ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Estudo multicêntrico de resistência aos antimicrobianos em nove hospitais portugueses

Comparação de resultados num intervalo de uma década

/ J. Melo-Cristino[1,2] / A. F. Alves[3] / J. M. Amorim[4] / J. Diogo[5] / L. M. Lito[2] / P. Lopes[6] / J. Marques[7] / T. Marques[8] / F. Martins[9] / L. Monteiro[2] / I. Nascimento[5] / M. A. Pessanha[9] / J. Piedade[8] / M. H. Ramos[4] / G. Ribeiro[10] / A. Rodrigues[5] / M. J. Salgado[2] / L. Sobral[6] / O. Spencer[7]

[1] Laboratório de Microbiologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa.

[2] Laboratório de Bacteriologia, Hospital de Santa Maria. Lisboa.

[3] Laboratório de Bacteriologia, Centro Hospitalar de Coimbra.

[4] Serviço de Microbiologia, Hospital de Santo António, Porto.

[5] Laboratório de Bacteriologia, Hospital Garcia de Orta, Almada.

[6] Laboratório de Bacteriologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

[7] Laboratório de Bacteriologia, Hospital de São José, Lisboa.

[8] Laboratório de Bacteriologia, Hospital de Santa Cruz, Carnaxide.

[9] Laboratório de Bacteriologia, Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa.

[10] Laboratório de Bacteriologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

Correspondência:
J. Melo Cristino
Instituto de Microbiologia
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Prof Egas Moniz
1649-028 Lisboa
Tel.: 217985180 / Fax: 217999459
E-mail: melo_cristino@fm.ul.pt

/ Resumo

A susceptibilidade aos antimicrobianos das bactérias mais frequentemente isoladas nos laboratórios de bacteriologia foi avaliada em nove hospitais nacionais em 2003. Verificou-se resistência à ciprofloxacina em 23,4% das estirpes de *Escherichia coli* (estudadas cerca de 11000), 18,0% em *Klebsiella* (c.2850), 17,5% em *Proteus mirabilis* (c. 1850) e 18,1% em *Enterobacter* (c.1180). A resistência à ceftazidima e cefotaxima, indicadora de presença de beta-lactamases de espectro estendido, encontrou-se em 6% de *E. coli*, 23,9% de *Klebsiella* e 2,4% de *P. mirabilis*. Em *Pseudomonas aeruginosa* (c. 5880) demonstraram-se valores de resistência entre 10% e 30% em relação a todos os antimicrobianos ensaiados. Em *Acinetobacter baumannii* (c. 1360) verificaram-se valores muito elevados de resistência, superiores a 80% para quase todos os antibióticos, com excepção da tobramicina (25,7%) e da amicacina (44,1%). Em *Staphylococcus aureus* (c.7000) a resistência à meticilina foi elevada (47,5%), embora com diferenças significativas nos diversos hospitais, e nas espécies *Staphylococcus epidermidis* (c. 2880) e *Staphylococcus haemolyticus* (c. 530) os valores foram superiores, respectivamente 76,9% e 84,0%. Não se encontraram estirpes de estafilococos com susceptibilidade diminuída ou com resistência à vancomicina. Em *Enterococcus faecalis* (c. 2700) a resistência à ampicilina foi baixa (1,5%) e à vancomicina foi de 3,5%, situação muito distinta do que se verificou na espécie *Enterococcus faecium* (c. 620) onde as resistências à ampicilina e à vancomicina atingiram valores de 85,7% e 31,8%, respectivamente. Na comparação dos resultados obtidos em 2003 com os encontrados em 1993 e 1994 nos mesmos hospitais salientam-se, nas bactérias gram-negativas, um aumento acentuado da resistência às quinolonas nas *Enterobacteriaceae*, uma diminuição da resistência à gentamicina e o aumento de resistência às cefalosporinas de 3ª geração em *E. coli* e *Proteus*, para além de *Klebisella*, já frequente há 10 anos. Nas bactérias Gram-positivas verificou-se a persistência de resistência elevada à meticilina em *Staphylococcus* e um aumento da resistência à vancomicina em *Enterococcus*.

/ Abstract

Antimicrobial susceptibility of the most frequently isolated bacteria in clinical bacteriology laboratories was studied in nine Portuguese hospitals in 2003. Ciprofloxacin resistance was detected in 23.4% Escherichia coli isolates (c. 11000 were tested), 18% Klebsiella (c.2850), 17.5% Proteus mirabilis (c.1850) and 18.1% Enterobacter (c.1180) isolates. Resistance to ceftazidime or cefotaxime, suggesting extended-spectrum beta-lactamase production, was found in 6% E. coli, 23.9%

Klebsiella and 2.4% P. mirabilis isolates. Among Pseudomonas aeruginosa isolates (c. 5880) resistence levels ranged between 10% and 30% with respect to all antimicrobials tested. Very high levels of resistance were detected in Acinetobacter baumannii isolates (c. 1360), higher than 80% for all antimicrobials tested except tobramycin (25.7%) and amikacin (44.1%). Methicillin resistance in Staphylococcus aureus (c. 7000) was high (47.5%), although significant differences were found among hospitals. In the coagulase negative species Staphylococcus epidermidis (c. 2880) and Staphylococcus haemolyticus (c. 530) methicillin resistance was even higher, 76.9% and 84.0% respectively. No vancomycin resistance was detected among staphylococci. In Enterococcus faecalis (c. 2700) ampicillin resistance was low (1.5%) and vancomycin resistance was 3.5%. In contrast, in Enterococcus faecium (c.620), ampicillin resistance was 85.7% and vancomycin resistance 31.8%. The comparison of these results with those obtained in 1993 and 1994 in the same hospitals shows a sharp increase in quinolone resistance and lower gentamicin resistance levels among Enterobacteriaceae, and the upsurge of resistance to 3rd generation cephalosporins in E. coli and P. mirabilis. Among Gram-positive bacteria, the high levels of methicillin resistance in staphylococci persisted and among enterococci there was an increase in vancomycin resistance.

/ Introdução

A resistência aos antimicrobianos é um problema crescente e de grande importância em saúde pública a nível global. A situação actual em diversos países é muito preocupante porque o isolamento de certas espécies bacterianas multirresistentes é cada vez mais frequente, o que coloca sérias dificuldades na terapêutica etiotrópica. Contudo, há diferenças muito acentuadas em diversas regiões geográficas e, mesmo em países vizinhos, ela pode ocorrer de forma muito significativa. A situação é dinâmica e, por vezes, observam-se variações marcadas no mesmo local em intervalos de tempo não muito longos.

As razões referidas, aliadas ao interesse do conhecimento objectivo da resistência aos antimicrobianos em Portugal, levou um grupo de microbiologistas de vários hospitais nacionais à divulgação conjunta, desde há uma década, da realidade nacional, espelhada pelos resultados observados nesses hospitais.

O trabalho agora apresentado inclui informação actualizada sobre a situação referente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas mais frequentemente isoladas em laboratórios hospitalares, oriundas tanto de doentes hospitalizados como da comunidade, permitindo o conhecimento da realidade nacional em hospitais de cinco cidades do País.

A divulgação destes resultados possibilita ainda analisar a evolução, numa década, das resistências nos diferentes microrganismos, detectar o aparecimento de novas resistências, avaliar a importância de estirpes multirresistentes em cada hospital e comparar a situação nacional com a de outros países, mesmo os geograficamente mais próximos.

Finalmente, a presente informação fornecerá um conhecimento mais actualizado e alargado aos clínicos, aspecto importante para a fundamentação da terapêutica, antes de ser conhecido o agente etiológico específico e sua susceptibilidade aos antimicrobianos.

/ Material e métodos

Hospitais participantes

Participaram no estudo nove hospitais: Da região norte o Hospital de Santo António do Porto e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Da região centro os Hospitais da Universidade de Coimbra e o Centro Hospitalar de Coimbra. Da região sul o Hospital de Santa Cruz, Hospital de Santa Maria, Hospital de São Francisco Xavier e Hospital de São José, todos de Lisboa e o Hospital Garcia de Orta de Almada.

Microrganismos e agentes antimicrobianos seleccionados

Os microrganismos e agentes antimicrobianos seleccionados foram:

Bactérias Gram-negativas:
Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp. e *Enterobacter* spp.: Ampicilina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, co-trimoxazol, ciprofloxacina e gentamicina.
Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.: Gentamicina, tobramicina, amicacina, piperacilina + tazobactamo, aztreonamo, imipenemo, ceftazidima, ciprofloxacina.

Bactérias Gram-positivas:
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis e *Staphylococcus haemolyticus*: Penicilina, meticilina/oxacilina, eritromicina, gentamicina, ciprofloxacina, vancomicina e co-trimoxazol.
Enterococcus faecalis e *Enterococcus faecium*: Ampicilina, gentamicina (alta concentração), estreptomicina (alta concentração) e vancomicina.

Em cada laboratório foram incluídos no estudo todos os microrganismos isolados de produtos biológicos desde que valorizados como potenciais agentes de infecção.

Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos

As metodologias para a determinação da susceptibilidade *in vitro* aos antimicrobianos foram as seguidas por rotina nos nove laboratórios participantes e são internacionalmente reconhecidas como adequadas. Cada laboratório pratica um programa interno de controlo de qualidade específico para a metodologia que utiliza e participa no UKNEQAS (United Kingdom National Externe Quality Assessment Scheme for Microbiology), um prestigiado programa internacional de avaliação externa da qualidade que inclui a determinação da susceptibilidade a antimicrobianos.

QUADRO I – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *ESCHERICHIA COLI* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Cefra	Ceftaz	Cefotax	Cotri	Cipro	Genta
HUC	1635 (52,4)	1635 (19,0)	1635 (8,0)	1635 (8,0)	1635 (31,0)	1635 (26,0)	1635 (10,0)
CHC	1237 (50,9)	1237 (11,9)	1237 (7,6)	1237 (7,6)	1237 (23,6)	1237 (10,0)	1237 (8,6)
SFX	315 (63,5)	315 (33,0)	315 (9,8)	315 (9,8)	315 (33,0)	315 (23,8)	315 (13,3)
HSC	777 (58,0)	777 (47,2)	777 (4,8)	777 (4,8)	777 (43,0)	777 (31,0)	777 (8,2)
HSM	2497 (56,1)	2497 (23,2)	2486 (4,9)	2490 (4,9)	2494 (33,0)	2432 (20,5)	2477 (9,2)
HSJ	635 (61,9)	635 (20,9)	635 (11,0)	635 (11,0)	635 (37,0)	635 (33,1)	635 (13,1)
HSA	1973 (61,9)	1973 (72,2)	1973 (5,0)	1973 (5,0)	1973 (42,0)	1973 (32,5)	1973 (14,5)
VNG	984 (60,6)	984 (68,2)	984 (2,0)	984 (1,7)	984 (29,7)	984 (22,9)	984 (4,2)
HGO	1049 (56,6)	1049 (30,8)	1049 (3,2)	1049 (3,2)	1049 (31,2)	1049 (13,3)	1049 (4,1)
Total	11 102	11 091	11 095	11 095	11 099	11 037	11 082
R (%)	**57,3**	**36,6**	**6,0**	**6,0**	**33,9**	**23,4**	**9,6**

Ampi - ampicilina; **Cefra** - cefradina; **Ceftaz** - ceftazidima; **Cefotax** - cefotaxima; **Cotri** - Co-trimoxazol; **Cipro** - ciprofloxacina; **Genta** - gentamicina.
HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra; **CHC** - Centro Hospitalar de Coimbra; **SFX** - Hospital de São Francisco Xavier; **HSC** - Hospital de Santa Cruz; **HSM** - Hospital de Santa Maria; **HSJ** - Hospital de São José; **HSA** - Hospital de Santo António; **VNG** - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia; **HGO** - Hospital Garcia de Orta.
R (%) - média de resistência em percentagem; **ND** - não determinado.

/ Resultados

Os valores de susceptibilidade aos antimicrobianos das estirpes estudadas no ano de 2003 estão apresentados nos Quadros I a XI. Indicam-se, para cada microrganismo, o número total de estirpes estudadas, o valor percentual da resistência para cada um dos antimicrobianos ensaiados em cada hospital e a média global de resistência.

/ Discussão

A apresentação conjunta da experiência de vários laboratórios hospitalares, entre eles os pertencentes aos hospitais nacionais de maior dimensão, não é tarefa fácil e tem algumas limitações que deverão ser consideradas. Os hospitais participantes apresentam diferenças em aspectos relevantes como a sua dimensão, a existência de serviço de urgência permanente e valências médicas contempladas, a população que serve e as especialidades médicas ou cirúrgicas para que estão mais dirigidos.

Todos os laboratórios participantes estudam produtos oriundos tanto de doentes hospitalizados como de doentes em ambulatório. Contudo, não foi possível caracterizar a amostra nos componentes hospitalar e comunitário porque, apesar de a maioria dos produtos estudados ter origem em doentes hospitalizados, não foi obtida informação sistemática sobre o tempo de internamento em cada caso, o que impossibilitou a individualização de uma parcela que reflectisse infecção hospitalar.

Para a avaliação da susceptibilidade aos agentes antimicrobianos os microrganismos estudados foram escolhidos pela elevada frequência com que são isolados (estão contemplados todos os microrganismos mais vezes isolados em todos os laboratórios participantes) e também pela importância clínica e condicionalismos terapêuticos que as infecções por eles causadas podem colocar.

Os agentes antimicrobianos ensaiados foram seleccionados não só pelo seu potencial interesse terapêutico como também pelo interesse epidemiológico e ecológico que a resistência, quando detectada, poderá significar.

De entre os bacilos Gram-negativos, as enterobacteriacias são os mais frequentemente isolados nos laboratórios hospitalares. Destas, predominam largamente *E. coli*, seguida de *Klebsiella* spp. e são também frequentes os géneros *Enterobacter* e *Proteus*.

No presente trabalho estudaram-se mais de 11 000 estirpes de *E. coli*. Ao contrário do que se verificava há cerca de uma década, os valores de resistência encontrados sofreram alterações importantes e, nalguns casos, preocupantes. Nos antibióticos beta-lactâmicos, houve um aumento da resistência à ampicilina (de 47,7% para 57,3%), à cefalotina (de 12% para 36,6%) e às cefalosporinas de 3ª geração, por exemplo a ceftazidima e cefotaxima (de 1,5% para 6,0%). Esta última é sugestiva de produção de beta-lactamases de espectro estendido e é particularmente significativa. De facto, em 1993 e 1994[1,2] a situação não se verificava na maioria dos hospitais participantes e, nos casos em que foi detectada, a prevalência era muito reduzida, ao contrário da actualidade em que a situação é observada em todos os hospitais e, em alguns casos, atinge valores de cerca de 10% da totalidade dos microrganismos isolados. Outro aumento muito acentuado verificou-se na resistência às quinolonas (ciprofloxacina), passando o valor médio de 6,3% para os 23,4% actuais. Apenas em relação ao co-trimoxazol não se observaram alterações e estas foram também discretas na resistência à gentamicina.

Do género *Klebsiella* foram incluídas mais de 2800 estirpes. A resistência à ampicilina é característica da espécie e em relação às cefalosporinas, apesar de se terem verificado valores médios mais

QUADRO II – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *KLEBSIELLA* SPP. EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Cefra	Ceftaz	Cefotax	Cotri	Cipro	Genta
HUC	648 (100)	648 (48,0)	648 (41,9)	648 (41,9)	648 (50,0)	648 (13,0)	648 (11,9)
CHC	196 (96,9)	196 (30,6)	196 (29,6)	196 (25,0)	196 (34,2)	196 (16,3)	196 (26,0)
SFX	77 (100)	77 (27,3)	77 (10,4)	77 (10,4)	77 (23,4)	77 (3,9)	77 (11,7)
HSC	110 (97,3)	110 (35,5)	110 (12,3)	110 (15,5)	110 (38,2)	110 (32,0)	110 (6,4)
HSM	757 (96,1)	759 (32,2)	758 (14,6)	758 (15,1)	757 (28,1)	730 (13,8)	760 (20,0)
HSJ	236 (100)	236 (24,6)	236 (17,8)	236 (18,6)	236 (26,3)	236 (17,8)	236 (14,8)
HSA	1973 (100)	1973 (46,6)	1973 (21,4)	1973 (21,8)	1973 (62,5)	1973 (39,2)	1973 (22,4)
VNG	224 (100)	224 (41,1)	224 (18,0)	224 (18,0)	224 (25,9)	224 (21,4)	224 (5,4)
HGO	191 (100)	191 (29,3)	191 (3,1)	191 (3,1)	191 (12,6)	191 (1,1)	191 (4,7)
Total	2855	2857	2856	2856	2855	2828	2858
R (%)	**98,7**	**37,7**	**23,8**	**23,8**	**37,2**	**18,0**	**15,6**

QUADRO III – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *PROTEUS MIRABILIS* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Cefra	Ceftaz	Cefotax	Cotri	Cipro	Genta
HUC	296 (44,9)	296 (23,0)	296 (6,1)	296 (1,0)	296 (42,9)	296 (17,9)	296 (15,9)
CHC	211 (27,0)	211 (5,2)	211 (0,0)	211 (0,5)	211 (26,0)	211 (6,6)	211 (6,6)
SFX	59 (44,1)	59 (15,3)	59 (6,8)	59 (6,8)	59 (44,1)	59 (11,9)	59 (20,3)
HSC	102 (47,1)	102 (23,5)	102 (0,0)	102 (1,0)	102 (44,0)	102 (21,6)	102 (15,7)
HSM	416 (34,3)	416 (23,5)	416 (0,0)	416 (0,0)	416 (26,4)	404 (7,6)	413 (9,9)
HSJ	174 (50,0)	174 (13,2)	174 (0,0)	174 (0,0)	174 (39,1)	174 (21,3)	174 (13,2)
HSA	294 (55,4)	294 (53,4)	294 (11,5)	294 (10,5)	294 (54,8)	294 (40,2)	294 (26,5)
VNG	126 (39,7)	126 (41,3)	126 (0,8)	126 (0,8)	126 (38,9)	126 (18,3)	126 (14,3)
HGO	186 (34,9)	186 (12,4)	186 (0,0)	186 (0,0)	186 (24,7)	186 (9,1)	186 (7,0)
Total	1864	1864	1861	1861	1864	1852	1861
R (%)	**41,4**	**22,5**	**3,4**	**3,4**	**36,9**	**17,5**	**14,1**

elevados do que há uma década (30,6% para 37,7% na cefalotina, e 21,6% para 23,8% na ceftazidima respectivamente), este aumento não foi muito expressivo, ao contrário do que aconteceu em *E. coli*. Pode constatar-se assim que a produção de beta-lactamases de espectro estendido era então um problema em *Klebsiella*, sendo-o agora também noutras espécies de enterobacteriacias. Também digno de registo é a preocupante situação actual observada nos dois hospitais da região centro, com valores de resistência à ceftazidima de 29,6% no Centro Hospitalar de Coimbra e de 41,9% nos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Em relação à ciprofloxacina verificou-se um aumento acentuado na resistência (de 3,1% para 18,0%), continuando a encontrar-se os valores mais elevados no Hospital de Santo António (12,7% em 1994 e 39,2% em 2003). Curiosamente, no Hospital Garcia de Orta, a resistência à ciprofloxacina quase não se detectou nestes microrganismos em 2003 (1,1%). Para a gentamicina demonstrou-se haver uma diminuição muito acentuada nos valores de resistência, para metade em relação há uma década (28,0% para 15,6%), situação observada tanto na média global como na generalidade dos hospitais individualmente.

Nos géneros *Proteus* e *Enterobacter* não existem dados comparativos. A espécie *Proteus mirabilis*, da qual foram estudadas mais de 1850 estirpes, não revelou resistências elevadas. Merecem ser salientados os valores médios para o co-trimoxazol (36,9%) e ciprofloxacina (17,5%) que poderão reflectir a proveniência maioritária destes microrganismos de infecções urinárias. Deve também ser salientado que 3,4% das estirpes estudadas eram resistentes à ceftazidima, mostrando que a provável produção de beta-lactamases de espectro estendido se começa a detectar também nesta espécie.

As mais de 1200 estirpes de *Enterobacter* spp. estudadas revelaram os valores esperados de resistência natural à ampicilina e cefalotina e também valores importantes de resistência às duas cefalosporinas de 3ª geração incluídas no estudo. Neste género é característica a

QUADRO IV – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *ENTEROBACTER* SPP. EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Cefra	Ceftaz	Cefotax	Cotri	Cipro	Genta
HUC	314 (100)	314 (100)	314 (47,1)	314 (26,4)	314 (23,6)	314 (32,8)	314 (9,2)
CHC	110 (93,6)	110 (90,9)	110 (46,4)	110 (19,1)	110 (13,6)	110 (4,5)	110 (18,2)
SFX	28 (75,0)	28 (75,0)	28 (35,7)	28 (35,7)	28 (3,6)	28 (10,7)	28 (10,7)
HSC	53 (83,0)	53 (75,5)	53 (32,1)	53 (32,1)	53 (7,6)	53 (22,6)	53 (5,7)
HSM	231 (97,8)	231 (99,1)	228 (18,8)	229 (16,5)	231 (16,0)	232 (3,8)	231 (13,9)
HSJ	138 (98,6)	138 (97,8)	138 (21,0)	138 (21,0)	138 (13,8)	138 (7,2)	138 (9,4)
HSA	214 (100)	214 (100)	214 (48,6)	214 (48,6)	214 (26,2)	214 (31,7)	214 (13,6)
VNG	93 (100)	93 (100)	93 (24,7)	93 (23,7)	93 (6,5)	93 (10,8)	93 (9,7)
HGO	58 (100)	58 (100)	58(22,4)	58 (22,4)	58 (25,8)	58 (8,6)	58 (3,4)
Total	1239	1239	1237	1237	1239	1240	1239
R (%)	**97,6**	**97,2**	**36,1**	**27,5**	**18,3**	**18,1**	**11,3**

QUADRO V – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Genta	Tobra	Amica	Pi/Ta	Cipro	Imip	Ceftaz	Aztreo
HUC	1033 (31,1)	1033 (13,0)	1033 (10,0)	1033 (20,0)	1033 (22,3)	1033 (28,0)	1033 (35,0)	1033 (46,0)
CHC	659 (19,8)	659 (16,7)	659 (13,1)	659 (15,9)	659 (27,0)	659 (11,9)	659 (10,9)	659 (14,3)
SFX	178 (21,9)	178 (9,6)	178 (19,7)	178 (37,6)	178 (33,7)	178 (14,0)	178 (34,8)	178 (40,4)
HSC	189 (32,8)	189 (18,5)	189 (9,5)	189 (32,8)	189 (38,6)	189 (24,9)	189 (39,7)	189 (38,1)
HSM	1555 (31,3)	1549 (12,5)	1552 (9,9)	1554 (5,7)	1544 (24,4)	1535 (17,5)	1537 (8,1)	1111 (14,4)
HSJ	886 (12,0)	886 (9,0)	886 (5,0)	886 (12,0)	886 (33,0)	886 (10,9)	886 (12,0)	886 (16,9)
HSA	658 (20,0)	658 (10,3)	658 (13,8)	658 (20,0)	658 (30,0)	658 (20,7)	658 (21,7)	658 (40,2)
VNG	447 (51,0)	447 (27,7)	447 (20,6)	447 (44,1)	447 (44,1)	447 (20,1)	447 (31,1)	447 (51,7)
HGO	278 (25,5)	ND	278 (12,6)	278 (15,1)	278 (21,6)	278 (9,7)	278 (14,7)	278 (27,7)
Total	883	5605	5880	5882	5872	5863	5865	5439
R (%)	**26,8**	**13,6**	**11,2**	**17,1**	**28,3**	**18,1**	**19,2**	**29,4**

Tobra - tobramicina; **Amica** - amicacina; **Pi/Ta** - piperacilina/tazobactamo; **Imip** - imipenemo; **Aztreo** - aztreonamo.

presença de beta-lactamases cromossómicas que poderão justificar os valores encontrados[3]. A resistência à ciprofloxacina e à gentamicina revelou valores próximos dos encontrados nas outras enterobacteriacias incluídas no estudo.

A elevada frequência com que se isolam enterobacteriacias produtoras de beta-lactamases de espectro extendido é um dos aspectos mais preocupantes da actualidade nos hospitais portugueses e têm sido, recentemente, caracterizadas novas enzimas[4,5]. Estes microrganismos devem ser considerados resistentes à generalidade dos antibióticos beta-lactâmicos, incluindo as cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª gerações, sendo habitualmente apenas os carbapenemos indicados para a terapêutica[6]. O seu aumento é, por vezes, associado ao uso excessivo de cefalosporinas de 3ª geração[6].

Também o aumento da resistência às quinolonas (no presente caso representadas pela ciprofloxacina) tem sido associado ao uso excessivo[7,8]. Esta resistência foi a que maior expressão alcançou no intervalo de 10 anos nas enterobacteriacias estudadas. Como estas integram os microrganismos mais frequentemente responsáveis por infecção urinária e dado que é prática corrente a prescrição de quinolonas para estas infecções no nosso País, poderá existir uma correlação entre as duas situações.

Foram estudadas mais de 5800 estirpes da espécie *P. aeruginosa* e, apesar das médias de resistência para cada antibiótico não serem muito diferentes do que se verificou em 1993 e 1994 (apenas nos aminoglicosideos se encontrou um valor mais baixo e na ceftazidima mais alto), diminuiram as grandes amplitudes nos valores percentuais de resistência então observados nos diferentes

QUADRO VI – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *ACINETOBACTER BAUMANII* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Genta	Tobra	Amica	Pi/Ta	Cipro	Imip	Ceftaz	Aztreo
HUC	319 (80,9)	319 (8,2)	319 (1,9)	319 (82,1)	319 (85,0)	319 (83,1)	319 (85,0)	ND
CHC	63 (66,6)	63 (26,9)	63 (15,8)	63 (79,4)	63 (49,2)	63 (69,8)	63 (74,6)	63 (39,7)
SFX	73 (90,4)	73 (11,0)	73 (82,2)	73 (82,2)	73 (97,3)	73 (90,9)	73 (98,6)	73 (84,9)
HSC	3 (0,0)	3 (0,0)	3 (0,0)	3 (33,3)	3 (66,7)	3 (33,3)	3 (66,7)	3 (100,0)
HSM	196 (79,0)	183 (75,9)	195 (70,2)	ND	196 (83,1)	194 (72,1)	193 (80,3)	168 (90,4)
HSJ	398 (89,9)	398 (12,1)	398 (67,8)	398 (89,9)	398 (94,0)	398 (88,9)	398 (91,0)	398 (94,7)
HSA	253 (91,3)	253 (40,3)	253 (45,0)	253 (91,0)	253 (94,0)	253 (93,3)	253 (95,6)	253 (100,0)
VNG	51 (60,8)	51 (9,8)	51 (11,8)	51 (82,4)	51 (70,6)	51 (66,7)	51 (70,6)	51 (94,1)
HGO	14 (14,3)	ND	14 (7,1)	14 (42,8)	14 (14,3)	14 (7,1)	14 (35,7)	14 (92,9)
Total	1370	1343	1369	1174	1370	1368	1367	1051
R (%)	83,4	25,7	44,1	85,9	86,7	83,7	87,2	88,8

QUADRO VII – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM OITO HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Peni	Meti	Vanco	Eritro	Genta	Cipro	Cotri
HUC	1658 (95,9)	1658 (66,0)	1658 (0,0)	1658 (64,1)	1658 (41,6)	1658 (36,8)	1658 (44,6)
CHC	447 (72,0)	617 (63,0)	617 (0,0)	617 (59,5)	617 (49,8)	617 (61,9)	617 (60,6)
SFX	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
HSC	288 (88,9)	288 (55,9)	288 (0,0)	288 (54,5)	288 (41,3)	288 (65,3)	288 (37,8)
HSM	1573 (89,0)	1560 (25,5)	1560 (0,0)	1559 (29,4)	1568 (23,7)	1520 (20,9)	1499 (15,3)
HSJ	945 (89,4)	945 (60,6)	945 (0,0)	945 (63,4)	945 (59,3)	945 (66,8)	945 (39,0)
HSA	975 (93,0)	975 (43,2)	975 (0,0)	975 (42,7)	975 (18,2)	975 (47,9)	975 (16,7)
VNG	576 (92,2)	576 (39,2)	576 (0,0)	576 (45,8)	576 (18,9)	576 (22,2)	576 (12,8)
HGO	435 (92,2)	435 (20,0)	435 (0,0)	435 (18,4)	435 (13,3)	435 (20,2)	435 (8,3)
Total	6897	7054	7054	7053	7054	7014	6993
R (%)	90,6	47,5	0,0	49,5	33,9	40,1	30,0

Peni - penicilina; **Meti** - meticilina; **Vanco** – vancomicina; **Eritro** - eritromicina.

hospitais. Não obstante em alguns casos se terem isolado estirpes multirresistentes, os valores médios de resistência em relação aos antimicrobianos não foram muito elevados. Continuaram a observar-se no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia os valores de resistência mais altos para alguns antibióticos (tobramicina, piperacilina/tazobactamo e ciprofloxacina), apesar das diferenças ocorridas no intervalo em apreciação.

A espécie *Acinetobacter baumannii* foi incluída porque representa, actualmente, um dos microrganismos mais resistentes em hospitais europeus[9] . Há mesmo uma estirpe endémica em vários hospitais nacionais[10] que é resistente à totalidade dos antimicrobianos disponíveis para a terapêutica em Portugal, com excepção da colistina. Os valores encontrados nos cerca de 1350 isolamentos estudados são muito elevados, superiores a 80% em relação a todos os antibióticos ensaiados, com excepção da amicacina (44,1%) e da tobramicina (25,7%). Resultados obtidos nos mesmos hospitais no ano de 1995 (dados não publicados) mostraram valores de resistência inferiores a 50% aos mesmos antibióticos sendo de salientar que, nesse ano, apenas 1,4% de 632 estirpes estudadas eram resistentes ao imipenemo. No ano de 2003 o valor foi de 83,7% em 1368 isolamentos.

Do género *Staphylococcus* estudaram-se as três espécies mais vezes isoladas nos hospitais, *S. aureus, S. epidermidis* e *S. haemolyticus.* Foram incluídas mais de 7000 estirpes de *S. aureus* e, a exemplo do que havia já sido feito há uma década, analisaram-se em separado as estirpes susceptíveis (MSSA) e as resistentes à meticilina (MRSA). As estirpes MSSA (foram incluídas cerca de 3700) eram, na sua grande maioria (86,2%), resistentes à penicilina. Este valor seria de

QUADRO VIII – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Peni	Meti	Vanco	Eritro	Genta	Cipro	Cotri
HUC	812 (93,0)	812 (78,0)	812 (0,0)	812 (53,9)	812 (50,0)	812 (60,0)	812 (41,0)
CHC	154 (94,8)	256 (86,3)	256 (0,0)	256 (63,3)	256 (56,6)	256 (57,0)	256 (48,4)
SFX	60 (95,0)	60 (85,0)	60 (0,0)	60 (81,4)	60 (70,0)	ND	60 (23,7)
HSC	167 (97,6)	167 (76,6)	167 (0,0)	167 (61,1)	167 (59,9)	167 (69,5)	167 (58,7)
HSM	387 (94,8)	387 (78,8)	387 (0,0)	387 (70,0)	379 (57,2)	384 (62,5)	386 (37,5)
HSJ	172 (93,0)	172 (79,1)	172 (0,0)	172 (72,1)	172 (41,3)	172 (52,3)	172 (19,2)
HSA	430 (93,0)	430 (73,0)	430 (0,0)	430 (60,7)	430 (44,8)	430 (52,3)	430 (37,0)
VNG	559 (92,5)	559 (71,2)	559 (0,0)	559 (70,8)	559 (46,3)	559 (53,8)	559 (72,5)
HGO	139 (93,5)	139 (75,5)	139 (0,0)	139 (63,3)	139 (51,1)	139 (46,8)	139 (32,4)
Total	2880	2982	2982	2982	2974	2919	2981
R (%)	93,6	76,9	0,0	62,6	50,6	58,2	45,5

QUADRO IX – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Peni	Meti	Vanco	Eritro	Genta	Cipro	Cotri
HUC	200 (90,0)	200 (84,0)	200 (0,0)	200 (79,0)	200 (70,0)	200 (74,0)	200 (38,0)
CHC	18 (94,4)	37 (97,3)	37 (0,0)	37 (67,6)	37 (78,4)	37 (78,4)	37 (32,4)
SFX	11 (100,0)	11 (81,8)	11 (0,0)	11 (100.0)	11 (90,9)	ND	11 (72,7)
HSC	19 (94,7)	19 (84,0)	19 (0,0)	19 (73,7)	19 (94,7)	19 (94,7)	19 (94,7)
HSM	52 (84,4)	52 (86,5)	52 (0,0)	52 (82,6)	51 (80,3)	51 (74,5)	51 (25,4)
HSJ	38 (94,7)	38 (92,1)	38 (0,0)	38 (81,6)	38 (78,9)	38 (86,8)	38 (47,4)
HSA	58 (91,4)	58 (79,3)	58 (0,0)	58 (93,1)	58 (75,8)	58 (75,8)	58 (46,5)
VNG	87 (96,6)	87 (83,9)	87 (0,0)	87 (89,7)	87 (82,8)	87 (82,6)	87 (50,6)
HGO	37 (94,6)	37 (67,6)	37 (0,0)	37 (97,3)	37 (75,7)	37 (72,9)	37 (56,8)
Total	520	539	539	539	538	527	538
R (%)	92,3	84,0	0,0	83,5	76,6	78,2	44,1

esperar dado que a produção de beta-lactamases nesta espécie é uma situação corrente e estável há décadas. Também em relação aos restantes antimicrobianos ensaiados os valores apurados foram semelhantes aos de há uma década, tendo sido encontrados valores globais baixos de resistência à eritromicina, gentamicina, ciprofloxacina e co-trimoxazol. Analisando os resultados individualmente verificou-se um comportamento semelhante em todos os hospitais, merecendo apenas serem referenciadas como excepções a resistência à eritromicina nos Hospitais de Santa Cruz (21,3%) e São José (18,5%), à gentamicina nos Hospitais de Santa Maria (9,4%) e São José (12,4%) e à ciprofloxacina também nos Hospitais de Santa Cruz (21,3%) e São José (18,5%), em todos os casos com valores duas vezes superiores à média encontrada nos restantes hospitais.

A percentagem global de estirpes MRSA (foram estudadas mais de 3300) foi neste ano de 47,5%, um valor muito elevado mas idêntico ao encontrado há uma década, 49,2% em 1993 e 47,3% em 1994[1,2]. Outro dado relevante que se mantém inalterado é a não identificação, até à data, de estirpes com susceptibilidade intermédia ou resistentes à vancomicina nos nossos hospitais, apesar da sua recente descrição noutras áreas geográficas[11].

Contudo, apesar das duas importantes semelhanças salientadas, verificaram-se diferenças dignas de registo em duas situações. A primeira diz despeito aos restantes antimicrobianos ensaiados. Neste sub-grupo de MRSA, ao contrário do que se verificou no subgrupo MSSA, os valores globais de resistência à eritromicina, ciprofloxacina, co-trimoxazol e, sobretudo, gentamicina, foram inferiores aos encontrados na década passada. Como tem sido recentemente descrito em vários países europeus o isolamento de estirpes MRSA oriundas da comunidade que, entre outras características, revelam resistência aos antibióticos beta-lactâmicos e susceptibilidade a antimicrobianos de outras classes

farmacológicas[12], esta situação merece esclarecimento posterior. Como já referido, no presente trabalho não foi possível separar os microrganismos oriundos da comunidade dos hospitalares, pelo que a apreciação deste aspecto fica prejudicada. A experiência anterior nestes hospitais, onde a prevalência de MRSA sempre foi elevada, mostrou que estas estirpes eram sempre hospitalares e multirresistentes.
A segunda situação relevante contempla a acentuação da diferença na prevalência de estirpes MRSA nos diferentes hospitais. Os valores mais elevados foram neste ano encontrados nos Hospitais da Universidade de Coimbra (66,0%), Centro Hospitalar de Coimbra (63,0%) e Hospitais de São José (60,6%) e de Santa Cruz (55,9%) e os mais baixos nos Hospitais de Santa Maria (25,5%) e Garcia de Orta (20,0%). Não é fácil explicar as diferenças encontradas entre os diversos hospitais mas para elas poderão contribuir, para além do hipotético isolamento de estirpes oriundas da comunidade, as características específicas de cada hospital também já referidas, as práticas locais de controlo de infecção e de prescrição de antimicrobianos e a existência ou não de clones dominantes que poderão ser responsáveis por um número importante de isolamentos, como foi já anteriormente demonstrado em estudos efectuados com estirpes MRSA oriundas de alguns dos hospitais participantes[13,14,15].
Das espécies não produtoras de coagulase estudaram-se cerca de 2900 estirpes de *S. epidermidis* e 530 de *S. haemolyticus*. Como já verificado há 10 anos, os valores de resistência encontrados foram muito elevados e superiores aos de *S. aureus* em relação a todos os antimicrobianos ensaiados. Apenas em relação à vancomicina também não se encontraram microrganismos resistentes nos nossos hospitais. Deve salientar-se a resistência à meticilina que em *S. epidermidis* foi de 76,9%, um valor superior ao de 1994 (70%) e em *S. haemolyticus* de 84,0%, um valor semelhante. Em relação aos restantes antimicrobianos verificou-se também uma subida nos valores de resistência que eram já muito elevados há 10 anos.

QUADRO X – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *ENTEROCOCCUS FAECALIS* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Genta	Estrepto	Vanco
HUC	502 (1,0)	502 (35,0)	502 (22,9)	502 (2,9)
CHC	256 (3,2)	256 (23,0)	256 (24,2)	256 (4,3)
SFX	63 (1,6)	63 (17,5)	63 (17,5)	63 (1,6)
HSC	192 (10,4)	192 (32,3)	192 (35,9)	192 (11,5)
HSM	551 (0,3)	511 (25,8)	521 (26,1)	549 (1,4)
HSJ	386 (0,3)	386 (56,5)	386 (56,5)	386 (1,0)
HSA	408 (0,5)	408 (22,3)	408 (40,9)	408 (2,0)
VNG	226 (0,0)	226 (28,8)	226 (42,9)	226 (11,1)
HGO	155 (0,6)	155 (25,8)	155 (41,9)	155 (1,2)
Total	2739	2699	2709	2737
R (%)	1,5	31,6	34,7	3,5

Estrepto - estreptomicina.

QUADRO XI – RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *ENTEROCOCCUS FAECIUM* EM NOVE HOSPITAIS PORTUGUESES EM 2003

HOSPITAL	Ampi	Genta	Estrepto	Vanco
HUC	199 (93,0)	199 (49,2)	199 (28,6)	199 (54,8)
CHC	47 (76,6)	47 (36,2)	47 (21,3)	47 (44,7)
SFX	28 (85,7)	28 (53,6)	28 (32,0)	28 (14,3)
HSC	9 (88,9)	9 (66,7)	9 (55,6)	9 (44,5)
HSM	168 (86,3)	136 (68,4)	136 (33,1)	166 (4,8)
HSJ	44 (61,4)	44 (59,1)	44 (68,2)	44 (11,4)
HSA	111 (91,0)	111 (46,8)	111 (18,9)	111 (45,0)
VNG	24 (75,0)	24 (33,3)	24 (25,0)	24 (20,8)
HGO	22 (68,1)	22 (72,7)	22 (4,5)	22 (4,5)
Total	652	620	620	650
R (%)	85,7	53,4	29,7	31,8

Finalmente do género *Enterococcus* estudaram-se as duas espécies mais frequentes, *E. faecalis* e *E. faecium*.
Foram analisadas cerca de 2700 estirpes de *E. faecalis*. Em relação ao estudo de há 10 anos verificou-se que a resistência à ampicilina continua a ser muito baixa, com valor global de 1,5%, embora com expressão significativa (10,4%) apenas no Hospital de Santa Cruz. Este antibiótico é o de escolha para a terapêutica das infecções por esta espécie. Também em relação aos aminoglicosídeos ensaiados os valores globais de resistência não sofreram alterações significativas. Contudo, em relação à vancomicina, verificou-se uma subida na resistência de 1,0% em 1994 para 3,5% neste ano e, ao contrário do que se verificava anteriormente, isolaram-se estirpes resistentes em todos os hospitais participantes e, em dois deles (Hospital de Santa Cruz e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia), o valor de resistência foi superior a 10%.
A espécie *E. faecium* (foram estudadas mais de 600 estirpes) continuou a revelar os resultados mais preocupantes. Os valores de resistência aos aminoglicosídeos não

sofreram alterações muito significativas, a resistência à ampicilina subiu de 72% em 1994 para 85,7%, mas a resistência à vancomicina atingiu o muito preocupante valor global de 31,8%, quando no estudo anterior era de 9%[2]. Para além da subida global, deve assinalar-se, mais uma vez, a existência de diferenças marcadas entre os hospitais, havendo valores iguais ou superiores a 45% em alguns (Hospital de Santa Cruz, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar de Coimbra e Hospitais da Universidade de Coimbra) e de 5% noutros (Hospital Garcia de Orta e Hospital de Santa Maria). Como a amostra, nesta espécie, é reduzida em alguns hospitais, estes resultados deverão ser apreciados com prudência.

Apesar dos valores encontrados para a resistência à vancomicina, os resultados deste estudo português estão em consonância com outros estudos europeus e são contrários à situação relatada nos Estados Unidos da América, onde a resistência a glicopéptidos é mais prevalente[16,17]. Contudo, as infecções por enterococos resistentes à vancomicina continuam a colocar problemas terapêuticos importantes porque os antimicrobianos disponíveis e activos nestas situações são escassos.

Estudos desta natureza são essenciais e deverão prosseguir, eventualmente alargando o seu âmbito, para permitirem, entre outros, um melhor conhecimento da realidade nacional, uma comparação da realidade do País com terceiros, um acompanhamento próximo da evolução contínua dos diferentes microrganismos (sobretudo os mais frequentes ou problemáticos quando causam infecção) e uma detecção precoce de novas resistências e suas implicações clínicas, epidemiológicas e ecológicas. Com aplicação clínica directa, a presente informação contém um conjunto de dados relevantes para a fundamentação da terapêutica empírica nos hospitais.

/ Bibliografia

1. Melo Cristino, J., Alves, A.F., Calado, E., Costa, D., Costa, M.N., Ferro, L., Correia da Fonseca, Lito, L., Marques, J., Marques, T., Sarabando Moreira, J., Ramos, M.H., Ribeiro, C.G., Ribeiro, G., Salgado, M.J. Microrganismos isolados em laboratórios hospitalares portugueses. Experiência de sete hospitais centrais. Rev. Port. D. Infec. 1994; 17: 147-154.

2. Melo Cristino, J., Calado, E., Costa, Calheiros I.M., D., Costa, M.N., Diogo, J., Felício, M.L., Ferro, M.L., Correia da Fonseca J. Guimarães, M.A., Lito, L., Marques, J., Marques, M.T., Martins, F., Pais, M.A., Pinto, M., Ramos, M.H., Ribeiro, G., Rodrigues, L.A., Salgado, M.J., Simões, J., Sobral, M.L., Toscano, C. Estudo multicêntrico de microrganismos isolados e de resistência aos antimicrobianos em dez hospitais portugueses em 1994. Acta Méd. Port. 1996; 9: 141-150.

3. Conceição, T., Faria, N., Lito, L., Melo Cristino, J., Salgado, M.J., Duarte, A. Diversity of chromosomal AmpC beta-lactamases from *Enterobacter cloacae* isolates in a Portuguese hospital. FEMS Microbiol. Lett. 2004; 230:197-202.

4. Correia, M., Boavida, F., Grosso, F., Salgado, M.J., Lito, L.M., Melo Cristino, J., Mendo, S., Duarte, A. Molecular characterization on a new class 3 integron in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47:2838-2843.

5. Duarte, A., Boavida, F., Grosso, F., Correia, M., Lito, L.M., Melo Cristino, J., Salgado, M.J. Outbreak of GES-1 beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a university hospital in Lisbon, Portugal. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 1481-1482.

6. Bradford, P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistant threat. Clin. Microbiol. Rev. 2001; 14: 933-951.

7. Ruiz, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: 1109-1117.

8. Wise, R. Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: Suppl. 1: 37-42.

9. Van Looveren M., Goossens, H. and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 694-704.

10. Silva, G., Correia, M., Semedo, T., Quaresma, J., Lito, L.M., Melo Cristino, J., Salgado, M.J., Araújo, O., Chantre, O., Marques, J., Pessanha, M.A., Martins, F., Peixe, L., Tenreiro, R., Duarte, A. Caracterização genotípica de uma estirpe endémica de *Acinetobacter baumannii*: disseminação intra e inter-hospitalar. Rev. Port. D. Infec. 2005 (em publicação).

11. Chang, S., Sievert, D.M., Hageman, J.C., Boulton, M.L., Tenover, F.C., Downes, F.P., Shah, S., Rudrik, J.T., Pupp, G.R., Brown, W.J., Cardo, D., Fridkin, S.K., for the vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* investigative team. Infection with vancomycin-
-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1342-1347.

12. Stefani, S., Varaldo, P.E. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1179-1186.

13. Couto, I., Melo-Cristino, J., Fernandes, M.L., Garcia, T., Serrano, N., Salgado, M.J., Torres-Pereira, A., Sanches, I.S., de Lencastre, H. Unusually large number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Portuguese hospital. J. Clin. Microbiol. 1995; 33: 2032-2035.

14. Oliveira, D., Santos-Sanches, I., Mato, R., Tamayo, M., Ribeiro, G. Costa, D. de Lencastre, H. Virtually all methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the largest Portuguese teaching hospital are caused by two internationally spread multiresistant strains: the "Iberian" and the "Brazilian" clones of MRSA. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 373-384.

15. Amorim, M.L., Aires de Sousa, M., Sanches I.S., Sá-leão, R., Cabeda, J.M., Amorim, J.M., de Lencastre, H. Clonal and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from a Portuguese hospital over time. Microb. Drug Resist. 2002; 8: 301-309.

16. Bonten, M.J., Willems, R., Weinstein, R.A. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? Lancet Infect. Dis. 2001: 5: 314-325.

17. Goosens, H., Jabes, D., Rossi, R., Lammens, C., Privitera, G., Courvalin, P. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: Suppl. 3: 5-12.