

A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO CONTEXTO DA INFECÇÃO HOSPITALAR

BACTERIAL RESISTENCE IN THE CONTEXT OF HOSPITAL INFECTION

LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL CONTEXTO DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA

Neusa de Queiroz Santos¹

¹ Doutora em Enfermagem. Professora Adjunto III de Microbiologia Médica do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

PALAVRAS-CHAVE:

Infecção hospitalar. Resistência bacteriana a drogas. Antibióticos.

RESUMO: Este artigo aborda alguns aspectos do impacto da resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. Alerta sobre o importante papel dos profissionais de saúde no controle da infecção hospitalar e do grave problema do uso indiscriminado de antibióticos que tem provocado uma pressão seletiva sobre as bactérias do ambiente hospitalar tornando-as multiresistentes.

KEY WORDS: Hospital infection. Antibiotics resistance in drugs. Antibiotics.

ABSTRACT: This article lays out some aspects of the impact of bacterial resistance in the context of hospital infection. It alerts to the important role of health care professionals in the control of hospital infection and the grave problem of the indiscriminant use of antibiotics. These have produced a selective pressure upon bacteria in the hospital environment, making them multi-resistant.

PALABRAS CLAVE:

Infección hospitalar. Resistencia bacteriana a las drogas. Antibióticos.

RESUMEN: Este artículo aporta algunos aspectos sobre el impacto de la resistencia bacteriana en el contexto de la infección hospitalar. Alerta sobre el papel importante de los profesionales de la salud para el control de la infección hospitalar y del grave problema del uso indiscriminado de los antibióticos que han generado una presión selectiva sobre las bacterias del ambiente hospitalario tornándolas multiresistentes.

Endereço:

Neusa de Queiroz Santos
Rua Professor Bayer Filho, 223
88080300 - Coqueiros, Florianópolis, SC
E-mail: neusadoaquilles @ floripa. com. br

Artigo original: Reflexão

Recebido em: 15 de setembro de 2003
Aprovação final: 12 de fevereiro de 2004

INTRODUÇÃO

*Cada época teve seu fardo de sofrimentos e perigos mas
abrigou a esperança¹*

As bactérias são parte integral e inseparável da vida na terra. Elas são encontradas em qualquer lugar, revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal dos homens e dos animais. Elas estão intrinsecamente ligadas às vidas de organismos e aos amplos ambientes em que habitam.

Muitas bactérias são inofensivas. Algumas são benéficas para seu hospedeiro (homem, animal, planta) e provêem nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, limitando a habilidade de colonização de bactérias nocivas.

Porque as bactérias têm um curto tempo de geração – minutos ou horas – elas podem responder rapidamente as mudanças do ambiente. Assim, quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, as bactérias respondem tornando-se resistentes àquelas drogas.

A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma natural conseqüência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, também, a oportunidade da bactéria ser exposta aos mesmos. Aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência.

A resistência aos antibióticos é inevitável e irreversível! Uma conseqüência natural da adaptação da célula bacteriana a exposição aos antibióticos. O uso intenso de antibióticos na medicina, na produção de alimentos para animais e na agricultura tem causado um aumento na resistência àquelas drogas em todo mundo.

A resistência antimicrobiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países, desenvolvidos ou não. Ela é uma inevitável conseqüência do uso indiscriminado de antibióticos em humanos e animais. Na Europa e na América do Norte, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* não susceptível à penicilina (PNSSP), enterococos resistente à vancomicina (VRE) e *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL) têm emergido e se espalhado nos hospitais e nas comunidades².

Por isso, o impacto das bactérias-resistentes, e o uso indiscriminado de antibióticos no meio hospitalar é um problema mundial que vem preocupando o meio

científico. Esta problemática tem intensificado estudos na busca de viabilizar efetivamente, junto aos profissionais de saúde entre eles, médicos e enfermeiros, o uso correto e eficaz das medidas de controle da infecção hospitalar – como a lavagem das mãos – como também conscientizá-los da importância e necessidade do uso prudente de antibióticos como medida para minimizar a emergência de bactérias antibiótico-resistentes no ambiente hospitalar.

A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA INFECÇÃO HOSPITALAR PARA MINIMIZAR A RESISTÊNCIA BACTERIANA

A disseminação de bactérias antibiótico-resistentes ocorre tanto no ambiente hospitalar como na comunidade.

Hospitais, especialmente, os que possuem unidade de terapia intensiva (UTI), centro cirúrgico, unidades de pediatria, berçário neonatal, clínica médica e/o cirúrgica, em que os pacientes são tratados com antibióticos, representam um “habitat” que alberga bactérias que podem tornar-se resistentes àquelas drogas.

Alguns fatores que influenciam a seleção de mutantes antibióticos resistentes incluem o estado imunológico do paciente, o número de bactérias no sítio de infecção, o mecanismo de ação do antibiótico e o nível da droga que atinge a população bacteriana.

A partir dos meados de 1990, as sucessivas implementações da terapia anti-infecciosa têm se tornando cada vez mais difícil por causa da disseminação da resistência bacteriana, da emergência de novos patógenos e a decorrência de infecções em pacientes imunodeprimidos, nos quais as drogas antimicrobianas tornaram-se menos efetivas³.

Atualmente, muitas das infecções causadas por bactérias patogênicas conhecidas (ex.: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*), e infecções causadas por alguns patógenos reemergentes (ex.: *Mycobacterium tuberculosis*) não podem ser curadas prontamente com as drogas antimicrobianas existentes.

O impacto das bactérias resistentes é mundial e representa ameaça para a humanidade. É um grave problema de saúde pública, de grande amplitude médica-social, cujas conseqüências, para muitos estudiosos³⁻⁷ já estão aí no nosso cotidiano e, se não forem freadas, no futuro elas serão ainda mais devastadoras para a humanidade.

A infecção hospitalar⁸ é um problema tão antigo, quanto os primeiros estabelecimentos que surgiram, há séculos (325 d. C), com o objetivo de albergar pessoas doentes. Contudo, mesmo na sociedade antiga, como na moderna, esta infecção sempre causou impacto e preocupação, na área médica, pelo seu alto índice de mortalidade.

A introdução de procedimentos para melhorar as condições sanitárias e das práticas de higiene instituídas nos hospitais, ocorridas no final do século XIX, reduziram drasticamente as taxas de infecção hospitalar.

Os principais expoentes e líderes desta inquietante batalha do controle da infecção hospitalar foram Wendel, Holmes, Semmelweis, Nightingale, Pasteur e Lister.

Todas estas medidas de assepsia, introduzidas nos hospitais, no século XIX, vieram provar que elas são importantes e muito eficazes na prevenção e controle da infecção hospitalar. Nos anos subsequentes, estas técnicas assépticas foram implementadas com outras inovações, como, o uso de luvas, uso do calor (esterilização) para destruir bactérias, e tornar estéreis instrumentos cirúrgicos, aventais, propés, máscaras, luvas. Todos estes materiais, mais o conjunto de medidas de assepsia e de anti-sepsia, são utilizados amplamente nos centros cirúrgicos e demais setores de hospitais no intuito de reduzir ao máximo as taxas de infecção.

O moderno controle da infecção hospitalar está fundamentado no trabalho de Ignaz Semmelweis, quando, em 1847, demonstrou a importância da lavagem das mãos para o controle da transmissão da infecção nos hospitais⁹. Por quase um século, porém, os esforços para o controle da infecção hospitalar foram de qualidade irregular.

No início do século XX, a mais importante descoberta científica, na área médica, que veio contribuir para o controle das infecções bacterianas, entre elas as hospitalares, foi a da penicilina, antibiótico introduzido durante a segunda guerra mundial e, posteriormente, seguido pela descoberta de outros antibióticos¹⁰.

Infelizmente, em pleno século XXI, com todo avanço tecnológico, a infecção hospitalar continua ainda sendo causa de altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Hoje, indubitavelmente, a resistência bacteriana adquirida pelos antibióticos é um grave e importante problema nos hospitais. Atualmente existem três principais forças que estão envolvidas nas infecções hospitalares¹¹. A primeira força é o uso excessivo de

antimicrobianos nos hospitais. A segunda força é que muitos profissionais de saúde falham em não adotar as medidas básicas de controle de infecção hospitalar, tais como a lavagem das mãos. A terceira, é constituída por pacientes hospitalizados que têm sistema imune muito comprometido.

INFECÇÃO HOSPITALAR: A RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Infecção hospitalar é qualquer processo infeccioso que se manifesta quando da permanência do paciente no hospital ou que pode ser relacionado à hospitalização¹². A cada ano, aproximadamente, dois milhões de hospitalizações resultam em infecção hospitalar¹³.

Num grande hospital universitário, demonstrouse que as infecções atribuídas a bacteriemia adquiridas naquele hospital aumentaram o tempo da permanência do paciente na UTI por um período de 8 dias e, o tempo de hospitalização por 14 dias, sendo que as bacteriemias foram responsáveis por uma taxa de mortalidade de ordem de 35%¹⁴. Outro trabalho preconiza que as infecções de feridas cirúrgicas, adquiridas nos hospitais, aumentam a permanência do paciente na instituição hospitalar em média 7,4 dias e é também causa de morte¹⁵.

O estupendo sucesso da penicilina, no controle das infecções causadas por “bactérias Gram positivas”, levou à falsa concepção de que os antibióticos poderiam controlar e, eventualmente, erradicar todas as doenças infecciosas. A cuidadosa lição aprendida no passado relativa à técnica asséptica, como a lavagem das mãos, não foi, contudo, observada como devia ser¹⁶.

Entretanto, o aparecimento da bactéria *Staphylococcus aureus*, resistente à penicilina, na metade desse século, levou a uma devastadora epidemia hospitalar com esses agentes. Esta bactéria infectava, com frequência, pacientes internados nas unidades cirúrgicas e pediátricas¹⁷. Assim, a euforia da descoberta do antibiótico é substituída subitamente pelo desencanto diante do número crescente de amostras bacterianas que, rapidamente, adquirem resistência a estas drogas.

Então, nas últimas décadas, a resistência bacteriana tem causado um impacto significativo no ambiente hospitalar e na comunidade do mundo todo.

Atualmente, muitos patógenos clinicamente importantes são resistentes para todos ou quase todos antibióticos. Este fenômeno da resistência bacteriana mundial é

assustador, especialmente no ambiente hospitalar.

No Brasil, também, o panorama da resistência bacteriana é preocupante, e o crescente surgimento de novas amostras de bactérias resistentes nos hospitais brasileiros vêm causando preocupação entre os profissionais de saúde. Para um infectologista, brasileiro, o uso de antibióticos está diretamente relacionado a este aumento da incidência da resistência bacteriana¹⁸. O uso inadequado de antibióticos aumenta o risco de seleção, de cepas bacterianas resistentes.

Destaca-se que, entre 1990 a 1996, nos Estados Unidos, o *Staphylococcus aureus* foi o mais comum agente causador das infecções hospitalares, conforme relato do Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Hospitalar, daquele país, sendo o líder das pneumonias hospitalares e das infecções de feridas cirúrgicas e é considerado a segunda causa de bacteriemias hospitalares⁶.

O problema da resistência do *S. aureus* à meticilina foi descrita pela primeira vez, nos anos 60, tornando-se prevalente desde 1980. São endêmicos, em muitos hospitais, e mesmo epidêmicos em alguns, geralmente sendo resistentes, em 30%, de todas as infecções causadas por *S. aureus*¹⁹. Estas amostras resistentes de *S. aureus* à meticilina são denominadas de MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*).

Por enquanto, a vancomicina é a única droga que pode consistentemente tratar *S. aureus*-resistente-à-meticilina. Infelizmente, em 2000, no Japão já foram isoladas, em um hospital pediátrico, algumas cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina.

Contudo, desde 1989, hospitais têm relatado um rápido aumento da resistência à vancomicina no gênero *Enterococcus*²⁰, uma bactéria Gram positiva, que também causa infecção hospitalar.

Assim, a infecção hospitalar, que representa um grave e relevante problema de saúde pública, requer uma vigilância epidemiológica constante, rigorosa e exige também uma atenção redobrada de todos os profissionais de saúde, da administração hospitalar, da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e do Governo.

O HOSPITAL COMO MEIO AMBIENTE DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

É ingênuo acreditar que a única influência da hospitalização sobre a doença é diminuir ou parar o seu progresso. A internação do paciente, em um hospital não é passaporte para a saúde. Muito pelo contrário, hospitais constituem uma forte e importante

fonte de infecções. Os hospitais são verdadeiras fortalezas das bactérias antibiótico-resistentes. O meio ambiente hospitalar alberga uma grande variedade de microorganismos, especialmente bactérias. Muitos destes agentes bacterianos, embora normalmente não patogênicos, são capazes de rapidamente sobrepujarem a baixa resistência dos pacientes imunodeprimidos e podem causar doenças infecciosas.

O crescente interesse, em estudar e melhor analisar o problema da infecção hospitalar, está voltado, principalmente, para o fenômeno das bactérias antibiótico-resistentes.

Durante os anos de 1960 e 1980, um novo espectro de agentes microbianos, incluindo “bactérias Gram negativas”, despontou como importantes agentes causadores de infecção hospitalar.

Mais recentemente, outros microorganismos Gram positivos, como os *Enterococcus*, têm assumido uma papel relevante na infecção hospitalar. Enterococcus-Vancomicina-Resistentes (EVR) foi pela primeira vez detectado na Europa em 1988, e está emergindo como um problema global da saúde pública. Nos Estados Unidos, a transmissão hospitalar por EVR de paciente para paciente tem sido enfatizado na grandeza de 3,7-10²¹.

Ao mesmo tempo, o *marketing* dos antibióticos, promovido principalmente pelas indústrias farmacêuticas, da venda destas drogas como eficazes para combater infecções bacterianas prossegue aceleradamente em todo o mundo. Assim, nos últimos anos, novos antibióticos de amplo espectro têm sido introduzidos na clínica médica.

Até pouco tempo, a prolongada luta contra as doenças infecciosas parecia estar, em parte, praticamente resolvida, pois as vacinas protegiam aproximadamente 8 de 10 crianças do mundo contra doenças mortais (como, varíola, difteria, tétano, tuberculose) e a “droga milagrosa”, os antibióticos tratavam eficazmente um grande número de doenças infecciosas. Com efeito, essas medidas criaram, no meio médico, uma falsa sensação de segurança, assim, os médicos passaram a usar o antibiótico de modo indiscriminado ou inadequado.

As doenças infecciosas ainda continuam sendo a principal causa de mortalidade no mundo. Atualmente, morrem vitimadas por doenças infecciosas 17 milhões de pessoas, em sua maioria, crianças pequenas¹⁶.

Para o infectologista do Hospital das Clínicas

de São Paulo⁶, infelizmente, a formação clínica de alguns colegas médicos, de diversas especialidades, no que se refere à prescrição correta do uso de antibióticos, é muito deficiente. Ressalta também que cerca de 50% a 60% dos medicamentos utilizados no ambiente hospitalar são antibióticos. Comenta, ainda, que esses medicamentos são prescritos de forma excessiva e, muitas vezes, a escolha do grupo de antibióticos para aquela determinada infecção é inadequada.

O uso indiscriminado de antibióticos, na área médica, é um fato citado em diversos trabalhos nacionais e internacionais^{6-7, 11, 20, 22}.

Neste contexto, a resistência de microorganismos aos antimicrobianos tem aumentado de maneira espetacular nas últimas décadas, com efeitos devastadores sobre a luta contra doenças, tais como, tuberculose (que recrudescer com o advento da AIDS), cólera, desintéria bacilar, pneumonia e infecções hospitalares. O mesmo se aplica a *Salmonella*, um dos principais agentes bacterianos causadores de infecções transmitidas por alimentos, e as bactérias enterocócicas que provocam uma multiplicidade de complicações em pacientes hospitalizados.

Assim, longe de estar acabada, a luta contra as doenças infecciosas tona-se, agora, ainda mais severa e difícil, pois o uso indiscriminado de antibióticos tem aumentado consideravelmente o número de diferentes espécies bacterianas, resistentes aos antimicrobianos usados normalmente no comércio. Algumas infecções, como a causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, estão se tornando praticamente incuráveis ou intratáveis devido à resistência do mesmo aos antimicrobianos²¹.

O meio hospitalar constitui um vasto e excelente *habitat* para bactérias adquirirem resistência aos antibióticos. De um modo geral, o paciente internado está imunodeprimido e sujeito a diversas terapias, medicamentosas e/ou invasivas que o torna susceptível a adquirir infecção hospitalar. Qualquer falha ou negligência, dos profissionais de saúde, em relação as medidas de controle de infecção hospitalar (como a lavagem das mãos), aumenta a chance de uma infecção hospitalar²³.

Por isso alerta-se que os pacientes hospitalizados são usualmente de alto risco para adquirir infecção hospitalar por diferentes fatores predisponentes, ressaltam-se entre eles: 1) eles tendem a ser mais susceptíveis para a infecção por causa de sua condição de doente, e este risco aumenta quando eles são expostos a certos procedimentos invasivos (catéter venoso, e/ou urinário, endoscopia, traqueostomia). 2) se o paci-

ente é imunodeprimido (subnutrição, AIDS, câncer, uso de corticóides e antibióticos), possui maior predisposição para adquirir infecção hospitalar. 3) microorganismos que usualmente não são patogênicos, são capazes de causar infecção hospitalar²⁴. O autor completa dizendo que as infecções hospitalares ocorrem, em parte, devido à prevalência de pacientes doentes e à presença de microorganismos patogênicos que são amplamente selecionados, em cepas antibiótico-resistentes no ambiente hospitalar.

O uso indiscriminado dos antibióticos, para o controle das infecções, carregam com eles o risco de selecionar organismos resistentes, muitos dos quais não serão mais controlados, se causarem futuras infecções²⁵.

É o caso da *Pseudomonas aeruginosa*, bactérias-antibiótico-resistentes, que têm aumentado dramaticamente, ao passo que outras consideradas no passado inofensivas, como as bactérias que compõem a nossa flora normal (exemplo: *Staphylococcus epidermidis*), têm sido agora causa de infecções hospitalares nestes recentes anos²⁶.

A *Serratia marcescens* tem sido freqüentemente causa de infecções sendo isolada de várias fontes do meio ambiente hospitalar, entre elas soluções desinfetantes e anti-sépticos²⁷. Ressalta-se que esta bactéria pode apresentar resistência a estas soluções, normalmente, são usadas nos hospitais como meio de controle de microorganismos.

Portanto, o ambiente hospitalar suporta a aquisição de microorganismos patogênicos ou potencialmente patogênicos resistentes a antibióticos, complicando o tratamento da infecção causada pelos mesmos.

Vários autores em seus artigos científicos publicados em todo o mundo e no Brasil referem-se à infecção hospitalar e alertam para o grave problema das bactérias-antibióticos-resistentes e o uso indiscriminado destes agentes nos hospitais, quer como profilático ou para controle das infecções^{7,10,12,17,25,28-30}. A situação da infecção hospitalar é mais séria agora, pelo aumento do número de amostras bacterianas resistentes a antibióticos⁸.

Além da emergência de novas doenças infecciosas (Hantavírus, Ébola, AIDS), a saúde da coletividade está ameaçada pelas bactérias que desenvolveram resistência aos antibióticos, mais notadamente à multi-resistência as drogas, como é o caso do *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus* sp. *Staphylococcus* sp. *Pseudomonas* sp.

A emergência da resistência das bactérias aos

antibióticos tem sido exacerbada pelo uso indiscriminado e pela morosidade no desenvolvimento de novos antibióticos²².

Entre o impacto e as conseqüências do uso indiscriminado dos antibióticos destacam-se: seleção de cepas de bactérias resistentes, implicações ecológicas e epidemiológicas, risco de super infecções, maior incidência de efeitos colaterais, e, o mais importante, o elevado número de óbitos resultantes daquelas infecções.

É neste contexto que se incorpora bem o pensamento: nós usualmente pensamos nos hospitais como locais onde as doenças são tratadas, não lugares onde nós adquirimos doenças³⁰.

REFLEXÕES FINAIS

A visão geral abordada, neste artigo, sobre os perigos inerentes à hospitalização e o impacto da resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar, evidencia o importante papel dos profissionais de saúde, especialmente médicos e enfermeiros, no controle da infecção hospitalar e da co-participação responsável dos mesmos no intuito de minimizar a emergência de novas cepas de bactérias antibiótico-resistentes.

Cabe aos profissionais de saúde refletirem sobre as graves conseqüências do uso indiscriminado de antibióticos e da importância da necessidade de se adotar, rigorosamente, as medidas de assepsia para o controle de infecção hospitalar.

Infecção hospitalar controlada, resistência bacteriana diminuída!

Não havendo, pois, casos de infecção hospitalar, não há necessidade do uso de antibióticos para tratá-la, diminuindo a pressão seletiva sobre as bactérias do ambiente hospitalar e dos pacientes.

Os importantes avanços, conhecidos até hoje, para o controle total de doenças infecciosas têm sido através de imunizações, dos cuidados de higiene ou de medidas de assepsia, particularmente, a **lavagem das mãos**.

Logo, é necessário conscientizar os profissionais de saúde para que os mesmos venham adotar, com responsabilidade, na sua prática assistencial, as principais medidas básicas para o controle das infecções hospitalares e também, quando for o caso, estimulá-las a prática do **uso prudente de antibióticos**.

Então, há uma necessidade de que ocorra, ur-

gentemente, uma mudança consciente e radical no comportamento e de atitudes de todos os profissionais de saúde, do consumidor (paciente), dos pesquisadores, dos empresários das indústrias farmacêutica, da administração hospitalar e do próprio governo e de muitos outros envolvidos no processo do controle da resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.

O fenômeno da resistência bacteriana não é um problema individual, mas coletivo e mundial.

O impacto da resistência bacteriana aos antibióticos representa uma ameaça para a continuidade da vida humana no planeta terra.

O cuidar da vida presente e futura da humanidade, é uma obrigação de todos mas, particularmente, dos profissionais de saúde (médicos e enfermeiros) que têm a vida de seus pacientes em suas próprias mãos.

REFERÊNCIAS

- 1 Peccei A. Cem páginas para o futuro. Brasília: Ed. da Universidade de Brasília; 1981.
- 2 Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1996; 2(3):200-8.
- 3 Lemonick MD. The killers all around. *TIME* 1994 Sept; 144(11):34-41.
- 4 Richet HM. Better antimicrobial resistance surveillance efforts are needed. *ASM News* 2001 Jun; 67(6):304-9.
- 5 Servolo de Medeiros EA. Prescrição de antibióticos no Brasil é inadequada. *Amplio Espectro* 2001 Ago; 6(1): 6-9.
- 6 Santos NQ. O uso indiscriminado de antibióticos na ecologia das bactérias-antibiótico-resistentes associadas à problemática da infecção hospitalar: conhecimento e prática de profissionais de saúde, a luz da ética da responsabilidade de Hans Jonas [tese]. Florianópolis (SC): Programa de Pós-Graduação em Enfermagem/ UFSC; 2002.
- 7 Santos NQ. Infecção hospitalar: uma reflexão histórico-crítica. Florianópolis: Editora da UFSC; 1997.
- 8 Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):188-92.
- 9 Pelczar Jr MJ, Chan ECS, Krieg NR. *Microbiology: concepts and applications*. New York: McGraw - Hill; 1993.
- 10 Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):1888-92.
- 11 Burton Gwendolyn RW. *Microbiology for the health*

- Science. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1992.
- 12 Haley RW, Culver DH. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistic. *Am J Epidemiol* 1985; 121:159.
- 13 Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critical ill patients, excess length of stay, extra coast, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271:1598-601.
- 14 Kaye KS, Sands K, Donahue JG, Chan KA, Fishman P, Platt R. Preoperative drug dispensing as predictor of surgical site infection. *Emerg Infect Dis* 2001 Jan-Feb; 7(1):57-65.
- 15 Dembry L, Marcus M, Zervos J, Hierholzer Jr WJ. Nosocomial bacterial infections. In: Evans AS, Brachman PS, editors. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 3th ed. New York: Plenum Publishing Corporation; 1998. p. 501- 28.
- 16 La Force MF. The Control of infections in hospitals:1750 to 1950. In: Wenzel R.P. *Prevention and control of nosocomial infections*. 2nd ed. Baltimore: Williams e Wilkins; 1993. p.1-12.
- 17 Grinbaum RS. Tornando a racionalização de antimicrobianos mais racional. *Prát Hosp* 2000 Set-Out; 2(11): 65-8.
- 18 Panlilio AL, Cuver DH, Gayneas RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; (13):582-6.
- 19 Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* Infection in New York City Hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1):9-17.
- 20 Mac Donald CL, Matthew JK, Fred CT, William RJ. Vancomycin-resistant *Enterococci* outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg Infect Dis* 1997 Jul-Set; 3(3):311-7.
- 21 Rao GG. Risk and factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 1998; 55(3):323-30.
- 22 Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 2001 Mar-Apr; 7(2): 234-40.
- 23 Postgate J. *Microbes and man*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 1992.
- 24 Brock TD, Madigan M, Martinko JM, Parker J. *Biology of microorganisms*. 7th. New Jersey: Prentice Hall; 1994.
- 25 Vatopoulos AC, Kalapothaki V, Legakis NJ. Risk factors for nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *J Hosp Infect* 1966 Sept; 34(1):11-2.
- 26 Boyce JM. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:639-42.
- 27 Neves J. Controle das infecções hospitalares: uma questão de educação dos profissionais de saúde. *HFA Publ Téc Cient* 1988 Out-Dez; 4: 421-30.
- 28 Mertens R. Hospital infection in Europe - towards in international surveillance. *Hosp Originated Sepsis Ther* 1990; 1: 6-9.
- 29 Jarvis WR. Handwashing - the Semmelweis lesson for gotten? *Lancet Infect Dis* 1994 Nov; 344:1311-2.
- 30 Vandemark PJ, Batzing BL. *The microbes: an introduction to their nature and importance*. [S.l.]: Benjamin/Cummings; 1987.