relativamente à média de Portugal e da Europa.

Relativamente à distribuição da identificação dos microrganismos “problema” por idade dos pacientes, verificou-se a existência de um maior número de casos nas faixas etárias dos 61 aos 70 e dos 71 aos 80 anos, o que vai ao encontro com dados de outros estudos (26),(27) e relatórios europeus (25),(28), onde também se verifica uma maior número de casos nestas faixas etárias.

A idade avançada dos pacientes aumenta o risco em adquirir infeções, devido a alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento, tais como a desregulação da função imunológica, o declínio cognitivo e a desnutrição (29). Os fatores ambientais também desempenham um papel importante, em particular os relacionados com a sua situação de vida (permanência em lares) e ao ambiente de cuidados de saúde no qual os idosos se inserem (30). A população idosa é também a que possui um maior predomínio de internamentos, sendo estes muitas das vezes prolongados. Tais fatores acrescem assim o risco de adultos mais velhos adquirirem organismos multirresistentes (29),(30).

Os dados apresentados na ULSBA quanto à distribuição do número de casos por sexo, vão ao encontro do concluído em outros estudos (26) e com os dados apresentados no relatório do EARS-Net de 2019 (6), nos quais se observaram também um maior número de casos de microrganismos “problema” em doentes do sexo masculino. Determinantes genéticos, epigenéticos e hormonais desempenham um papel na imunidade específica por sexo (31). A expressão dos genes do cromossoma X e o efeito das hormonas sexuais influenciam significativamente a defesa imunológica contra infeções (31). As mulheres apresentam respostas imunológicas humorais e celulares mais fortes do que os homens, sendo estes mais suscetíveis a infeções por bactérias, vírus e fungos, tendo uma maior probabilidade de desenvolver doenças graves (31).

De acordo com um relatório publicado pela DGS em 2013, os microrganismos mais frequentemente associados a infeções nosocomiais da corrente sanguínea foram *E. coli*, *S. aureus* e *Klebsiella spp.* (32). Em estudos realizados na Europa concluiu-se de forma semelhante, que as espécies maioritariamente isoladas em infeções adquiridas durante o internamento foram *E. coli*, *S. aureus* e *Klebsiella spp.* (33). Estes dados vêm assim ao encontro dos verificados na ULSBA, relativamente aos microrganismos “problema” mais prevalentes no período em estudo.

A *E. coli* é uma das bactérias mais frequentemente identificada em doentes hospitalizados, pois está na origem de um dos principais tipos de infeções hospitalares, as infeções do trato urinário, sendo responsável por uma grande percentagem dos casos de septicémia, cerca de 50% (5). A *K. pneumoniae* é um microrganismo bastante associado à prestação de cuidados de saúde, encontrando-se em quase todos os ambientes naturais (plantas, solo, água). De acordo com o ECDC, na Europa é a segunda bactéria de família *Enterobacteriales* mais frequente em infeções adquiridas em meio hospitalar.

A espécie *S. aureus* é também bastante comum em infeções, principalmente em indivíduos que possuam cateteres endovenosos. (34). Esta pertence à flora normal da pele e possui a capacidade de migrar ao longo do cateter e atingir a corrente sanguínea, levando com frequência ao surgimento de casos de bacteriemia (33).

Os resultados obtidos na ULSBA, quanto à distribuição dos microrganismos “problema” por Serviços, vão também ao encontro dos referidos em outros estudos, nos quais se verifica também uma taxa de prevalência mais elevada nos serviços de Cuidados Intensivos (35),(36),(37), seguida dos Serviços de Medicina (37) e mais reduzida nos serviços de Ginecologia e Pediatria (35).

O risco de infeções por bactérias multirresistentes é especialmente elevada para doentes internados em serviços de Cuidados Intensivos, para o qual contribuem fatores tais como o tempo de internamento, o estado imunológico e a idade (27), mas também devido ao uso aumentado de antibióticos e a exposição a dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateteres venosos centrais e traqueostomia) (36). Os serviços de Medicina I e II são serviços onde a média de idades dos doentes internados é elevada, caracterizando-se também por ser uma população onde existem mais comorbidades, levando à necessidade de mais cuidados de saúde e também por vezes um maior tempo de internamento. De acordo com estudos realizados, verifica-se uma maior prevalência de infeções hospitalares em doentes com internamentos prolongados e com uma média de idades superior a 65 anos (12), (16).

O crescimento da resistência aos antibióticos tem-se revelado bastante preocupante dentro do grupo das bactérias gram negativas, sendo que as que possuem resistências mais elevadas são a família das *Enterobacterales* e as espécies *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

Os países do norte da Europa possuem um menor consumo de antibióticos, sendo também aqueles onde o nível de resistência é mais baixo, contrariamente observa-se o oposto nos países do sul da Europa, incluindo em Portugal (38). Os valores apresentados pela ULSBA quanto ao perfil de resistências para as bactérias gram negativas, mostrou acompanhar o referido anteriormente, em especial nos isolados de *E. coli*. Para os perfis de resistência dos isolados de *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, a ULSBA apresentou valores abaixo dos verificados em Portugal, sendo que estes acompanham também o facto de a região do Alentejo ser das que apresenta valores mais baixos de consumo de antibióticos no país (9). Em 2020 observou-se na ULSBA a existência de valores elevados de resistência à ceftazidime e aos aminoglicosídeos, para *P. aeruginosa*, sendo esta situação não sustentada pelos baixos consumos de antibióticos na instituição (9).

Após a introdução do uso da ampicilina, a resistência aos beta-lactâmicos tornou-se um grave problema de saúde pública (38). O grupo das penicilinas é o mais consumido pelos países europeus, apresentando-se como a primeira linha de tratamento para a maioria das infeções bacterianas (39). Estes dados vão de acordo ao facto de o grupo das aminopenicilinas ser o que apresenta maior valor de resistências para *E. coli* na ULSBA, Portugal e na Europa.

O grupo das cefalosporinas de 3ª geração é o que possui um dos valores mais aumentado de resistência para a *K. pneumoniae* nos países europeus, incluindo Portugal e também na ULSBA. Tal deve-se ao facto de após o início da utilização destas cefalosporinas se ter verificado o desenvolvimento de bactérias produtoras de beta-lactamases de largo espectro e um crescimento exponencial das mesmas ao longo dos anos (39). Na ULSBA observou-se não existirem resistências aos carbapenemes para *K. pneumoniae* entre 2019 e 2022, o que pode estar relacionado com o facto de nesta instituição o consumo destes antibióticos ser bastante mais baixa que a média verificada em Portugal (9).

No que se refere a bactérias gram positivas, o *S. aureus* é um dos principais patógenos de interesse.

O desenvolvimento de estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina, devido a mecanismos de beta-lactamases, é o tipo de resistência mais preocupante para esta espécie, pois tal fez com que estes se tornassem resistentes à grande maioria dos antibióticos, dificultando o seu tratamento (38). Portugal continua a ser um dos países europeus com maior número de casos de MRSA, sendo que a ULSBA apresentou valores de resistência semelhantes ao nosso país.

Para a espécie *S. pneumoniae* a ULSBA apresentou valores mais altos de resistência ao grupo dos macrólidos, estando estes dados de acordo ao verificado na Europa, onde a percentagem média ponderada pela população foi de 16,3% para a penicilina e de 17,9% para a resistência aos macrólidos (25). No caso da resistência de *S. pneumoniae* aos macrólidos na ULSBA, os valores apresentados pela instituição são mais elevados aos verificados em Portugal, não estando estes de acordo com o demonstrado pelos dados onde a região do Alentejo surge como uma das que menos consumo antibióticos no nosso país (9).

A ULSBA entre 2019 a 2023 notificou um baixo número de isolados de *Acinetobacter spp.* e *E. faecium*. Estes dados são consistentes com o verificado no nosso país, que se apresenta como o país do sul da Europa que menos reportam isolados destas espécies (2). Estes valores vão também ao encontro do observado num estudo onde a região do Alentejo se apresenta como umas das que apresenta valores mais baixos de incidência de infeções hospitalares no nosso país (39).

Na ULSBA, dos 2 isolados de *Acinetobacter spp.* apenas um deles apresentou resistência somente ao grupo das fluoroquinolonas, sendo que também na Europa a percentagem média de RAM ponderada mais elevada para esta espécie foi notificada para este grupo de antibióticos (25).

Dos isolados de *E. faecalis* notificados pela ULSBA durante o período em estudo, apenas em 2022 apresentaram resistência à gentamicina de alta-concentração, sendo que para os isolados de *E. faecium*, apenas um foi notificado como resistente à vancomicina. Estes valores vão assim ao encontro dos dados, tal como referido anteriormente, onde o Alentejo se apresenta como umas das regiões que menos consome antibióticos em Portugal (9).

Houve também em 2023 um aumento nas resistências para alguns antibióticos na ULSBA, sendo que de igual forma de acordo com dados da DGS, verificou-se em Portugal um aumento no consumo de antibióticos neste período (10).

Verifica-se que na ULSBA para a maioria dos microrganismos “problema”, quanto aos perfis de resistência os valores foram menores aos verificados em Portugal. Quanto às metas a atingir do Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 - “Uma Só Saúde” (1) em que se pretende em 2030 atingir valores para a resistência à meticilina em *S. aureus* (MRSA) de 35% e que a resistência a carbapenemes em *K. pneumoniae* seja inferior a 15%, verifica-se que entre 2019 a 2023 a ULSBA conseguiu cumprir as mesmas, apresentando valores sempre abaixo do limite estabelecido.

As principais espécies que merecem mais atenção são, tanto para a ULSBA e Europa, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *S. aureus* e para a ULSBA *S. pneumoniae* para a resistência aos macrólidos, devido aos seus elevados valores de percentagem de resistências. Desta forma, devem continuar a ser implementadas na instituição melhorias a fim de ser possível diminuir as taxas de resistência para os microrganismos “problema”, permitindo uma melhor prestação de cuidados de saúde.

7. Considerações finais

Embora a RAM tenha vindo a apresentar, desde 2013, uma tendência globalmente decrescente, o desenvolvimento de novos mecanismos de resistência têm criado agravamento da situação apresentando-se cada vez mais como uma ameaça à capacidade de tratar doenças bacterianas comuns, o que resulta num aumento do número de mortes a nível mundial.

Sem antibióticos eficazes de prevenir e tratar infeções, a RAM aumenta o custo dos tratamentos médicos, com internamentos mais longos nos hospitais e necessidade de cuidados mais intensivos.

As principais ações que podem contribuir para a contenção da RAM são um diagnóstico rápido e preciso do agente infeccioso, seguido de uma prescrição adequada e efetiva do antibiótico necessário, bem como a educação da comunidade e a melhoria contínua dos programas de vigilância de resistências e infeções associadas aos cuidados de saúde (40).

Um dos primeiros passos importantes no combate à resistência aos antimicrobianos é conhecer a realidade de cada instituição hospitalar, relativamente aos microrganismos mais prevalentes em infeções e as suas resistências (26).

Com a realização deste estudo foi possível conhecer a realidade da ULSBA, quanto à prevalência de microrganismos “problema” e os seus perfis de resistência.

Quanto à distribuição dos isolados, na ULSBA, por idade e sexo, conclui-se que os mesmos são mais frequentes em doentes com idades entre os 61 a 80 anos e do sexo masculino. Os serviços que apresentaram um maior número de casos foi o Serviço de Cuidados Intensivos, seguido pelos Serviço de Medicina I e Medicina II. Estes resultados foram semelhantes aos apresentados por outros estudos (35) (36) (37).

Observou-se que nesta instituição os isolados mais prevalentes foram *E. coli*, seguido de *S. aureus* e de *K. pneumoniae*, sendo os isolados menos prevalentes *E. faecium* e *Acinetobacter spp.* Dados semelhantes aos obtidos entre Portugal e Europa.

Para os isolados de *E. coli* na ULSBA, observou-se que os perfis de resistência destes eram idênticos aos encontrados em Portugal e nos países do Sul da Europa.

Quanto ao perfil de resistências dos isolados de *K. pneumoniae* na ULSBA, verificou-se que, para os grupos das cefalosporinas de 3ª geração e fluoroquinolonas, os valores foram mais baixos aos encontrados em Portugal e mais elevados quando comparados com os resultados dos países do Norte da Europa. A ULSBA não apresentou isolados de *K. pneumoniae* com resistência ao grupo dos carbapenemes, entre 2019 a 2021, contrariamente aos restantes países.

Para os isolados de *P. aeruginosa*, verificou-se que os valores das percentagens de resistência apresentados pela ULSBA são mais baixos aos encontrados em Portugal e superiores aos reportados nos países do Norte da Europa. Verificou-se ainda na ULSBA em 2019 uma percentagem elevada de resistência ao grupo dos aminoglicosídeos e da Ceftazidima, sendo estes mais elevados que nos restantes países.

A ULSBA para o período de 2019 a 2023 notificou apenas dois casos de isolados de *Acinetobacter spp.*, sendo que Portugal é dos países do sul da Europa que menos casos reporta.

Os valores encontrados na ULSBA, entre 2019 a 2022, para os isolados de *S. aureus* mostraram ser mais próximos dos observados nos países do Sul da Europa, sendo mais baixos do que os apresentados por Portugal e Itália. Em 2023 a ULSBA apresentou um aumento na percentagem de resistências.

Para os isolados de *S. pneumoniae* na ULSBA, os valores de resistência à penicilina, em 2019 e 2021 foram semelhantes aos apresentados por Portugal e Finlândia e inferior aos observados em Espanha e França, havendo em 2023 nesta instituição um aumento significativo nestes valores. A resistência aos macrólidos na ULSBA apresentou valores mais elevados do que os observados em Portugal.

Os isolados de *E. faecalis* notificados pela ULSBA entre 2019 a 2023, apenas apresentaram resistência à gentamicina de alta-concentração em 2022, sendo semelhante ao verificado em Portugal no mesmo ano, mais baixo dos apresentados por Espanha e Itália e menor do que os notificados pela Alemanha e Noruega.

A ULSBA reportou um baixo número de isolados de *E. faecium* entre 2019 a 2023, sendo estes mais baixos do que os reportados pela Finlândia e Noruega.

Quanto às metas a atingir do Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 - “Uma Só Saúde” (1), conclui-se que a ULSBA conseguiu alcançar as mesmas.

A análise de dados apresentada no presente trabalho demonstra a necessidade de apostar na melhoria das medidas implementadas contra a RAM, na ULSBA, de forma a proporcionar uma melhor prestação nos cuidados de saúde aos seus utentes.

8. Limitações do estudo e perspectivas futuras

Este estudo apresentou como limitações o fato de não ser possível obter os dados sobre a prevalência e os perfis de resistência do EARS-Net para 2023 para Portugal e os restantes países europeus, ficando a análise de dados incompleta.

Devido ao baixo número de isolamentos na ULSBA, entre 2019 a 2023, de *Acinetobacter spp.* e *E. faecium* não foi também possível determinar as taxas de resistência dos mesmos.

Quanto a perspectivas futuras deverá ser mantida a monitorização da prevalência e dos perfis de resistência dos microrganismos “problema” na ULSBA, a fim de avaliar a evolução dos mesmos. A publicação destes resultados ao nível da instituição seria importante, permitindo uma melhor sensibilização para quais os aspetos a melhorar.

Para completar este estudo teria também interesse conhecer a realidade da ULSBA quanto ao seu perfil de infeções hospitalares no geral, assim como as adquiridas na comunidade.

Por outro lado, numa perspectiva futura seria também importante tentar perceber se existem influência de outros fatores na RAM, tais como o local de trabalho e as diferenças de temperatura entre os países do Norte e Sul da Europa.

Por último, também numa perspectiva futura seria de todo o interesse realizar ações de formação na ULSBA de forma a alertar os profissionais de saúde para esta problemática e medidas a adotar para prevenir/mitigar a resistência a antibióticos.

9. Referencias Bibliográficas

1. DGS. Plano Nacional de Combate à resistência aos antimicrobianos 2019-2023. 2019. p. 1–25.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2023. p. 1–186.
3. Europeu T de C. Relatório Especial [Internet]. 2018. Available from: https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR18_13/SR_RADICALISATI ON_PT.pdf
4. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Vet World* [Internet]. 2022 Mar 28;743–9. Available from: <http://www.veterinaryworld.org/Vol.15/March-2022/27.html>
5. Simões CMSB. Infecções Hospitalares Bacterianas no Século XXI. 2016;2. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5386/1/PPG_28283.pdf
6. OECD. Antimicrobial Resistance, Tackling the burden in the European Union. 2019.
7. Bruyndonckx R, Hoxha A, Quinten C, Ayele GM, Coenen S, Versporten A, et al. Change-points in antibiotic consumption in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:68–78.
8. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. 2022.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022. *Eur Cent Dis Prev Control* [Internet]. 2023;(November):1–27. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>
10. DGS. Antibióticos - Consumo Global [Internet]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/medicamentos-e-produtos-de-saude-2/>
11. Baptista MG de FM. Mecanismos resistencia aos antibióticos. [Lisboa]: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia; 2013.
12. Ramirez M. Resistência em bactérias de Gram-positivo. *Cadernos de Saúde.* :87–92.
13. Ramos MH da SS. Resistência em bactérias de Gram-negativo. *Cadernos de Saúde.* :93–9.
14. Silva AEF da, Rodrigues Junior OM. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem: uma revisão integrativa. *Res Soc Dev.* 2022;11(7):e44711730195.
15. Therre H. National policies for preventing antimicrobial resistance - the situation in 17 European countries in late 2000. *Eurosurveillance.* 2001;6(1).

16. Bundestag. Act on the Reform of the Communicable Diseases Law (Communicable Diseases Law Reform Act) Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften -. 2000;(July):77. Available from: http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Inf_Dis_Surveillance/inf_dis_down.pdf?__blob=publicationFile
17. Istituti Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza (AR-ISS). 2023; Available from: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/epidemiologia-italia>
18. Ministerio de Sanidad, Ministerio de Consumo, Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación, Ministerio de Defensa, Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital, Ministerio de Ciencia e Innovación, et al. Plan Nacional frente a La Resistencia a los Antibióticos 2022-2024. Aemps [Internet]. 2022; Available from: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2022-2024>
19. ECDC. EARS-Net [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
20. Ajulo S, Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. PLoS One [Internet]. 2024;19(2 February):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0297921>
21. WHO. WHO bacterial priority pathogens list, 2024 [Internet]. Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024. 72 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
22. Sousa PST. Sistemas de Vigilância das Resistências aos Antibióticos. Universidade do Algarve; 2015.
23. DGS. Norma N. 004/2013 Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. 2013. p. 1–14.
24. DGS. Infecções e resistências a antimicrobianos - relatório do programa prioritário PPCIRA. 2021. p. 1–48.
25. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annu Epidemiol Rep 2022 [Internet]. 2023;(November). Available from: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vr.g2500>
26. Atilano Carvalho P, Monteiro A, Almeida B, Correia FH, Resende V, Nunes C, et al. Perfil Epidemiológico dos Isolamentos dos Microrganismos 'Problema.' Acta Med Port [Internet]. 2019 Sep 2;32(9):600–5. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10838>
27. Silva GM, Silva CM da. Resistência antimicrobiana em pacientes de uma unidade de terapia intensiva de um hospital privado de Cascavel – PR. Res Soc Dev. 2022;11(15):e327111537347.
28. DGS. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos. 2017.
29. Chakhtoura, Nadim G. El; Bonomo, Robert A.; Jump RLP. Influence of Aging

- and Environment on Presentation of Infection in Older Adults. *Infected Dis Clin North Am.* 2017;593–608.
30. Castle S. Impact of age-related immune dysfunction on risk of infections. *Z Gerontol Geriat.* 2000;341–9.
 31. Horn C, Sprute R, Kretschmer AC, Do C, Cornely OA, Jung N, et al. Sex in infectious diseases—How sex differences influence the immune response to infections. *Inn Medizin.* 2023;64(8):752–7.
 32. Direção Geral da Saúde. Programa de vigilância epidemiológica. 2013;2013:1–22.
 33. Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *J Clin Med.* 2022;11(11).
 34. Mendes J. Infecções nosocomiais em Portugal: prevalência, controlo e terapêutica. 2013;87.
 35. Pina E, Paiva JA, Nogueira P, Silva MG. Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses. 2013.
 36. Wang M, Wei H, Zhao Y, Shang L, Di L, Lyu C, et al. Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2019;86–93.
 37. Tsalidou M, Stergiopoulou T, Bostanitis I, Nikaki C, Skoumpa K, Koutsoukou T, et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance of Multidrug Resistance Prevalence of Clinical Isolates in a Regional Hospital in Northern Greece. *Antibiotics.* 2023;12.
 38. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2016;77–84.
 39. Teixeira H, Freitas A, Sarmiento A, Nossa P, Gonçalves H, Pina M de F. Spatial patterns in hospital-acquired infections in Portugal (2014–2017). *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):1–18.
 40. IACG. Não há tempo a perder: acautelar o futuro contra infeções resistentes aos medicamentos. 2019.

10. Anexos

Anexo I – Parecer Comissão de Ética da ESTESL

CE-ESTeSL-Nº 63-2023– “Alice Isabel Rodrigues Galhardo”



 **From** Comissão de Ética <conselhodeetica@estesl.ipl.pt>
To Edna Soraia Gregorio Ribeiro <edna.ribeiro@estesl.ipl.pt>, Alice Galhardo <2022144@alunos.estesl.ipl.pt>
Cc Mestrados <mestrados@estesl.ipl.pt>
Date 2023-12-11 18:42

REFERÊNCIA INTERNA DO PROJETO: CE-ESTeSL-Nº 63-2023– “Alice Isabel Rodrigues Galhardo”

TÍTULO DO PROJETO: *Prevalência de microrganismos “problema” e resistência a antibióticos em ambiente de cuidados de saúde na Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo*

TIPO de Projeto/Estudo: Dissertação mestrado

INVESTIGADOR: Alice Isabel Rodrigues Galhardo

ORIENTADOR(ES): Edna Ribeiro

EQUIPA: Alice Galhardo, Edna Ribeiro

INSTITUIÇÃO PROMOTORA: ESTeSL-IPL

INSTITUIÇÃO(ÕES) ENVOLVIDA(S): ESTeSL-IPL

SUBMISSÃO do PROJETO: 26 outubro 2023

RESPOSTA CE-ESTeSL: 27 novembro 2023

RESPOSTA: 2 dezembro 2023

Exma. Senhora Professora Dra. Edna Ribeiro

Exma. Senhora Dra. Alice Galhardo, estudante de mestrado

Após os esclarecimentos, a Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (CE-ESTeSL) aprovou por unanimidade a emissão de parecer favorável.

O presente parecer tem em consideração a versão submetida do projeto e demais documentação enviada. Eventuais alterações nestes documentos determinam a necessidade de revisão do presente parecer.

Lembramos que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº 23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, seja dado conhecimento à CE-ESTeSL do relatório final, com as conclusões do estudo, bem como de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

Com os melhores cumprimentos,

Rute Borrego

Rute Borrego | Professora Adjunta

Presidente da Comissão de Ética

Av. D. João II, Jote 4,69,01- Parque das Nações

1990-086 Lisboa | Portugal

conselhodeetica@estesl.ipl.pt

+351 218660488 (ext. 674)

