

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
FARMÁCIA**

MAYARA LAMEIRA VIEIRA

**DESINFETANTES QUÍMICOS PARA ANTISSEPZIA E DESINFECÇÃO  
DE CATETERES VENOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE  
SUBSTÂNCIAS PRECONIZADAS, EXPERIMENTAIS E RESISTÊNCIA  
BACTERIANA**

Florianópolis

2019

MAYARA LAMEIRA VIEIRA

**DESINFETANTES QUÍMICOS PARA ANTISSEPSIA E DESINFECÇÃO  
DE CATETERES VENOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE  
SUBSTÂNCIAS PRECONIZADAS, EXPERIMENTAIS E RESISTÊNCIA  
BACTERIANA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito parcial  
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia  
pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof<sup>a</sup>. Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Thaís Cristine Marques  
Sincero

Prof<sup>a</sup>. Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Patrícia Kuerten Rocha

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Vieira, Mayara Lameira  
DESINFETANTES QUÍMICOS PARA ANTISSEPSE E DESINFECÇÃO  
DE CATETERES VENOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE  
SUBSTÂNCIAS PRECONIZADAS, EXPERIMENTAIS E RESISTÊNCIA  
BACTERIANA / Mayara Lameira Vieira ; orientadora, Thais  
Cristine Marques Sincero, coorientadora, Patrícia Kuerten  
Rocha, 2019.

p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Desinfecção química de cateteres venosos.  
3. Antissepsia. 4. Mecanismos de desinfecção  
antimicrobiana. I. Sincero, Thais Cristine Marques . II.  
Rocha, Patrícia Kuerten. III. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Mayara Lameira Vieira

**DESINFETANTES QUÍMICOS PARA ANTISSEPÇÃO E DESINFECÇÃO  
DE CATETERES VENOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE  
SUBSTÂNCIAS PRECONIZADAS, EXPERIMENTAIS E RESISTÊNCIA  
BACTERIANA**

Este Trabalho de Curso foi julgado adequado e aprovado na sua forma final pela Coordenadoria Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 28 de Junho de 2019.

---

Prof<sup>a</sup>. Thaís Cristine Marques Sincero, Dr<sup>a</sup>.  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

***Avaliadores:***

---

*Prof. Iara Kretzer, Dra.  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina*

---

*Prof<sup>a</sup>. Maria Luiza Bazzo, Dra.  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina*

*“Dedico esse trabalho à minha mãe, meus avós maternos e meu namorado Matheus, que, com muita paciência, carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida. Dedico ainda este trabalho ao meu notebook por funcionar direitinho durante o período de escrita do TCC e não me deixar na mão neste período tão conturbado.”*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária.

Aos meus pais, que apesar de tudo, me ajudaram na realização do meu sonho.

Agradeço em especial à minha mãe e meus avós maternos, que mesmo em meio a tantas dificuldades, me ajudaram e apoiaram na realização dessa conquista. Sem vocês eu não seria nada.

Ao meu namorado, Matheus, pela parceria durante todos esses anos. Sempre ao meu lado nos piores e melhores momentos, oferecendo todo o suporte e apoio, com muito humor, paciência e amor.

A minha amiga Bianca Simon, pelas risadas, conselhos, companheirismo e vídeo-chamadas para me fazer companhia durante o desenvolvimento desse trabalho mesmo estando longe.

Ao meu caro amigo Nathan, por todas as conversas inspiradoras noite adentro e dias afora.

A todas as minhas amigas do curso de Farmácia pela correria e resumos repassados nas épocas de provas, cafés bebidos nas noites de estudos, discussões nos trabalhos acadêmicos (e na vida), músicas cantadas no karaokê, apoio nas horas de necessidade e companhia nos estágios por todos esses anos.

As meninas do MIMA, pelos ensinamentos durante todos os momentos vivenciados no laboratório.

A minha companheira de experimentos, Camila Biazus, que me incentivou a todo momento durante os dias e noites no laboratório, sempre sorrindo e fazendo tudo ficar mais leve.

A minha orientadora Thaís e minha coorientadora Patrícia, por todo aprendizado, apoio e paciência ao longo da elaboração do meu projeto final.

A todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter, afetividade e empatia no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim e meus colegas, não somente por terem nos ensinado, mas por terem nos feito aprender.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu mais profundo e sincero muito obrigada.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

(Albert Einstein)

## RESUMO

Atualmente as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde lideram o *ranking* entre as causas do aumento da morbidade e mortalidade em hospitais de todo o mundo. Uma vez que o principal foco dessas infecções são os cateteres venosos centrais e periféricos, diversas técnicas de desinfecção química profilática, bem como a utilização de uma variedade de substâncias desinfetantes e antissépticas, vêm sendo desenvolvidas a fim de reduzir a incidência dessas infecções. A substância desinfetante ou biocida ideal para utilização em ambiente hospitalar deve possuir a capacidade de inativar qualquer forma vegetativa de microrganismos presentes no local de aplicação. A utilização dos agentes preconizados por órgãos como o *Centers for Disease Control and Prevention* e *Infusion Nursing Society* garantem um padrão de antissepsia seguro ao paciente, evitando possíveis complicações relacionadas com o uso a substância, como reações de hipersensibilidade cutânea, e também garantindo a redução da carga bacteriana a um nível aceitável e não nociva ao paciente. Tais agências atualmente preconizam Clorexidina ou Isopropanol 70% tanto para antissepsia como para desinfecção de *hubs* de cateteres. Já a Povidona Iodada somente para antissepsia prévia a procedimentos invasivos ou quando o paciente apresenta contra-indicações para o uso de Clorexidina ou Isopropanol. Algumas substâncias e procedimentos que não estão contemplados nos guias do *Centers for Disease Control and Prevention* e *Infusion Nursing Society*, como Etanol, Alginato de Prata, Miniciclina-EDTA e Polihexanida, vêm sendo pesquisados a fim de ampliar as alternativas de antissepsia e desinfecção no âmbito hospitalar, proporcionando opções na prevenção e controle de Infecções de Corrente Sanguínea que melhor se adapte a cada ambiente hospitalar. Contudo, levando em consideração os diferentes espectros bactericidas dos desinfetantes abordados, deve-se ter cuidado na escolha do produto, ponderando a população bacteriana mais frequente em cada hospital, afim de reduzi-la com o menor impacto possível ao paciente e sem contribuir para o desenvolvimento acelerado de sua resistência.

**Palavras-chave:** Desinfetante. Desinfecção. Cateter venoso. Infecção de corrente sanguínea.





## ABSTRACT

### **CHEMICAL DISINFECTANTS FOR ANTISEPSIS AND VENOUS CATHETERS DISINFECTION: A NARRATIVE REVIEW ON RECOMMENDED AND EXPERIMENTAL SUBSTANCES, AND BACTERIAL RESISTANCE**

Currently, Health Care Related Infections leads the ranking among the causes of increased morbidity and mortality in hospitals around the world. Since the main focus of those infections are central and peripheral venous catheters, several prophylactic chemical disinfection techniques, as well as the use of a variety of disinfectants and antiseptic substances, have been developed in order to reduce the incidence of these infections. The disinfectant or biocidal substance ideal for use in the hospital environment should have the capacity to inactivate any vegetative form of microorganisms present at the application site. The use of agents recommended by organs such as the Centers for Disease Control and Prevention and Infusion Nursing Society ensures a safe aseptic pattern to the patient, avoiding possible complications related to substance use, such as skin hypersensitivity reactions, and also ensuring the reduction of the bacterial load to an acceptable and non-harmful level to the patient. These agencies now advocate chlorhexidine or isopropanol 70% for both antisepsis and disinfection of catheter hubs. Iodine Povidone only for antisepsis prior to invasive procedures or when the patient has contraindications to the use of Chlorhexidine or Isopropanol. Some substances and procedures that are not covered by the Disease Control and Prevention and Infusion Nursing Society guidelines, such as Ethanol, Silver Alginate, Miniciclin-EDTA and Polihexanide, have been researched in order to expand the alternatives of antisepsis and disinfection in the hospital setting, providing options in prevention and Bloodstream Infection control that best suits each hospital environment. However, taking into account the different bactericidal spectra of the disinfectants treated, care should be taken in the choice of product, by weighing the bacterial population more frequent in the each hospital, in order to reduce the bacterial load with the least possible impact to the patient and without contributing to the development their resistance.

**Keywords:** Disinfectant. Disinfection. Venous catheter. Bloodstream infection.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*  
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*  
CVC- Cateter venoso central  
FDA- *Food and Drug Administration*  
ICS - Infecção de Corrente Sanguínea  
INS - *Infusion Nursing Society*  
IRAS - Infecções relacionadas à assistência à saúde  
ITU - Infecção do Trato Urinário  
L-PG - Lisilfosfatidilglicerol  
MDR - Multidroga resistente  
M-EDTA - Minociclina EDTA  
MIC – *Minimum Inhibitory Concentration*  
MRSE – *Meticilin Resistant Staphylococcus epidermidis*  
OMS - *Organização Mundial da Saúde*  
PG – Fosfatidilglicerol  
PVPI – Povidona iodada  
QACs - Compostos de aminas quaternárias/quaternários de amônio  
SCN – *Staphylococcus Coagulase Negativa*  
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo  
VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>17</b>
4.1	INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	17
4.2	EPIDEMIOLOGIA DAS ICS E PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS	20
4.3	FATORES DE VIRULÊNCIA BACTERIANOS	23
4.3.1	CÁPSULAS	23
4.3.2	FÍMBRIAS	24
4.3.3	BIOFILMES	25
4.4	ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DA PELE	27
4.5	DESINFETANTES	29
4.6	MECANISMOS DE AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS DESINFETANTES	30
4.6.1	DESINFETANTES PRECONIZADOS PELO CDC E INS: ANTISSEPZIA	31
4.6.1.1	POVIDONA IODADA	32
4.6.2	DESINFETANTES PRECONIZADOS PELO CDC E INS: ANTISSEPZIA E DESINFECÇÃO DE HUBS	33
4.6.2.1	ÁLCOOL ISOPROPÍLICO	33
4.6.2.2	CLOREXIDINA	35
4.6.3	DESINFETANTES E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA SEM INDICAÇÃO PELO CDC E INS	39
4.6.3.1	ÁLCOOL ETÍLICO	39
4.6.3.2	ALGINATO DE PRATA	40
4.6.3.3	MINOCICLINA-EDTA	41
4.6.3.4	POLIHESANIDA	43
4.7	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS DESINFETANTES	46
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são definidas como infecções adquiridas pelo paciente durante o cuidado oferecido na internação hospitalar ou em outras unidades prestadoras de assistência à saúde, cujo patógeno causador não estava presente ou incubado na hora da admissão do paciente na instituição (WHO, 2006).

As IRAS, inicialmente denominadas apenas como “infecções hospitalares”, dispuseram de um aumento em sua notoriedade, permitindo o estabelecimento de uma relação estreita entre o processo saúde-doença, suas formas de disseminação e intervenções hospitalares, observando ainda nessa relação as atuais práticas de controle juntamente com as características socioeconômicas presentes em cada hospital (LACERDA, 1997; PADOVEZE e FORTALEZA, 2014). O hospital é um local de extrema importância quando tratamos deste assunto, uma vez que o bioma ambiente pode ser composto por diversos microrganismos. Tais microrganismos podem ser disseminados diretamente pelo contato entre pacientes e/ou profissionais; indiretamente através da inalação, penetração na pele ou até mesmo pela ingestão do patógeno (SNYDMAN, 1994).

Atualmente as IRAS lideram o *ranking* entre as causas do aumento da morbidade e mortalidade em hospitais de todo o mundo. Estima-se que em países desenvolvidos, 10 em cada 100 pacientes internados irão adquirir algum tipo de IRAS durante a internação (WHO, 2016). *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN) estão entre os microrganismos mais notificados como agentes etiológicos relacionados às IRAS, seguidos por *Staphylococcus aureus* e enterobactérias (ANVISA, 2017).

Algumas espécies causadoras de IRAS estão se tornando conhecidamente resistentes a diversos desinfetantes de uso hospitalar, uma vez que a padronização dos procedimentos e a aderência ao protocolo pelos profissionais da saúde naquele ambiente pode ser significativamente diferente entre hospitais (GUIMARÃES, 2000).

Uma vez que o principal foco de IRAS são os cateteres, técnicas de desinfecção química profilática antes, durante e após a inserção dos dispositivos foram desenvolvidas a fim de reduzir a incidência dessas infecções (RAAD et al. 1997; BAMBACE et al., 2003; SOFRONIADOU et al., 2017; GUENEZAN et al., 2018). As técnicas de antisepsia de pele preconizadas, sugerem uma série de passos

envolvendo o manuseio, a preparação da pele e da substância a ser escolhida e utilizada a fim de promover um procedimento eficaz e evitar a contaminação microbiana na hora da inserção do dispositivo (CDC, 2016). A higiene das mãos antes e após o contato com o paciente, o uso de equipamentos de proteção individual e a prática segura de injeções e inserções de perfurocortantes são medidas amplamente difundidas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para evitar a contaminação microbiológica no ambiente hospitalar. Assim sendo, um dos primeiros passos sugeridos envolve intensificar os procedimentos de cuidados do cateter e de seus extensores, seja utilizando novos dispositivos, criando políticas de conscientização das boas práticas de higiene para a população ali presente ou desenvolvendo e aplicando um procedimento bem definido, o qual determinará a quantidade e concentração apropriadas do desinfetante escolhido para se adequar às necessidades daquele local (LABRIOLA; POCHE, 2017). Irrigação do cateter com soluções antimicrobianas alternativas como álcool, antibióticos, EDTA, clorexidina, entre outros são amplamente sugeridos no meio médico-hospitalar (TREROTOLA et al., 1998; TEPPA; STOCKWELL, 2015). Alternativas envolvem o método *spray/wipe dry* no hub do dispositivo com soluções conhecidamente eficazes e seguras para o paciente, ou até mesmo protetores de longa duração embebidos nessas soluções (PANOUSI et al., 2011; LAI et al., 2016). As estratégias preventivas com maior evidência científica e, por consequência, as mais recomendadas envolvem a proteção de barreira total do sítio de inserção do dispositivo, inserção de cateteres de curto prazo para tunelamento subcutâneo femoral e jugular, além da utilização de pomadas ou soluções de Povidona iodada após a inserção (MERMEL, 2000).

Embora as taxas de incidência de Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) tenham diminuído nos últimos anos nos EUA, estima-se que aproximadamente 30.100 episódios ocorram em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) americanas por ano, resultando em 25.000 mortes evitáveis e mais de \$21 bilhões em gastos adicionais (UMSCHEID et al., 2011; CDC, 2014; BELL; O'GRADY 2017).

Em decorrência do aumento do número de infecções causadas por microrganismos resistentes aos desinfetantes utilizados no ambiente hospitalar, bem como a omissão em relação aos cuidados dos cateteres venosos pelos profissionais da saúde, é observado um aumento na incidência de ICS no Brasil, com evolução para um quadro de septicemia, aumentando, por consequência, o período de

internação, os gastos e a mortalidade entre indivíduos hospitalizados em todo o mundo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre desinfetantes químicos utilizados para antissepsia e para desinfecção de *hubs* de cateteres venosos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura sobre os desinfetantes químicos padronizados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *Infusion Nursing Society* (INS) utilizados para antissepsia e para desinfecção de *hubs* de cateteres venosos.

- Revisar a literatura sobre desinfetantes químicos experimentais utilizados para antissepsia e para desinfecção de *hubs* de cateteres venosos.

- Revisar os principais aspectos relacionados à resistência bacteriana aos desinfetantes químicos.

## 3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada para o desenvolvimento do presente trabalho foi uma revisão bibliográfica narrativa, sujeita a viés em função do processo de seleção dos estudos aqui utilizados (DRESCH, LACERDA e ANTUNES JÚNIOR, 2015). Uma revisão narrativa consiste na descrição do “estado da arte” sobre um tema, baseada na literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas, e na interpretação e análise crítica pessoal do autor (ROTHER, 2007).

As buscas foram realizadas em 5 bases de dados: *Pubmed*, *Elsevier*, *Research Gate*, *Scielo* e *Google Academics*. Além disso guias de orientações, boletins e diretrizes legais de 5 instituições foram utilizados: *Centers for Disease Control and Prevention*, *World Health Organization*, *European Standard*, Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Apesar das diferenças nos processos de indexação nas bases de dados bibliográficas; optou-se pela busca por termos específicos: *resistance mechanisms*,



*chlorhexidine AND catheter, alcohol AND catheter, disinfectants, biocides, IRAS, bloodstream infection, catheter disinfection e venous catheter.*

Foram incluídos todos os artigos originais indexados no período de janeiro de 1990 a abril de 2019, com delineamento observacional ou experimental. Artigos que analisavam infecções de corrente sanguínea, mecanismos de resistência, e patogenicidade com foco em outros microrganismos que não fossem bactérias foram excluídos.

Ao final, foram selecionados 191 artigos científicos publicados entre 1975 e 2018 em português, inglês ou espanhol (incluindo aqueles disponíveis online em 2018 que foram publicados em 2019).

Tais estratégias resultaram em um maior número de referências detectados dentro das especificações de busca supracitados.

## **4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

O presente trabalho foi dividido em 8 tópicos, abordando aspectos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e Infecção de Corrente Sanguínea, a epidemiologia envolvendo as mesmas, os aspectos microbiológicos da pele, os mecanismos de resistência aos antimicrobianos e também aos desinfetantes, os fatores de virulência envolvidos nesses mecanismos, os desinfetantes utilizados, bem como os seus mecanismos de ação e a abordagem individual de cada um deles.

### **4.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE**

Pacientes expostos aos ambientes de assistência à saúde estão mais sujeitos às IRAS uma vez que seus mecanismos de defesa podem estar diminuídos devido ao seu quadro clínico, juntamente à necessidade da utilização de acessos venosos, resultando em um conjunto de fatores que alteram a anatomia e rompem barreiras imunológicas (AUST, 2013; KELLY, 2013). Estas infecções podem ser causadas por qualquer agente infeccioso, sejam bactérias, fungos ou vírus, bem como outros tipos menos comuns de patógenos (ALMEIDA, 2015).

Desde a antiguidade já haviam sido formuladas diversas teorias envolvendo o processo saúde-doença como consequência da atividade humana. A enfermeira

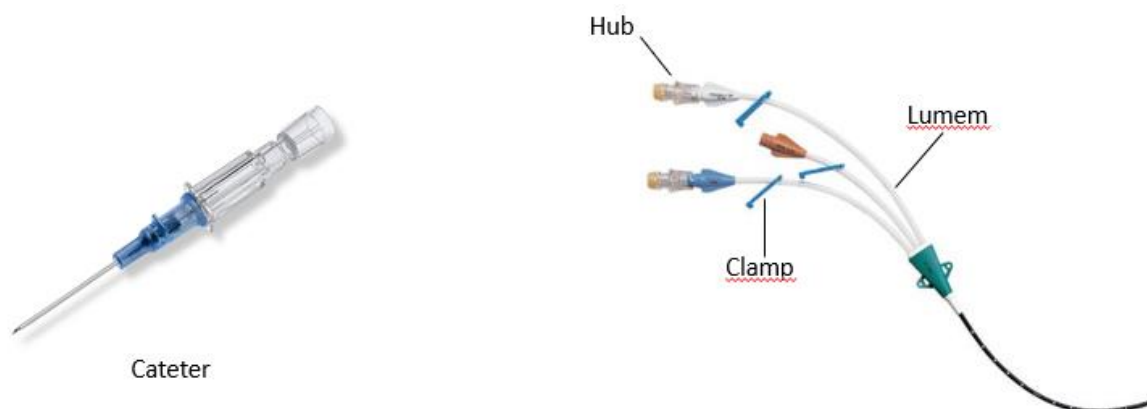
Florence Nightingale e sua equipe no século XVIII revolucionaram os cuidados de antisepsia durante a Guerra na Crimeia, onde uma sequência de cuidados envolvendo higiene pessoal, utensílios de uso individual e preparo adequado do ambiente reduziu a taxa de mortalidade do seu posto (RODRIGUES, 1997, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). No século XIX iniciou-se a revolução sanitária, trazendo consigo um conjunto de intervenções sistemáticas visando tornar o ambiente mais seguro (GEORGE, 1994). Aos poucos, os mecanismos que envolviam o estado de saúde-doença foram se desenvolvendo e assim, chegando à era bacteriológica com as descobertas de Pasteur (OLIVEIRA e EGRY, 2000). Com o passar do anos, a evolução da medicina e a compreensão de que o ambiente socioeconômico influenciava na origem das doenças, surgiu o movimento sanitário/higienista na Inglaterra e na França, que possibilitou o desenvolvimento de diversos projetos voltados para a saúde pública que conhecemos hoje em dia (SALUM, BERTOLOZZI e OLIVEIRA, 1998; OLIVEIRA e EGRY, 2000). A prevenção e o controle de infecções agudas foram ganhando ênfase entre os profissionais de saúde, e com a institucionalização do movimento científico, diversos procedimentos foram propostos, desenvolvidos e estudados a fim de melhorar a segurança do paciente (SALUM, BERTOLOZZI e OLIVEIRA, 1998).

Atualmente, a prevenção e o controle das IRAS são um dos grandes desafios nos centros de atendimento de alta complexidade. Dentre os mais diversos tipos de IRAS, abordaremos as ICS. Nos EUA, estima-se que, no ano de 2011, cerca de aproximadamente 23.000 pacientes internados nos mais diversos tipos de unidades de tratamento desenvolveram ICS (DUDECK, 2011). No Brasil, estima-se que cerca de 60% dos episódios de bacteremias estejam associados a dispositivos de acesso intravascular (ANVISA, 2010; EBSEHR, 2016). Tais episódios prolongam o tempo de internação hospitalar, levando à ocupação de leitos por um tempo maior que o esperado e contribuindo para a falta de leitos disponíveis no Brasil (ANVISA, 2017).

Algumas patologias como cânceres, distúrbios gastrointestinais, cardiopatias, entre outros, requerem internação hospitalar e administração de medicamentos e/ou nutrientes através da via intravenosa (PITTIRUTI et al., 2009). Para facilitar a administração dessas substâncias, diminuir o risco de efeitos tóxicos e a colonização de microrganismos provenientes do uso da via subcutânea e submuscular, os

cateteres intravasculares (Figura 1) de longa duração foram desenvolvidos e são amplamente utilizados (RAAD; HANNA; MAKI 2007; LEBEAUX et al., 2014).

**Figura 1.** Visão geral do cateter que confere o acesso venoso, e seu extensor por onde ocorre a administração de medicamentos e/ou alimentação parenteral.



Fonte: Adaptado de Medicalshop e All.biz.

O foco principal das contaminações desses dispositivos em períodos de curta duração (até 10 dias) é a própria microbiota da pele, onde os microrganismos são capazes de mover-se por capilaridade através da superfície externa do cateter (MAKI et al, 1992; ANVISA, 2010). Já em casos de longa duração, a contaminação se dá no *hub* do dispositivo, seguindo para o interior de seu lúmen até atingir a corrente sanguínea do paciente (MAKI et al, 1992; ANVISA, 2010).

Ao passo que ocorre o prolongamento do tempo de internação, temos o aumento dos gastos com esses pacientes cujos dados preliminares avaliam uma média entre U\$7.906 - U\$89.866 por episódio de ICS (SALOMÃO et al., 2006; DAL FORNO, 2012). Apesar da severidade e dos gastos necessários para a manutenção da vida do paciente durante uma ICS, esta poderia ser evitada em até 70% dos casos apenas adotando medidas de prevenção adequadas, como a correta higienização dos dispositivos na hora do seu manuseio (UMSCHEID et al., 2011).

É possível ainda observar uma queda nas taxas de ICS e na incidência de bactérias Gram-positivas relacionadas com essas infecções em países desenvolvidos, ao passo que no Brasil esta taxa é cinco vezes maior do que a observada nos EUA, que, associada a uma elevada mortalidade geral, permite relacionar estes dados com os procedimentos de desinfecção e diretrizes clínicas adotadas nesses países (MARRA,2011; FAGAN, 2013; ANVISA, 2015).

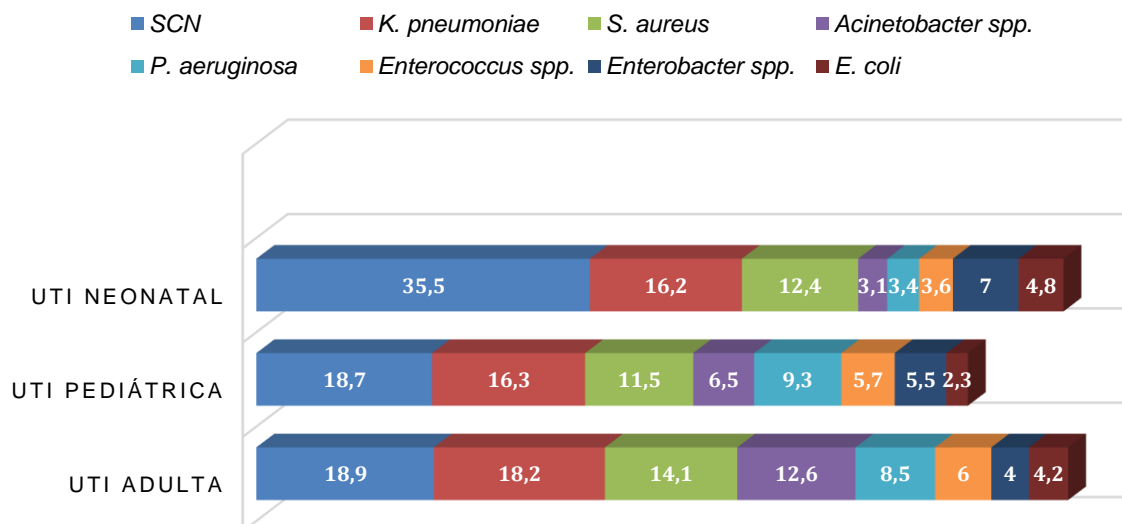
## 4.2 EPIDEMIOLOGIA DAS ICS E PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS

A epidemiologia analisa dados e evolui concomitantemente às mudanças as quais as patologias e a sociedade estão relacionadas (FRÉROT et al., 2018). Os estudos clínicos e epidemiológicos realizados utilizam a ponta do cateter como “*surrogate endpoint*”, termo utilizado para indicar que os resultados obtidos podem ser relacionados ao desfecho clínico (NHI, 2019). Esse local foi escolhido após a observação em diversos pacientes com bacteremias severas, cujas pontas de cateteres apresentaram elevada contagem de bactérias quando comparados com a hemocultura (RIJNDER, WIJNGAERDEN e PEETERMANS, 2002). Apesar do material utilizado nos cateteres influenciar na colonização, Rinjder, Wijngaerden e Peetermans (2002) observaram que espécies de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* foram encontrados com maior frequência colonizando cateteres. Dependendo da fonte da contaminação três grupos constituem as principais causas de ICS, sendo essas, em ordem de prevalência: SCN, *S. aureus* e Enterobacterales (MERMEL, 2000; LEBEAUX et al., 2014; GOMINET et al. 2017).

Nos EUA a maior causa das ICS são bactérias Gram-positivas, sendo 45% causadas por SCN, seguido de 29% por *S. aureus* e 13% dos casos por *Enterococcus* sp. Ao passo que aproximadamente 21% dos casos apresentam alguma bactéria Gram-negativa como agente etiológico de ICS (BÖHLKE et al., 2015).

Segundo boletim da ANVISA (Figura 2), dentre os casos de IRAS notificados que se enquadraram como ICS relacionadas ao cateter em UTI pediátrica, 18,7% apresentavam como agente etiológico um SCN, liderando o *ranking* de distribuição de microrganismos associados a esse tipo de IRAS. Na UTI adulta e na UTI neonatal, os SCN também se encontram entre os principais microrganismos causadores de ICS relacionadas ao cateter, sendo que a prevalência de SCN em UTIs neonatais é de 35,5% (GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017). Em relação às enterobactérias, *Klebsiella pneumoniae* segue como o agente etiológico mais frequente nas três UTIs, com prevalência de 18,2% na UTI adulta, seguida de 16,3% na UTI pediátrica e 16,2% na UTI neonatal (GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017).

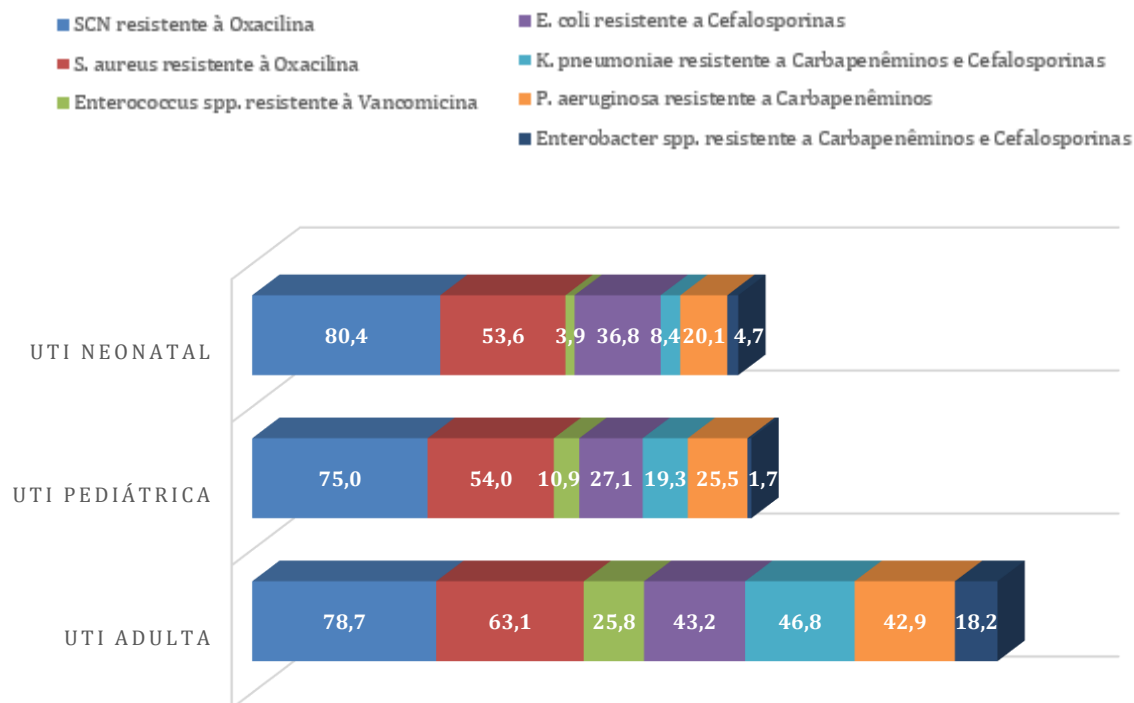
**Figura 2.** Distribuição dos microrganismos notificados como agentes etiológicos de Infecções de Corrente Sanguínea Associadas ao Acesso Venoso em pacientes hospitalizados em 2016



Fonte: Adaptado de GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017.

As análises dos fenótipos de resistência entre os SCN notificados como agentes etiológicos mais comuns (Figura 3) revelaram que, nos três tipos de unidades de internação, uma média de 78,0% dos isolados apresentava resistência à oxacilina. Quando comparado às porcentagens de resistência entre outros cocos Gram-positivos mais frequentemente notificados, 53,6% dos *S. aureus* isolados apresentaram resistência à oxacilina, enquanto 3,9% dos *Enterococcus spp.* eram resistentes à vancomicina na UTI neonatal. A prevalência dos *Enterococcus spp.* e *S. aureus* resistentes aumenta para a faixa de 10,9 - 25,8%, e 54,3 - 63,1% nas UTIs pediátrica e adulta, respectivamente (GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017). Há estudos que evidenciam que a colonização depende do tipo de cateter. Cateteres centrais e urinários, por exemplo, comumente apresentam colonização por SCN, enquanto cateteres periféricos são colonizados, em sua maioria, por *S. aureus* (MERMEL, 2017; GUENEZAN et al., 2018). Guenezan et al. (2018) ainda demonstraram em seu estudo que o desenvolvimento de uma infecção após a inserção do cateter pode ser de apenas três dias. Tal fato pode ser associado tanto à desinfecção inadequada do local de inserção quanto ao fato de que 20% das tentativas de inserções de cateteres em adultos apresentam falhas durante o procedimento (GUENEZAN et al., 2018).

**Figura 3.** Fenótipos de resistência entre os microrganismos frequentemente notificados como agentes etiológicos de Infecções de Corrente Sanguínea Associadas ao Acesso Venoso em 2016.



Fonte: Adaptado de GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017.

Os dados coletados pela ANVISA entre 2016-2017 evidenciam que apesar de pouco comum, as ICS causadas por *Escherichia coli* apresentam, em grande parte, um fenótipo de resistência aos tratamentos mais comuns utilizados no ambiente hospitalar, como as cefalosporinas. Enquanto isso, as cepas de *Enterobacter* spp. demonstraram menor grau de resistência a carbapenêmicos e cefalosporinas. A presença de enterobactérias demonstra uma possível falha na higiene tanto dos pacientes quanto dos profissionais. Tal fato é facilmente evidenciado através de estudos que associaram as mãos contaminadas de profissionais da saúde com surtos em diversas unidades de tratamento hospitalares. Cassettari et al. (2006) encontraram o mesmo clone de *K. pneumoniae* ESBL causando um surto na UTI NEO nas mãos de uma profissional da unidade em questão no hospital universitário da USP, em São Paulo. Outro exemplo pode ser dado pelo estudo de Foca et al. (2000) que também encontraram o mesmo clone de *Pseudomonas aeruginosa* responsável por um surto na UTI NEO nas mãos de 10% dos profissionais da saúde do hospital, enquanto nenhuma análise de ambiente resultou na presença do patógeno. Em adultos de uma

unidade cirúrgica, Wang et al. (2001) encontraram a mesma cepa de MRSA causadora de mediastinite em 5 pacientes de um mesmo cirurgião, que apresentou colonização nasal e das mãos pela mesma cepa. Através desses dados, é possível observar o perfil das infecções no Brasil e relacioná-las à população mais exposta, bem como os fatores socioambientais envolvidos com seus agentes etiológicos, além dos fenótipos mais frequentes. A escolaridade do paciente ou de seus responsáveis, bem como as condições econômicas dos hospitais, variáveis climáticas, poluição do ar, tabagismo e a densidade de moradores por domicílio são fatores determinantes não somente para a aquisição de IRAS mas para seu agravamento (BOTELHO et al., 2003).

#### 4.3 FATORES DE VIRULÊNCIA BACTERIANOS

Diversos fatores bacterianos contribuem tanto para a colonização de cateteres quanto para o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos e desinfetantes, dentre eles, alguns são fundamentais para determinar o aumento da capacidade de invasão e infecção do microrganismo, além da sua resistência não só ao ambiente, mas também a agentes externos (TORTORA e FUNKE, 2012).

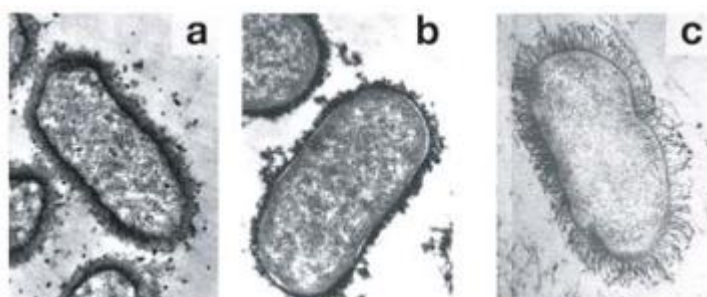
##### 4.3.1 CÁPSULAS

As cápsulas bacterianas são estruturas de alto peso molecular aderidas à parede celular (WHITFIELD, 2006). São compostas por polissacarídeos produzidos no glicocálix, formando uma camada resistente, criando uma barreira contra os mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro (TORTORA e FUNKE, 2012). Essas estruturas impedem a ativação do sistema complemento em diversos pontos dependendo da sua constituição. Algumas bactérias apresentam elevadas quantidades de ácido siálico, impedindo a formação do complexo de ataque à membrana e à opsonização (TORTORA e FUNKE, 2012; PATON e TRAPPETTI, 2018). Por serem resistentes aos macrófagos e ao processo de fagocitose, as bactérias capsuladas, em sua maioria, possuem maior facilidade para colonizar tecidos. Algumas espécies podem apresentar diversos sorotipos capsulares, como o *Streptococcus pneumoniae* que apresenta 98 sorotipos capsulares distintos (PATON e TRAPPETTI, 2018). Sua estrutura pode apresentar-se de forma polimérica linear

com aproximadamente dois monômeros, enquanto as estruturas mais complexas apresentam camadas polissacarídicas com unidades de repetição compostas por até seis monossacarídeos com cadeias laterais adicionais (PATON e TRAPPETTI, 2019).

Além de *S. pneumoniae*, outra bactéria que apresenta diversidade no sorotipo capsular é a *E. coli*. Sua superfície apresenta 2 polissacarídeos soro-específicos, entre eles, o antígeno capsular K (Figura 4). As variações nas estruturas do antígeno K variam em aproximadamente 80 estruturas distintas (ORSKOV et al., 1977).

**Figura 4.** Micrografias eletrônicas de células de *Escherichia coli* com cápsula.



As micrografias permitem a visualização das capsulas após diferentes procedimentos usados para evidenciar as estruturas capsulares altamente hidratadas. Na imagem 1 é possível visualizar a estrutura da cápsula sorotipo K1 preservada usando anticorpos específicos. A imagem 2 mostra a cápsula do sorotipo K30 marcado com ferritina cationizada e a imagem 3 mostra a mesma cápsula sorotipo K30 após congelamento.

Fonte: Adaptado de Whitfield, 2006.

Nas bactérias Gram-negativas no geral, aceita-se a hipótese de que a biossíntese e a translocação de polissacarídeos sejam realizados através do acoplamento espacial por complexos multiproteicos que abrangem o envelope celular e o espaço periplasmático, porém tal mecanismo não foi completamente elucidado (WHITFIELD, 2006).

#### 4.3.2 FÍMBRIAS

Dentre os fatores de virulência, podemos citar as estruturas constituídas por proteínas adesinas. Algumas adesinas interagem com receptores celulares de seus hospedeiros. Podemos dividi-las em dois grupos: não fimbriais e fimbriais. As adesinas não fimbriais são proteínas de superfícies que atuam na mediação da adesão às superfícies (TORTORA, 2012).

As fímbrias são estruturas similares aos flagelos, sem apresentar, porém, a função motora (NUNES, 2017). São divididas em subunidades menores e maiores



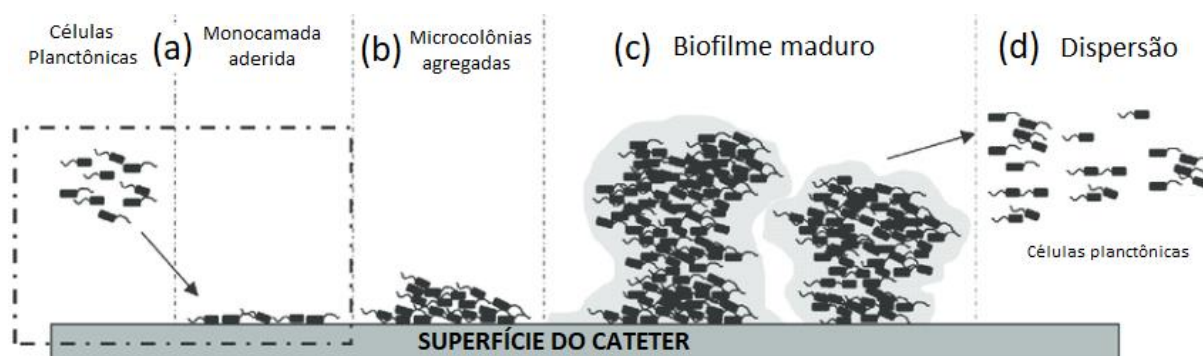
localizadas no ápice da estrutura ou intercalada ao longo do filamento proteico, estando a subunidade menor relacionada à capacidade adesiva (KUEN et al., 1994). As fímbrias tipo 1 estão relacionadas à capacidade de invasão e colonização de tecidos em enterobactérias, são manose-sensíveis e possuem estrutura delgada e rígida (EUSÉBIO et al., 2016; BARROSO, 2013).

As fímbrias tipo 3 pertencem à classe *usher* e são codificadas pelo cluster de genes *mrkABCDF*, onde o gene *mrkA* codifica o principal componente estrutural e o gene *mrkD* codifica a adesina fimbrial (GHASEMIAN et al., 2018). Estão relacionadas com a formação de biofilmes e a colonização de cateteres, dentre outras superfícies não biológicas por *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. entre outras (STAHLHUT et al., 2013). Apesar de não ser comum, estudos recentes demonstraram a expressão da fímbria tipo 3 em genes plasmidiais de cepas patogênicas de *E. coli* (BURMOLLE et al., 2008).

#### 4.3.3 BIOFILMES

O biofilme bacteriano é outro fator de virulência significativo. Sua composição (Figura 5) envolve um agregado de células microbianas resultante de uma associação entre estas, capazes de sintetizar uma matriz a partir de substâncias poliméricas extracelulares em superfícies sólidas. A matriz ainda pode apresentar em sua composição substâncias não celulares que variam de acordo com o ambiente no qual o biofilme está em formação, como cristais, partículas de corrosão ou até mesmo constituintes sanguíneos. Além das células sésseis, que se encontram aderidas à superfície, são encontradas células planctônicas, que estão dispersas no meio (DOLAN, 2002). A diferenciação destas células ocorre por conta das condições nutricionais as quais estão expostas nas diferentes camadas do biofilme. Portanto, as células que constituem as camadas mais profundas encontram-se em um déficit nutricional, apresentando uma menor taxa de crescimento comparada às células planctônicas (BROWN, 1993).

**Figura 5.** Etapas da formação do biofilme bacteriano.



Adesão das células planctônicas à superfície (a). Agregado de células bacterianas formando microcolônias (b). Crescimento do biofilme com formação de camadas com produção da matriz extracelular e camada capsular (c). Desprendimento de células planctônicas das camadas superficiais do biofilme (d).

Fonte: Adaptado de TRENTIN et al., 2013.

A capacidade de formação de biofilmes é um dos principais fatores bacterianos associados à colonização de cateteres de longa permanência, e consequente infecção associada. Após a inserção do cateter para acesso venoso, seu lúmen é imediatamente preenchido com fluidos repletos de macromoléculas orgânicas fontes de nutrientes para a formação do biofilme bacteriano (MURGA, MILLER e DOLAN, 2001). A adesão das células bacterianas aos dispositivos varia de acordo com uma série de fatores. A formação prévia do filme de condicionamento, presença de adesinas fimbriais ou não fimbriais, cápsulas e as características da superfície tais quais rugosidade, interações eletrostáticas e hidrofobicidade proporcionam condições favoráveis para a adesão da célula na superfície do cateter e facilitar sua colonização (COSTERTON et al., 1987; DOLAN, 2002).

No caso dos dispositivos de acesso venoso, as células de *S. epidermidis* são circundadas por uma camada viscosa de material capsular que os protegem do ressecamento e da ação de certos desinfetantes formando uma camada hidrofóbica (TORTORA, 2012). Existe ainda um sistema de proteases envolvido no processo, considerado um fator de virulência, formado por três tipos diferentes: metaloprotease *SepA* responsável pela acumulação de células no biofilme; protease de serina *Esp* que inibe a formação de biofilme e a colonização por *S. aureus*; e a protease de cisteína *EcpA* que é capaz de degradar IgA e IgM humanas, albumina e fibronectina, além de inativar os principais inibidores de proteases presentes no plasma humano (MARTÍNEZ-GARCÍA et al., 2018). Um fator de virulência importante é a adesão do microrganismo através de proteínas plasmáticas, como o fibrinogênio, cuja ligação

ocorre por uma proteína denominada *fbe*, codificada pelo gene *fbe* (NILSSON et al., 1998). O mecanismo de aderência possibilitado por esse gene tem início quando o fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas envolvem a superfície dos dispositivos utilizados para implantes ou acesso venoso, permitindo que *S. epidermidis* produtora da *fbe* seja capaz de aderir aquela superfície através de um mecanismo único de “dock, lock and latch” (NILSSON et al., 1998; BÜTTNER; MACK; ROHDE, 2015). Nesse mecanismo, ocorre um tipo de encaixe entre proteína *fbe* e uma sequência peptídica composta por 14 aminoácidos encontrados no terminal N da cadeia  $\beta$  de fibrinogênio, seguido de uma “trava”, resultando em uma interação extremamente estável (PONNURAJ et al., 2003; BÜTTNER; MACK; ROHDE, 2015).

Outros patógenos, como *S. aureus*, produzem um polissacarídeo conhecido como PIA – adesina intracelular polissacarídea (CRAMTON et al., 1999). Tal substância é responsável pelo acúmulo de células e suas interações com a superfície, além de contribuir para a evasão do microrganismo à resposta imune do hospedeiro (VUONG et al., 2004). Com o aumento da carga bacteriana, ocorre o reconhecimento de moléculas sinais que ativam a transcrição de genes envolvidos na produção de toxinas (IWATSUKI et al., 2006).

Um fator de virulência importante para a promoção do biofilme em enterobactérias são as fímbrias tipo 1 e tipo 3, comuns em *K. pneumoniae* (FREITAS, 2014). Tais estruturas possibilitam a interação entre a matriz do biofilme e a adesina MrkD em superfícies luminas, como cateteres (JAGNOW, 2003; FREITAS, 2014). Essa classe fimbrial também foi encontrada em outras enterobactérias como *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. e *Enterobacter* spp. (FREITAS, 2014; STAHLHUT et al., 2012).

#### 4.4 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DA PELE

Considerando que a antissepsia no processo de inserção de cateteres é fundamental para minimizar a contaminação dos mesmos, revisaremos brevemente alguns aspectos importantes da microbiota epitelial para compreensão da ação dos desinfetantes que serão descritos posteriormente.

A pele é um órgão dinâmico exposto diretamente aos fatores ambientais, em constante controle homeostático para manter sua integridade. Tem importância vital ao organismo, uma vez que esta impede a ação de agentes externos, evita perda de

eletrólitos e extravasamento de fluidos internos, apresenta participação fundamental na termorregulação, além de oferecer proteção imunológica contra patógenos (CDC, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, HERCEG e PETERSON, 1997). Sua estrutura básica é composta de 4 camadas: estrato córneo, epiderme, derme e hipoderme (CDC, 2002; TORTORA E DERRICKSON, 2016).

Por se tratar de um tecido não estéril, a camada mais externa da pele apresenta colonização de diversos microrganismos, os quais compõem a microbiota da pele. Segundo a *Host Microbiome Initiative*, a microbiota é determinada como um grupo de microrganismos em um local ou ambiente específico no qual habitam. Esta pode se apresentar de duas maneiras: microbiota autóctone e microbiota alóctone (TORTORA e JUNKE, 2012). A microbiota autóctone é considerada também como microbiota residente. Composta por um conjunto variado de microrganismos, esta não costuma sofrer grandes alterações em função de fatores ambientais, porém sofre alterações em sua composição de acordo com o desenvolvimento do organismo hospedeiro (FUNKHOUSE e BORDENSTEIN, 2013). Geralmente é constituída em sua maioria por espécies de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp., corinebactérias, entre outros (HERCEG e PETERSON, 1997). A contagem bacteriana difere em cada área do corpo, em áreas mais úmidas, como as axilas, podemos encontrar um contagem total de aproximadamente  $1 \times 10^7$  unidades formadoras de colônia (UFC)/cm<sup>2</sup> (FREDRICKS, 2001; CDC, 2002). As estruturas específicas, como glândulas sebáceas, a densidade da camada celular dentre outros fatores, influenciam diretamente na microbiota encontrada no local (CHILLER; SELKIN; MURAKAWA, 2001; FREDRICKS, 2001). Além desses fatores, a própria pele proporciona nutrientes e a condição ligeiramente ácida necessária para a manutenção da microbiota autóctone (FREDRICKS, 2001). Já a microbiota alóctone, também conhecida como microbiota transitória, é constantemente alterada pelos fatores ambientais, podendo ser patogênicas ou não, são eliminadas por mecanismos de defesa, pela competição com a própria microbiota autóctone ou através da antisepsia (TORTORA e JUNKE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; FUNKHOUSE e BORDENSTEIN, 2013).

Uma vez que a microbiota alóctone é frequentemente adquirida por profissionais da saúde, e por pacientes de acordo com o tempo de internação, tanto pelo contato direto interpessoal como por superfícies contaminadas, esta costuma ser uma fonte importante para ICS. Porém, a própria microbiota autóctone pode ser a origem do

agente etiológico, uma vez que parte da população pode ser constituída por microrganismos resistentes e oportunistas. Há de se ressaltar, porém, que o tempo de internação, a alteração da homeostasia e a integridade da pele, além da redução da imunocompetência dos pacientes são fatores que contribuem para a colonização de dispositivos intravenosos e o desenvolvimento da infecção (SNYDMAN, 1994; HERCEG e PETERSON, 1997; AUST, 2013).

#### 4.5 DESINFETANTES

Segundo a ANVISA, desinfetantes são formulações cuja composição apresenta substâncias microbidas com efeito letal para microrganismos não esporulados. Podemos ainda citar o conceito de biocida, muito utilizado em países da Europa para indicar uma substância ativa ou preparações contendo estas substâncias, capazes de controlar, através de qualquer mecanismo, a ação de um organismo patogênico por um processo biológico ou químico (RUSSELL, 1998; EUROPEAN STANDARD, 1998).

A substância desinfetante ou biocida ideal para utilização em ambiente hospitalar deve possuir a capacidade de inativar qualquer forma vegetativa de microrganismos presentes no local de aplicação (ANVISA, 2019). Deve-se levar em conta seu ambiente e superfície de utilização para apresentar a melhor forma física do produto, a qual também influenciará na sua eficácia. A concentração, o pH e o tempo de contato também são fatores a serem considerados (NOSZTICZIUS et al., 2013; ANVISA, 2019). Além disso, necessita apresentar características atóxicas para o organismo humano, não corrosivas e alta eficácia a temperatura ambiente.

Os desinfetantes estão classificados em quatro categorias principais (Tabela 1), elaboradas de acordo com suas características químicas, sendo elas: os oxidantes, os agentes eletrofílicos, os biocidas de membrana catiônica e os ácidos fracos (FERREIRA et al., 2010).

**Quadro 1.** Relação dos principais agentes utilizados para desinfecção química de superfícies, dispositivos e/ou pele e mucosas de acordo com sua categoria.

<b>Categoria</b>	<b>Principal Substância</b>	<b>Utilização</b>	<b>Concentração Usual</b>	<b>Espectro de Ação</b>
<b>Oxidante</b>	Povidona Iodada	Desinfecção de dispositivos, pele e mucosas.	5-12%	Amplo espectro bactericida com atividade antimicrobiana residual após secagem.
<b>Agente Eletrofílico</b>	Amônia Quartenária	Desinfecção de equipamentos e superfícies críticas	0,01-0,002%	Amplo espectro bactericida, incluindo formas esporuladas.
	Alginato de Prata	Desinfecção de pele e mucosas.	60 ppm	Espectro bactericida intermediário.
<b>Biocidas de Membrana Catiônica</b>	Clorexidina	Desinfecção de dispositivos e pele.	0,1-2%	Amplo espectro bactericida, maior eficácia em Gram-Positivas.
	Polihexanida	Desinfecção de pele e mucosas.	0,2%	Amplo espectro bactericida.
<b>Ácido Fraco</b>	Glutaraldeído	Desinfecção de equipamentos	2%	Amplo espectro bactericida, incluindo formas esporuladas.

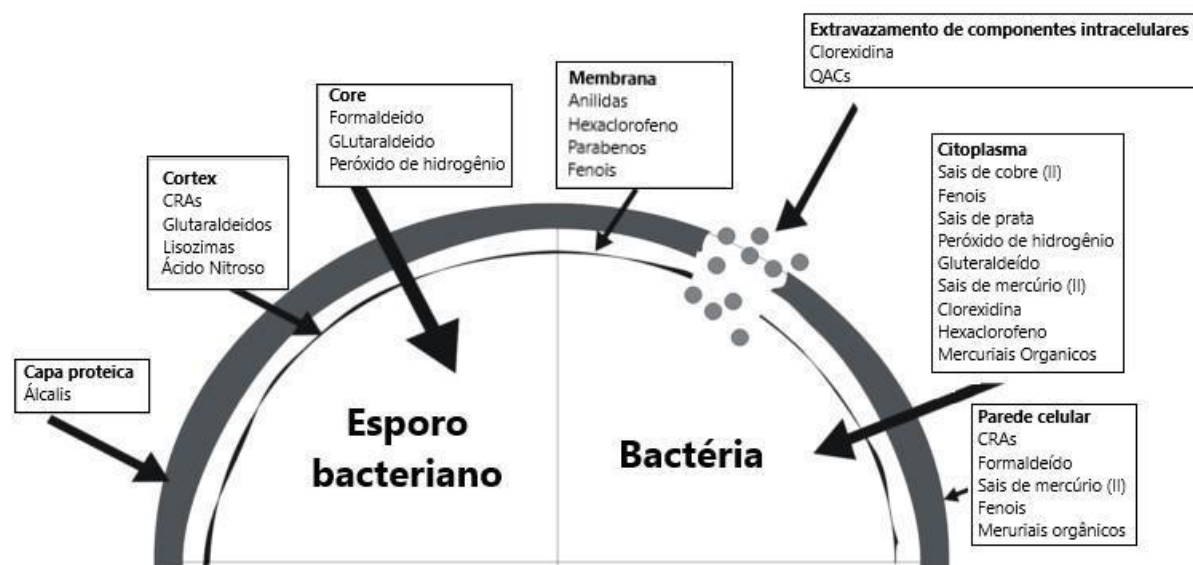
Fonte: adaptado de BBRAUN, 2019; Albert Einstein Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, 2018; GUIMARÃES JUNIOR, 2001.

Esses compostos também podem ser classificados quanto ao espectro de ação, sendo os bacteriostáticos aqueles que inibem a multiplicação bacteriana, e os bactericidas aqueles cujo mecanismo de ação não só inibe a multiplicação, como também mata a célula bacteriana (ANVISA, 2007).

#### 4.6 MECANISMOS DE AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS DESINFETANTES

O efeito antimicrobiano pode ser avaliado através da concentração mínima necessária para atingir o alvo específico (Figura 6), podendo este ser uma estrutura celular, material genético ou proteínas, resultando na interação entre o alvo e a substância ativa. Quando o alvo não é uma estrutura externa, o desinfetante atravessa a parede celular através das porinas e age no interior da célula, desestabilizando-a (PARAJE, 2011).

**Figura 6.** Mecanismos de ação antimicrobiana dos desinfetantes



QCA – compostos de amônia quaternária; CRA – agentes removedores de cloro.  
 Fonte: adaptado de ARAÚJO et al., 2011 e PARAJE, 2011

É válido ressaltar que a maioria dos desinfetantes comumente utilizados para a desinfecção química, à temperatura ambiente, em dispositivos em contato direto com a pele ou mucosa do paciente, não é eficaz contra bactérias esporuladas (SIQUEIRA et al., 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; PERCIVAL et al., 2011; GAO et al., 2017).

Cabe destacar, como já referenciado, que os desinfetantes podem ser utilizados para a antissepsia, como também, para a desinfecção dos *hubs* dos cateteres. O CDC (2017) e a INS (2016) preconizam o uso de Povidona Iodada (PVPI), álcool isopropílico ou Clorexidina para antissepsia antes da inserção dos cateteres e álcool isopropílico ou Clorexidina para a desinfecção dos hubs. Sendo que alguns destes desinfetantes podem ser utilizados nas duas situações como observado nos tópicos a seguir.

#### 4.6.1 DESINFETANTES PRECONIZADOS PELO CDC E INS: ANTISSEPSIA

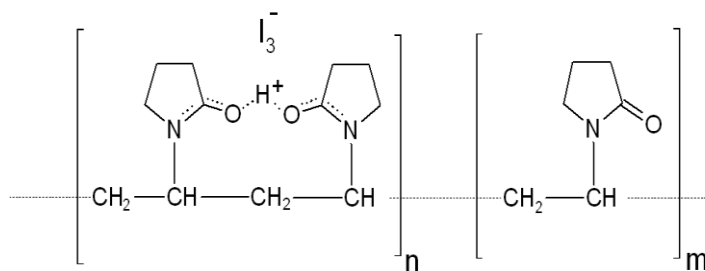
Tanto o CDC (2017) quanto a INS (2016) utilizam um banco de dados para demonstrar e avaliar a eficácia e a segurança de desinfetantes. A utilização dos agentes preconizados garante um padrão de antissepsia seguro ao paciente, evitando

possíveis complicações relacionadas com o uso a substância, como reações de hipersensibilidade cutânea, e também garantindo a redução da carga bacteriana a um nível aceitável e não nociva ao paciente. Tais agências atualmente preconizam a Povidona Iodada para antissepsia prévia a procedimentos invasivos ou quando o paciente apresenta contraindicações para o uso de Clorexidina ou álcool isopropílico 70%.

#### 4.6.1.1 POVIDONA IODADA

Comumente utilizada na antissepsia, é composta por um complexo de iodo com polivinilpirrolidona (Figura 7), contendo aproximadamente de 5% a 12% de iodo ativo (GAO et al., 2017). O mecanismo de ação da PVPI consiste em oxidar enzimas e proteínas fundamentais no metabolismo de diversos microrganismos, incluindo suas paredes celulares, sem causar danos maiores às células humanas (ANVISA, 2019). Após atravessar a parede celular, a PVPI forma complexos com aminoácidos e ácidos graxos insaturados, prejudicando a síntese proteica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

**Figura 7.** Estrutura química do polivinilpirrolidona iodado (Povidona Iodada) utilizada para antissepsia e desinfecção de dispositivos hospitalares.



Povidona Iodada

Fonte: adaptado de Fengchen Group, 2009.

Em seu estudo, Gao et al. (2017) demonstraram que a aplicação *in vitro* de nanopartículas de PVPI, durante 30 minutos de contato, apresentou redução significativa nas cargas bacterianas de *E. coli* quando esta se encontrava em concentrações menores que  $10^5$  UFC mL<sup>-1</sup>. Acima destas concentrações, o composto já não obteve a eficácia desejada na inibição do crescimento bacteriano. De acordo com Neto et al. (2005), a contagem bacteriana realizada a partir das mãos de



profissionais da saúde sem antissepsia prévia apresentou uma média entre  $3,9 \times 10^5$  UFC/cm<sup>2</sup> a  $4,6 \times 10^6$  UFC/cm<sup>2</sup>.

Apesar do composto apresentar boa estabilidade devido à liberação lenta do iodo pelo complexo, resultando em um efeito residual, diversos casos de hipersensibilidade têm sido relatados ao longo dos anos, o que limita seu uso no ambiente hospitalar. Além disso, a PVPI é facilmente inativada na presença de matéria orgânica e outros compostos inorgânicos, como os álcoois em geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Alguns casos de contaminação da solução de PVPI foram associados a um surto de bacteremia causado por *Pseudomonas cepacea* em Nova Iorque (WHO, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

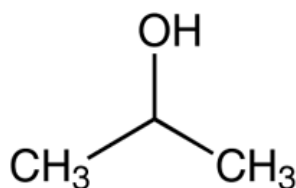
#### 4.6.2 DESINFETANTES PRECONIZADOS PELO CDC E INS: ANTISSEPSIA E DESINFECÇÃO DE HUBS

Atualmente tanto o CDC (2017) quanto a INS (2016) preconizam o álcool isopropílico 70% e a Clorexidina alcóolica >0,5% tanto para antissepsia como para a desinfecção de dispositivos.

##### 4.6.2.1 ÁLCOOL ISOPROPÍLICO

O álcool isopropílico (IPA) (Figura 8) apresenta um amplo espectro de ação antimicrobiana com rápida velocidade de ação (GONÇALVES; GRAZIANO; KAWAGOE, 2011). Seu principal modo de ação é através da desnaturação de proteínas. Esta ocorre de maneira mais eficaz na presença de água, uma vez que o transporte através da membrana é facilitado (SANTOS et al., 2002). O álcool isopropílico pode ser utilizado sozinho ou associado a outras substâncias, afim de aumentar o espectro de ação de ambos.

**Figura 8.** Estrutura química do álcool isopropílico utilizado para a desinfecção química de superfícies



Álcool Isopropílico

Fonte: adaptado de CHEMSPIDER, 2008.

A presença de água retarda a volatilização dos álcoois, aumentando o tempo de contato com o conteúdo intracelular do microrganismo (SANTOS et al., 2002). A desnaturação de proteínas é resultado da desidratação que atinge a membrana celular no primeiro momento, permitindo a penetração do álcool na célula, causando precipitação de proteínas e coagulação de enzimas. Visto que o tempo de contato e o grau de hidratação são dois fatores determinantes para a atividade bacteriostática, a concentração mais utilizada na prática clínica é a de 70%, uma vez que concentrações maiores levam à coagulação e volatilização extremamente rápida, não permitindo o contato por tempo suficiente com a célula para que esta sofra o efeito esperado (ROCHON-EDOUARD et al., 2004).

O método mais comum para a desinfecção de superfícies é chamado de *spray/dry wipe*, que consiste em borrifar uma substância sobre o local a ser desinfetado e esfregar com um tecido seco (GRAZIANO et al., 2013). Ensaio *in vitro* realizados por Panousi et al. (2011) evidenciaram que a fricção durante 10 segundos com um tecido umedecido em isopropanol 70% apresentava maior eficácia na redução da carga bacteriana de *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) em comparação com o método *spray/dry wipe*. Assim como o método utilizado na desinfecção, a forma da substância utilizada também pode apresentar diferentes resultados na desinfecção. O isopropanol 70% líquido, por exemplo, proporciona maior redução da carga bacteriana de *S. aureus* em comparação com isopropanol 70% em gel (BAMBACE et al., 2003).

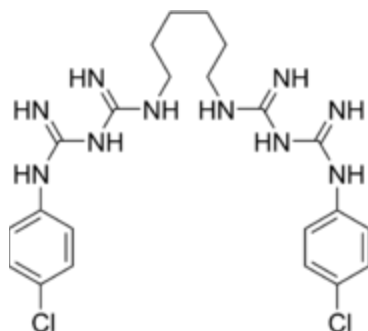
Ao promover um modelo experimental utilizando profissionais da saúde em ambiente hospitalar, Ehrenkranz e Alfonso (1991) avaliaram o impacto da fricção das mãos com isopropanol 70% na transferência de bacilos Gram-negativos para o cateter em relação ao uso de sabão não antimicrobiano. Houve redução significativa na

transferência de microrganismos na fricção das mãos utilizando isopropanol 70%, uma vez que em apenas 16,66% dos experimentos (2 de 12) o cateter foi contaminado, comparado com um índice de 91,66% (11 de 12) do sabonete não antimicrobiano.

#### 4.6.2.2 CLOREXIDINA

A Clorexidina (Figura 9) é uma potente bisbiguanida, considerada um biocida de membrana catiônica. Apesar do seu amplo espectro de ação, esta é mais efetiva contra bactérias Gram-positivas e utilizada com mais frequência para o controle da população microbiana na pele e mucosas, muitas vezes combinada com um álcool para potencializar seu efeito (TORTORA, 2012). Apresenta baixo potencial de hipersensibilidade, sendo menos irritante que outros desinfetantes utilizados, além de apresentar efeito residual em torno de, aproximadamente, 6 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

**Figura 9.** Estrutura química do Digluconato de Clorexidina utilizada para formulação de desinfetantes para a desinfecção química em superfícies e tecidos vivos



Clorexidina

Fonte: adaptado de BARBIN,2008.

A molécula catiônica da Clorexidina é atraída com rapidez e facilidade pela carga negativa da parede celular microbiana, sendo então adsorvida através de interações eletrostáticas. Portanto, quanto maior a concentração, maior será a interação entre as moléculas e a adsorção da Clorexidina através da parede celular (ZANATTA; RÖSING 2007). Vale ressaltar que apesar de tóxica para as células bacterianas, quando ingerida por humanos esta é facilmente excretada através das vias normais, tornando seu uso seguro para o paciente (BAMBACE et al., 2003). Tal substância é comumente

utilizada nas concentrações entre 0,1% a 0,5% (podendo chegar a 5%), resultando em uma ação bacteriostática devido à lise da parede celular que resulta no extravasamento dos componentes intracelulares (JAIN et al., 2018; GRAZIANO et al., 2013). Apesar de sua ação eficaz contra várias formas de microrganismos, a Clorexidina apenas apresenta efetividade contra esporos quando utilizada em temperaturas elevadas (SIQUEIRA et al., 1998).

Atualmente, encontramos a Clorexidina em três apresentações diferentes, cada qual com sua indicação: solução alcóolica de Clorexidina, solução aquosa de Clorexidina e Gluconato de Clorexidina degermante. A solução alcóolica de Clorexidina é comumente utilizada na concentração de 0,5% para procedimentos de antisepsia antes de procedimentos invasivos e punções venosas (LARSON, 1995; CCIH/UFTM, 2013; ALBERT EINSTEIN, 2018). A solução aquosa de Clorexidina é utilizada na concentração de 0,2% em UTIs Neonatais, onde é necessário a abordagem clínica através de procedimentos invasivos, afim de não só promover a antisepsia, mas também evitar o risco de queimaduras químicas provocadas por soluções alcóolicas (LARSON, 1995; CCIH/UFTM, 2013). Já o Gluconato de Clorexidina degermante é utilizado na concentração de 5% para promover a higienização das mãos e pele em áreas de internação e centros cirúrgicos, além de ser utilizado para banho de pacientes no caso de infecção por cocos Gram-positivos (CCIH/UFTM, 2013; ALBERT EINSTEIN SBIB, 2018).

Há estudos que relacionam não apenas a substância utilizada na desinfecção, mas também outros fatores, como o método de aplicação. As formulações que apresentaram maior eficácia utilizando o método *spray/dry wipe* foram a clorexidina alcóolica -Clorexidina 0,5% em etanol 70%- e solução detergente não iônica de Clorexidina alcóolica 4% - Clorexidina em álcool isopropílico ou etílico a 4% - para evitar a contaminação por *Proteus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* (MORIYA e MÓDENA, 2008).

Bambace et al. evidenciaram a eficácia da desinfecção de superfícies quando utilizada a Clorexidina aquosa em diversas concentrações para cepas não resistentes de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Como esperado, as soluções com maiores concentrações de Clorexidina apresentaram uma maior redução na carga bacteriana das cepas utilizadas quando aplicadas para desinfecção de superfícies (SILVA; JORGE, 2002). Uma meta análise realizada por Veenstra et al. (1999)

demonstraram que o revestimento de cateteres com sulfadiazida de Clorexidina, previamente a sua inserção, reduziram o risco de ICS quando comparadas aos cateteres padrões. Os resultados apresentaram uma razão de colonização dos dispositivos de 0,44 (Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,36-0,54; P <0,001) comparada com a média de 0,56 (IC 95%, 0,37-0,84; P = 0,005) obtidos em estudos anteriores.

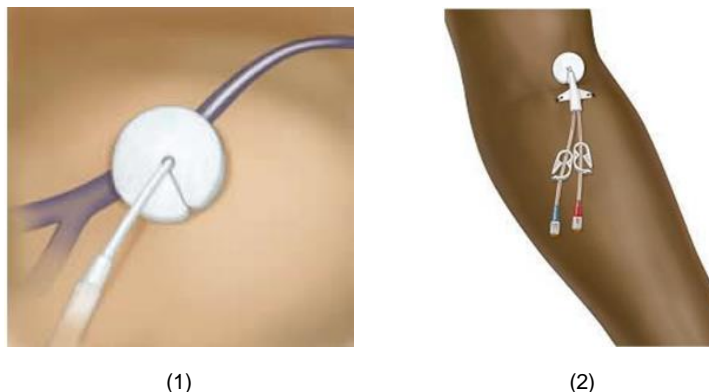
Pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia intensiva participaram de um estudo realizado por Ohtake et al. (2018) para avaliar a eficácia da desinfecção química da Clorexidina alcóolica 1%. Um total de 112 pacientes participaram do estudo, sendo 292 CVC inseridos durante o período de quatro anos. Além da Clorexidina e dos controles negativos e positivos, foi utilizada também a Povidona iodada (PVPI) para obter uma comparação real da eficácia antibacteriana em relação a outra substância comumente utilizada para desinfecção. A substância a ser utilizada em cada paciente permaneceu a critério médico. Ao apresentar sinais de infecção, a coleta de sangue venoso do paciente em questão era realizada e encaminhada para realização da hemocultura, ao passo que as pontas do cateter desses pacientes eram utilizadas para realizar ensaios de cultura microbiológica. As culturas da ponta de cateter demonstraram que a incidência de crescimento bacteriano no grupo tratado com Clorexidina foi significativamente mais baixo em relação ao grupo tratado com PVPI. Nenhum episódio de ICS foi observado no grupo da Clorexidina, ao passo que no grupo da PVPI ocorreram 12 episódios, dos quais 75% foram causados por cocos Gram-positivos. O ensaio fenotípico revelou que cinco dos agentes etiológicos eram SCN resistentes à metilina.

Estudos clínicos foram realizados em neonatos pré-termo que necessitaram inserir CVCs. Clarke et al. (2019) compararam a eficácia da Clorexidina Gluconato 2% com o Isopropanol 70% para a desinfecção química de maneira randomizada. Sendo assim, nenhum dos profissionais e familiares envolvidos tiveram conhecimento da substância utilizada. As amostras foram obtidas através de *swabs* antes da desinfecção da pele, após a desinfecção e com a ponta do cateter para cultura microbiológica. Os resultados prévios indicaram a redução esperada de 34% na colonização luminal dos cateteres para ambas as substâncias.

Um dos dispositivos de desinfecção de cateteres mais recente são os discos protetores, ou de proteção (Figura 10), os quais consistem em uma espuma de

absorção composta por poliuretano hidrofílico, em forma de disco, impregnada com um agente antimicrobiano, trocados entre 6 a 7 dias (ETHICON, 2017).

**Figura 10.** Utilização de discos protetores de cateteres



Os discos de proteção podem ser posicionados em fixadores externos, utilizados em cateteres venosos centrais (1) e cateteres venosos periféricos (2).

Fonte: Adaptado de tigermedical.com.

A eficácia do disco protetor impregnado com Clorexidina foi demonstrada ao comparar as taxas de redução do risco da colonização do cateter com um dispositivo parecido impregnado com PVPI em neonatos hospitalizados (LAI et al., 2016). O disco protetor impregnado com PVPI não demonstrou redução significativa, enquanto o disco protetor impregnado com Clorexidina apresentou uma taxa de 62,95% de redução no risco de ICS (LAI et al., 2016). O estudo comparou também as taxas de redução em dispositivos impregnados em alginato de prata, o qual não apresentou redução significativa dos riscos de infecção.

Em estudo clínico randomizado, Mimosz, Villeminey e Ragot (2007) evidenciaram que cateteres centrais inseridos através na jugular, cujo local de inserção fora previamente desinfetados com Clorexidina, apresentaram uma diminuição de aproximadamente 50% na incidência de colonização bacteriana nesses dispositivos em comparação com o procedimento realizado com PVPI em um segundo grupo de pacientes (Clorexidina - 11,6% vs PVPI - 22,2% [P = 0,002]; densidade de incidência de 9,7 vs 18,3 por 1000 cateteres-dias). As mesmas soluções foram utilizadas para a antisepsia antes da inserção do cateter e durante as trocas de curativos e dispositivos subsequentes.

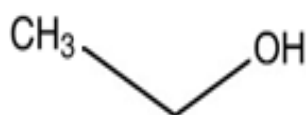
#### 4.6.3 DESINFETANTES E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA SEM INDICAÇÃO PELO CDC E INS

Algumas substâncias e procedimentos que não estão contemplados nos guias do CDC e INS vêm sendo pesquisados a fim de ampliar as alternativas de antissepsia e desinfecção no âmbito hospitalar, proporcionando mais opções na prevenção e controle de ICS que melhor se adapte a cada ambiente hospitalar. As substâncias propostas para a desinfecção química e/ou antissepsia, bem como os procedimentos descritos a seguir são de cunho experimental ou são utilizados na prática clínica sem a recomendação oficial do CDC (2017) e INS (2016), mesmo que aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA).

##### 4.6.3.1 ÁLCOOL ETÍLICO

Assim como o álcool isopropílico, abordado anteriormente, o álcool etílico (Figura 11) também apresenta um amplo espectro de ação antimicrobiana e rápida velocidade de ação, tendo como principal modo de ação a desnaturação de proteínas (SANTOS et al., 2002; GONÇALVES; GRAZIANO; KAWAGOE, 2011). O álcool etílico também pode ser utilizado sozinho ou associado a outras substâncias, afim de aumentar o espectro de ação de ambos.

**Figura 11.** Estrutura química do álcool etílico, utilizado para a desinfecção química de superfícies sem a preconização do CDC e INS



Álcool Etílico

**Fonte:** adaptado de CHEMSPIDER, 2008.

Um dos métodos profiláticos sugeridos para prevenir a contaminação de cateteres, ainda em fase de estudos, propõe o preenchimento de parte do lúmen do cateter com álcool etílico 70%, deixando a solução em contato durante tempos pré-determinados com posterior drenagem do mesmo (SOUWEINE et al., 2015;

SOFRONIADOU et al., 2017). Quando associado à heparina 2000 U/mL para promover a irrigação do cateter, o etanol 70% demonstrou uma redução significativa na prevenção de ICS quando comparada ao uso da heparina sem associações. A incidência de ICS ocorreu em apenas 7,69% no grupo dos pacientes tratados com etanol 70%, ao passo que o grupo de pacientes tratados com heparina sem associações apresentou 21,57% de incidência de ICS (SOFRONIADOU et al., 2017). Os episódios de ICS ocorridos durante o estudo foram causados principalmente por *S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. faecalis* em ambos os grupos (SOFRONIADOU et al., 2017). Teppa e Stockwell (2015) demonstraram que o procedimento, quando a solução de etanol permanece em contato por uma hora, não só é eficaz, mas também seguro para o paciente, não sendo detectada a absorção do etanol na corrente sanguínea. Outros estudos também demonstraram que a técnica é eficaz na prevenção de ICS relacionadas a cateteres, tunelados ou não, em pacientes pediátricos e adultos, apesar da ocorrência de efeitos adversos como irritação cutânea, tontura e náusea (DANNENBERG et al., 2003; BROOM et al., 2008; ZAO; LIU; HAN 2018). Em um estudo prévio realizado no *US Army Institute of Surgical Research*, Martino et al. (2017) demonstraram que o uso de protetores de *hub* impregnados com álcool diminuiu significativamente as taxas de ICS na ala de queimados da instituição.

#### 4.6.3.2 ALGINATO DE PRATA

O alginato de prata é comumente empregado em diversos dispositivos utilizados em curativos e protetores de cateteres de longa duração empregados no ambiente hospitalar. Os fabricantes alegam que o complexo formado pela prata e o alginato permite a liberação lenta dos íons de prata diretamente no local de aplicação, podendo durar em torno de 6 a 7 dias.

Diversos estudos já demonstraram a eficácia da prata em uma variedade de infecções associadas a dispositivos hospitalares. Ao passo que Goldschmidt et al. (1995) relataram a eficiência da prevenção de ICS relacionadas a CVC em pacientes oncológicos também utilizando cateteres centrais impregnados com prata, Percival et al. (2011) realizaram um experimento utilizando alginato de prata em biofilmes bacterianos para testar sua eficácia de desinfecção. Ao final, cepas de *Salmonella* sp



e *Enterobacter cloacae* apresentaram tolerância ao alginato de prata, ao passo que as cepas mais sensíveis foram de SCN e *Streptococcus* sp. Células planctônicas de Enterococcus Resistente à Vancomicina (VRE), *Acinetobacter* sp e *E. coli* mostraram-se mais tolerantes ao composto quando comparadas ao seu fenótipo em biofilme. Um estudo randomizado demonstrou que o revestimento de cateteres com alginato de prata foi incapaz de reduzir as taxas de infecção quando comparado com cateteres não revestidos, além de evidenciar efeitos não desejados relacionados ao contato direto do composto com a pele e com o tecido vascular (TREROTOLA et al., 1998).

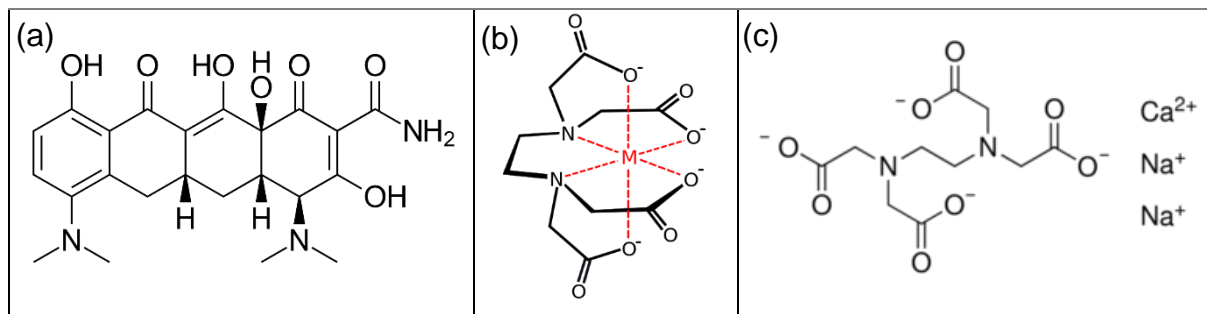
Tais relatos sugeriram que o composto apresenta eficácia em microrganismos planctônicos *in vitro* e *in vivo*, podendo estender sua ação bactericida aos biofilmes. Porém, sua eficácia em relação aos biofilmes apresenta controvérsias por conta da falta de evidências científicas (PERCIVAL e MCCARTY, 2015).

#### 4.6.3.3 MINOCICLINA-EDTA

A minociclina (Figura 12a) é um antimicrobiano bacteriostático da classe das tetraciclina da segunda geração amplamente utilizado por apresentar boa efetividade e baixa incidência de efeitos colaterais (BLUM et al., 2004). Sua ação antimicrobiana se dá através da ligação reversível da molécula à subunidade do ribossomo 30S bacteriano, não permitindo a transferência de aminoacila entre o sítio A do ribossomo, inibindo a síntese proteica (HAGHI-AMINJAN et al., 2017). O ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) (Figura 12c) é um forte agente quelante com utilização diversificada na área da saúde por formar complexo com diversas substâncias utilizadas para desinfecção química, sem reduzir seu efeito antimicrobiano (WANG et al., 2017).

O EDTA associado à minociclina (Figura 12b) forma o complexo Minociclina-Edetato dissódico (M-EDTA) com ação quelante e antimicrobiana. A quelação dos íons cálcio, magnésio e ferro pelo M-EDTA apresenta ação bactericida, inicialmente através do rompimento da parede celular, seguido da desestabilização da camada superficial do biofilme bacteriano (SANTOS et al., 2009). Após a desestabilização da superfície do biofilme, a minociclina age diretamente nas células bacterianas, antes protegidas (SANTOS et al., 2009).

**Figura 12.** Estruturas químicas da Minociclina (a) e do EDTA (c), que formam o complexo Minociclina edetato dissódico – M-EDTA (b) utilizado para a desinfecção química em dispositivos de acesso venoso.



Fonte: adaptado de Merck, 2019; OPEN WET WARE, 2013 e Look For Diagnosis, 2019.

A incidência de ICS em um grupo de pacientes das unidades de hemodiálise do Hospital Universitário da UFPR e de um segundo hospital em Campo Largo/PR, tratados com M-EDTA durante o estudo clínico desenvolvido por Campos et al. (2011), mostrou-se baixa quando comparada com o grupo tratado apenas com heparina. De um total de 8748 cateteres analisados durante 90 dias, 19 cateteres do grupo tratado com heparina apresentaram colonização comparado com apenas 5 cateteres do grupo tratado com M-EDTA. O estudo envolveu ainda a identificação dos microrganismos que colonizaram os dispositivos. Enquanto que no grupo M-EDTA apenas *SCN* e *S. aureus* foram identificados; no grupo da heparina, também foram identificadas cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterococcus* sp e *E. aerogenes*.

Um estudo prospectivo realizado por Chatzinikolaou et al. (2003) analisaram a eficácia da M-EDTA na desinfecção de cateteres centrais em pacientes pediátricos oncológicos durante períodos de tempo não consecutivos. Os cateteres foram infundidos semanalmente com 2 mL de uma solução contendo Minociclina - 3mg e EDTA – 30mg. O grupo com cateteres tratados com M-EDTA não apresentou sinais de ICS durante o estudo. No segundo grupo, tratado com infusões de heparina, alguns pacientes apresentaram sinais de infecção relacionadas ao cateter. Os principais agentes etiológicos encontrados foram, em ordem decrescente, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus*  $\alpha$ -hemolítico e *E. aerogenes*. Algumas das infecções do grupo da heparina foram causadas por mais de um microrganismo. Todos os participantes do estudo apresentaram efeitos colaterais como náuseas, tontura, perda de apetite e irritação cutânea, relacionados ao uso da minociclina ou à rápida infusão e as concentrações altas de EDTA utilizados no procedimento de desinfecção.

Raad e colaboradores (1997) realizaram um estudo de caso acompanhando a evolução de três pacientes que apresentavam bacteremias recorrentes relacionadas ao cateter. A primeira paciente apresentou dois episódios de bacteremia causados por *E. aerogenes*, com um espaçamento de apenas quatro semanas entre eles. O segundo paciente teve 15 episódios de ICS associadas ao CVC nos primeiros 6 meses de internação, todos causados por *S. epidermidis* mesmo após 4 trocas de cateter. A terceira paciente, usuária de alimentação parenteral, apresentou 22 ICS relacionadas a CVC no período de 5 anos, causados por *S. aureus* e passou por 13 trocas de cateter durante esse período. Os autores utilizaram M-EDTA para revestir os cateteres antes da inserção e para lavar diariamente o lúmen dos mesmos. A solução ficava em contato com o lúmen durante uma hora, pelo menos, antes de ser removida. Os tratamentos continuaram por um período de 17 meses. Nenhum dos três pacientes apresentou ICS durante esse tempo.

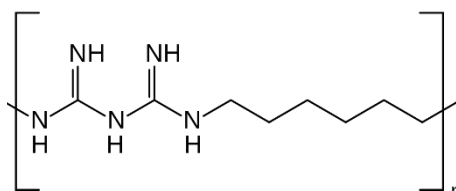
Experimentos *in vitro* demonstraram que sozinho o EDTA possui pouca atividade antimicrobiana (8,5% de morte bacteriana em comparação com 6,5% do controle negativo com salina) (WANG, 2017). Quando utilizado associado a outras substâncias, o EDTA apresentou efetividade contra biofilmes de *E. faecalis* (WANG, 2017). A Clorexidina 2% no mesmo experimento apresentou taxas entre 14,5% e 39,4% na redução da população bacteriana em biofilmes quando utilizada sozinha e em associação com EDTA, respectivamente. Esse resultado foi dependente do tempo de aplicação.

#### 4.6.3.4 POLIHEXANIDA

A Polihexanida (Figura 13) é uma biguanida catiônica altamente alcalina, cujas propriedades antimicrobianas e físico-químicas a tornaram uma alternativa para a desinfecção tanto de tecidos quanto de superfícies. Em comparação com os desinfetantes citados anteriormente, este não provoca irritabilidade em feridas abertas, não desidrata tecidos, além de apresentar baixa interação com células lipídicas humanas (ELIAS et al., 2009). Em um modelo *in vitro* apresentado por Wiegand et al. (2008), baixas concentrações de Polihexanida estimulou a proliferação celular ao passo que reduziu a carga bacteriana de *S. aureus*. Além disso, há evidências que apontam que o composto não é inativado quando em contato com

fluidos e proteínas sanguíneas (HÜBNER E KRAMER, 2010), característica interessante para desinfecção de *hubs* e cateteres venosos.

**Figura 13.** Estrutura química da Polihexanida - Poli(hexametileno biguanida) utilizada para a desinfecção química em superfícies e tecidos



Polihexanida

Fonte: adaptado de SOUSA, 2015.

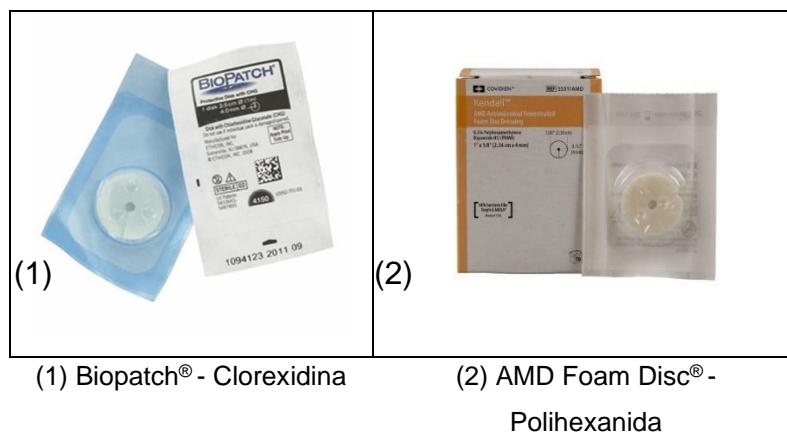
A distribuição de cargas elétricas ao longo da membrana lipopolissacarídica da parede celular das bactérias altera a homeostasia da célula, resultando em aumento da permeabilidade (SANTOS, E. J. F; SILVA, M. A. N., 2011). Chindera et al. (2016) mostraram evidências de que o polímero é capaz de penetrar nas células bacterianas após essa desestabilização e condensar os cromossomos. A Polihexanida também foi capaz de atravessar a membrana de células mamíferas, porém o polímero foi bloqueado por endossomos e removido do núcleo (CHINDERA et al., 2016). Tais resultados levaram a conclusão de que o polímero apresenta seletividade em relação ao cromossomo bacteriano (CHINDERA et al., 2016).

Estudos recentes demonstraram a capacidade de desinfecção da Polihexanida contra MRSA em testes *in vitro*. Kamaruzzaman et al. (2018) utilizaram em seus experimentos queratinócitos infectados com MRSA para simular o efeito do polímero na desinfecção de pele. Após o tratamento com uma solução de Polihexanida nas concentrações de 2 mg/L e 4 mg/L houve diminuição de 82% e 99%, respectivamente, da carga bacteriana intracelular.

Em outro estudo, Webster et al. (2017) utilizaram discos de proteção impregnados com Clorexidina (Biopatch®) e Polihexanida (Kendall™ AMD Foam Disc®) (Figura 14) a fim de avaliar a eficácia dos dispositivos em população adulta de alto risco. Foram selecionados para o estudo pacientes internados na UTI. Cada paciente utilizou o mesmo dispositivo durante aproximadamente 7 dias, seguindo as orientações dos fabricantes (WEBSTER et al., 2017). Ao final do estudo, 2% dos pacientes apresentaram ICS, 1% no grupo tratado com Clorexidina e 1% no grupo

tratado com Polihexanida. Ainda no grupo da Clorexidina, 1% dos pacientes apresentaram efeitos adversos relacionados ao uso do disco. O agente etiológico no grupo do disco de Polihexanida foi identificado como *S. epidermidis* e, para o grupo do disco de Clorexidina, *S. hominis* (WEBSTER et al., 2017).

**Figura 14.** Relação dos dispositivos protetores referência utilizados em cateteres e ferimentos em ambiente hospitalar.



Fonte: adaptado de Bbraum, 2019; JNJ Medical Devices, 2019 e HrHealthCare, 2019)

É possível ainda utilizar a técnica de irrigação dos cateteres com Polihexanida. Utilizando 100mL de uma solução contendo Polihexanida 0,02% em contato com a superfície luminal de cateter durante cinco minutos, observou-se uma redução significativa nas cargas bacterianas de *S. aureus*, *Enterococcus hirae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis* e *K.pneumoniae* em experimentos *in vitro* (BRILL et al., 2018). Em ensaio clínico prospectivo, Núñez-Moral et al. (2014) utilizaram dois grupos de pacientes em diálise peritoneal para avaliar a eficácia da Polihexanida em relação aos métodos usuais que utilizam salina e/ou PVPI. O ensaio clínico seguiu-se durante seis meses. O procedimento tradicional utilizado na instituição envolvia a antisepsia do sítio de inserção do cateter com sabonete antibacteriano, seguido da aplicação de salina 0,9% e PVPI no entorno do cateter utilizando um *swab*. No procedimento proposto por Núñez-Moral et al. (2014), o segundo grupo tinha o PVPI substituído por uma solução anidra de Polihexanida. Ao final, nove dos pacientes tratados com PVPI apresentaram infecções no sítio de saída do dispositivo. Essas infecções foram causadas, em ordem decrescente, por *S. aureus*, *Corynebacterium* e *P. aeruginosa*. Apenas 2 dos pacientes tratados com Polihexanida apresentaram sinais de infecção

por *P. aeruginosa*. O estudo concluiu que a Polihexanida é uma alternativa com menores custos e maior eficácia quando comparada com a PVPI.

#### 4.7 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS DESINFETANTES

Quando expostas a um ambiente cujas condições para sobrevivência sejam pouco favoráveis e estressantes, as bactérias tendem a diferentes respostas visando sua conservação naquele meio, tal qual a inativação de células, diminuição do metabolismo e da taxa de crescimento, transferência horizontal de genes, dentre outras, cuja consequência resulta na adaptação fenotípica e indução da expressão de genes de resistência a fim de gerar uma nova população mais resistente àquele estímulo (PARAJE, 2011).

A resistência aos antimicrobianos (de uso clínico ou sanitizantes) é um processo natural. O simples uso de antimicrobianos para tratamento de infecções seleciona microrganismos resistentes que podem vir a se reproduzir ou até mesmo transferir os genes responsáveis pela aquisição da resistência a outras bactérias não resistentes, sem necessariamente causar danos ao hospedeiro quando o seu organismo se encontra imunocompetente (ANVISA, 2018). A transferência horizontal de genes se caracteriza pela troca de material genético entre genomas de espécies ou células não relacionadas (BROWN, 2003). Tais trocas podem ocorrer através de três mecanismos distintos: conjugação, transdução e transformação. De todo o material genético adquirido, apenas uma pequena porcentagem é mantida na célula receptora e transferido para gerações subsequentes (QUECINE, 2007). Além da importância do ponto de vista da variedade genômica e adaptação ambiental, a incorporação de um novo DNA ao microrganismo pode resultar no desenvolvimento de uma habilidade que contribui para a resistência à determinadas toxinas e substâncias químicas (LLOYD et al, 2007).

O uso indiscriminado da terapia antimicrobiana e a inclusão destes medicamentos na alimentação e manutenção de animais de abate para consumo humano são fatores que contribuíram para o aumento acelerado da população de bactérias resistentes em todo o mundo, uma vez que a administração dessas substâncias sem necessidade ou cuidado na escolha para o tratamento da infecção pode selecionar uma população resistente de microrganismos. Já nos animais mantidos sob antibioticoterapia, além da seleção, bactérias portando genes de

resistência podem ser transferidas para os humanos por diferentes vias de contaminação (UNITED STATES OF AMERICA - FDA, 2018; ZIMERMAN, 2010).

Outro fator que contribui para o surgimento e a seleção de microrganismos resistentes é a utilização de sanitizantes para a limpeza de superfícies, especialmente se utilizados abaixo da diluição recomendada, com tempo de contato insuficiente e espectro de ação inadequados (WEBER; RUTALA; SICKBERT-BENNETT, 2007). Um exemplo clássico são algumas técnicas de desinfecção de cateteres que envolvem o revestimento prévio do dispositivo com determinados antibióticos - como a mupirocina, rifampicina, entre outros - inicialmente reduziram os riscos de desenvolver a ICS (ZAKRZEWSKA-BODE et al., 1995; TAMINATO et al., 2011). Essa técnica, porém, foi amplamente associada ao desenvolvimento da resistência a esses antimicrobianos, além de afetar a integridade de cateteres de poliuretano (ZAKRZEWSKA-BODE et al., 1995; RAO e OREOPOULOS, 1997).

A atividade dos desinfetantes está intimamente relacionada com o ambiente no qual é aplicado, uma vez que diversos fatores como pH, temperatura, grau de hidratação e presença de aditivos podem influenciar negativamente ou potencializar sua ação. Não obstante, ainda deve-se considerar o tempo de exposição, a concentração utilizada e o tipo de microrganismo alvo do processo de desinfecção, visto que, assim como nos antibacterianos, determinados agentes apresentam graus de resistência diferentes entre si para o mesmo sanitizante (CLOETE et al., 1998; MORETRO et al., 2009).

Em 1999, Russel e McDonnell propuseram que a resistência aos biocidas estaria aumentando. A formação de biofilmes e sua estrutura organizacional, bem como as proteínas envolvidas no seu processo, por si já configuram um fator de resistência a agentes externos. O fenótipo das células sésseis aderidas à superfície caracteriza outro atributo que garante um certo grau de resistência em comparação com células planctônicas (COSTERTON; STEWART; GREENBERG, 1999).

Um estudo observou que com o uso indiscriminado de Clorexidina para banhar diariamente pacientes em unidade de internação ocorreu um aumento da população de microrganismos causadores de ICS com sensibilidade reduzida ao composto. Ao passo que os pacientes que não foram submetidos aos banhos de Clorexidina apresentaram menor probabilidade de colonização por microrganismos resistentes à Clorexidina (86% vs 64%;  $p = 0,028$ ) (SUWANTARAT et al., 2014). Rouch *et al.* (1990)

apresentaram os primeiros indícios de que os genes plasmidiais responsáveis por essa resistência seriam determinados pelos mesmos genes plasmidiais encontrados em cepas portadoras dos genes *qacA/B*, que confere resistência à tetraciclina. Apesar de não estar diretamente relacionada, este gene foi encontrado na maior parte das cepas estafilocócicas resistentes aos desinfetantes, onde o gene *qacB* confere resistência a compostos quaternários de amônio (QACs) e agentes intercalantes de DNA, enquanto o gene *qacA* confere resistência não só às substâncias já citadas, mas ainda inclui as biguanidas e diamidinas (ROUCH et al., 1990; RUSSELL, 1998; BEHR et al. 1994; PAULSEN et al., 1993). Choudhury et al. (2017) evidenciaram a expressão dos genes *qacA/B* em 67% dos espécimes isolados da pele de pacientes nosocomiais, os quais apresentaram resistência à Clorexidina utilizada no procedimento de desinfecção da instituição. A expressão desses genes leva ao aumento da expressão de bombas de efluxo não específicas, resultando na resistência cruzada entre antimicrobianos e desinfetantes, onde a exposição de um implica na diminuição da sensibilidade do outro (MEYER; COOKSON, 2010). Acredita-se que este seja um dos mecanismos para a diminuição da sensibilidade dos SCN diretamente relacionado com a resistência aos biocidas de membrana catiônicos (NIKAIDO, 1994). As cepas mais resistentes à Clorexidina apresentam diferenças na membrana lipopolissacarídica e a resistência foi observada após experimentos onde as concentrações eram aumentadas gradativamente (MCBAIN, 2001).

No caso da Polihexanida, em cepas de *S. aureus* resistentes foram encontradas mutações em genes *mpf* associadas à redução da sensibilidade ao composto. O gene *mprF* é responsável pela conversão de fosfatidilglicerol (PG) da membrana em lisilfosfatidilglicerol (L-PG) na parte externa da parede celular (BAYER; SCHNEIDER; SAHL, 2013). Por se tratar de uma molécula catiônica com afinidade por compostos com carga negativa, como os presentes nas paredes celulares bacterianas, a alteração da carga implicaria na diminuição da sua atração pela superfície da célula bacteriana (YASUDA; OHMIZO; KATSU, 2003). As mutações encontradas nesse gene levaram ao aumento da síntese de PG e sua conversão a L-PG, aumentando a carga positiva da superfície, resultando na repulsão por moléculas catiônicas, como a Polihexanida (RENZONI et al., 2017). O gene ainda está relacionado com a resistência a antimicrobianos catiônicos, como a daptomicina (RENZONI et al., 2017).



O aumento da resistência aos  $\beta$ -lactâmicos em cepas MRSA foi correlacionado ao aparecimento de cepas resistentes ao cloreto de benzalcônio, desinfetante comumente utilizados em hospitais (AKIMITSU et al.,1999). A correlação entre a resistência cruzada surgiu após verificar que cepas isoladas em hospitais, portadoras do gene *qacC*, que confere resistência a diversos desinfetantes, mostraram-se resistentes ao antisséptico, mas não apresentaram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos (AKIMITSU et al.,1999).

Em suma, numerosos estudos apontam para o aumento da resistência cruzada entre antibióticos e as diversas substâncias utilizadas para desinfecção química, porém seus mecanismos de resistência foram pouco elucidados. Sem dúvidas, a utilização de forma indiscriminada dos antimicrobianos está intimamente relacionada com o aparecimento de microrganismos resistentes às substâncias utilizadas para a desinfecção química no ambiente hospitalar, e vice-versa.

## 5 CONCLUSÃO

As únicas substâncias preconizadas pelo CDC e INS para desinfecção química de pele e superfícies são o PVPI (antissepsia), clorexidina e isopropanol (ambos para antissepsia e desinfecção de dispositivos). Entretanto outras substâncias vêm sendo estudadas com eficácia interessante.

A PVPI demonstrou a menor eficácia para antissepsia pelo método tradicional via *spray/wipe dry* quando comparada com a Clorexidina e Polihexanida, além de ser facilmente inativada quando em contato com matéria orgânica, tornando-a pouco interessante, apesar de sua ampla utilização na prática clínica.

Apesar dos indícios científicos encontrados sobre a sensibilidade dos biofilmes de SCN e *Streptococcus* sp. ao alginato de prata, além de sua aparente potencialidade contra outros tipos de biofilmes bacterianos maduros, este mostrou-se pouco eficaz frente a células planctônicas de cepas Gram-negativas e com resistência elevada aos antimicrobianos, como VRE e MRSA.

O M-EDTA mostrou-se particularmente eficaz na desinfecção de cateteres centrais para a prevenção de ICS, porém, seu uso diário para a desinfecção de cateteres em pacientes hospitalizados poderia contribuir para a seleção de população resistente à minociclina, porém mais estudos ainda são necessários para avaliar a possibilidade de se aplicar um protocolo alternativo para pacientes que fazem uso de cateteres por longos períodos e apresentam episódios recorrentes de ICS.

Apesar do seu amplo espectro bactericida, e particularmente o seu efeito sobre as bactérias Gram-Positivas, o uso contínuo da Clorexidina vêm tornando cada vez mais comum o aparecimento de microrganismos resistentes não só ao composto, mas também às tetraciclina, uma vez que o mecanismo de resistência envolvido é similar e expresso pelos mesmos genes.

Contudo, levando em consideração os diferentes espectros bactericidas dos desinfetantes abordados, deve-se ter cuidado na escolha do produto, ponderando a população bacteriana mais frequente no país, a fim de reduzi-la com o menor impacto possível ao paciente e sem contribuir para o desenvolvimento acelerado de sua resistência. Ainda existe a necessidade de estudos mais abrangentes sobre o assunto, bem como a elucidação dos mecanismos de resistências envolvidos para

cada substância, uma vez que dados contraditórios de eficácia ainda são comuns dentre os diversos estudos realizados.

## 6 REFERÊNCIAS

AKIMITSU, Nobuyoshi et al. Increase in Resistance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus to  $\beta$ -Lactams Caused by Mutations Conferring Resistance to Benzalkonium Chloride, a Disinfectant Widely Used in Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* Fukuoka, p. 3042-3043. dez. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89614/>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

ALBERT EINSTEIN SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. Manual Farmacêutico. 2018. Disponível em: <<https://aplicacoes.einstein.br/manualfarmacaceutico/Paginas/Termos.aspx?filtro=antiss%C3%A9pticos&itemID=28>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

ALMEIDA, Sherri-lynn. Health Care–Associated Infections (HAIs). *Journal Of Emergency Nursing.* Orlando, p. 100-101. mar. 2015.

ALP, Emine; DAMANI, Nizam. Healthcare-associated infections in Intensive Care Units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *Journal Of Infection In Developing Countries.* p. 1040-1045. out. 2015.

ANVISA, 2019. BIBLIOTECA DE SANEANTES. Brasília, DF. Disponível em: <[portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4967127/Biblioteca+de+Saneantes\\_Portal/e7bb6d20-16b3-4f22-b49a-3f9aa4676122](portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4967127/Biblioteca+de+Saneantes_Portal/e7bb6d20-16b3-4f22-b49a-3f9aa4676122)>. Acesso em: 14 abr. 2019.

ANVISA. Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 11, Ano VI. Avaliação dos indicadores nacionais de infecção relacionada à assistência ano de 2014 e relatório de progresso. Dezembro de 2015. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/11-boletim-informativoseguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude>. Acesso em: 21 out. 2018.

ANVISA. Conceitos e definições: Saneantes. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/saneantes/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 1 out. 2018.

ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção da Corrente Sanguínea. In: ANVISA (Org.). *Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.* 2. ed. Brasil: Anvisa, 2017. Cap. 3. p. 49-76.

ANVISA. Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea. Brasil: Ministério da Saúde, 2010.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 14, de 28 de fevereiro de 2007. Aprova Regulamento Técnico para Produtos com Ação Antimicrobiana, harmonizado no âmbito do Mercosul, e dá outras providências. Ministério da Saúde, Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_14\\_2007.pdf/3eda65f3-5e07-40b5-b3fb-c85bfdcabec6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_14_2007.pdf/3eda65f3-5e07-40b5-b3fb-c85bfdcabec6)>. Acesso em: 23 out. 2018.

ANVISA. SABOFEN. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12153132016&pldAnexo=3077493](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12153132016&pldAnexo=3077493)>. Acesso em: 18 abr. 2019.

ANVISA. Superbactérias: de onde vêm, como vivem e se reproduzem: USO CONSCIENTE DE MEDICAMENTOS. 2018. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/superbacterias-de-onde-vem-como-vivem-e-se-reproduz-1/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dpo](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/superbacterias-de-onde-vem-como-vivem-e-se-reproduz-1/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpo)>

p\_up%26p\_p\_mode%3Dview%26p\_r\_p\_564233524\_tag%3Dresist%25C3%25AAncia%2Bantimicrobiana>. Acesso em: 04 jun. 2019.

ARAÚJO, P. Antimicrobial resistance to disinfectants in biofilms. *Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research And Technological Advances*. Porto, Portugal, p. 736-744. fev. 2011.

AUST, Mary Pat. Healthy Work Environments and HAIs. *American Journal Of Critical Care*. 2013.

BAMBACE, Andrea Moreira Jacobucci et al. Eficácia De Soluções Aquosas De Clorexidina Para Desinfecção De Superfícies. *Revista Biociência, Taubaté, Sp*, v. 9, n. 1, p.73-81, jun. 2003.

BARBIN, Eduardo Luiz. ANÁLISE QUÍMICA DA CLOREXIDINA MISTURADA OU NÃO AO HIDRÓXIDO DE CÁLCIO. 2008. 110 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <[http://www.forp.usp.br/restauradora/Teses/Barbin/doutorado\\_barbin.html](http://www.forp.usp.br/restauradora/Teses/Barbin/doutorado_barbin.html)>. Acesso em: 04 jun. 2019.

BARROSO, H.; SILVESTRE, A.; TAVEIRA, N. *Microbiologia Médica*, v.1, Editora Lidel, 2013.

BAYER, A.S.; SCHNEIDER, T.; SAHL, H.G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Ann N Y Acad Sci*; p.139–158. jan 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23215859>> Acesso em: 28 abr. 2019.

BBRAUN. Askina®. Disponível em: <<https://www.bbraun.com.br/pt/products/b/askina-calgitrolag.html>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

BBRAUN. Polifix. Disponível em: <<https://www.bbraun.com.br/pt/products/b/polifix.html>> Acesso em: 18 jul. 2018.

BEHR, H. et al. Relation entre le niveau des concentrations minimales inhibitrices de cinq anti-septiques et la presence du gene qacA chez *Staphylococcus aureus*. *Pathol Bioll*. p438-444, 1994.

BELL, Taison; O'GRADY, Naomi P. Prevention of Central Line–Associated Bloodstream Infections. *Infectious Disease Clinics Of North America*. p. 551-559. jul. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552017300399?via%3Dihub#bib4>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

BLUM, D. et al. Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*. Bruxelas, p. 359-366. set. 2004. Disponível em: <<https://pdf.sciencedirectassets.com/272509/1-s2.0-S0969996100X00678/1-s2.0-S0969996104001652/>> Acesso em: 26 abr. 2019.

BÖHLKE, Maristela et al. Hemodialysis Catheter-related Infection: Prophylaxis, Diagnosis and Treatment. *The Journal Of Vascular Access*. São Paulo, p. 347-355. abr. 2015. Disponível em: <[https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/jva.5000368?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/jva.5000368?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)>. Acesso em: 26 abr. 2019.

BOTELHO, Clovis et al. Fatores ambientais e hospitalizações em crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. Cuiabá. ago. 2003. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/csp/2003.v19n6/1771-1780/>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

BRATFICH, Orlando José. EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE *Staphylococcus epidermidis* ISOLADOS DE INFECÇÕES DE CORRENTE SANGÜÍNEA EM PACIENTES DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP. 2005. 171 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, 2005.

BRILL, Florian et al. Decolonization potential of 0.02% polyhexanide irrigation solution in urethral catheters under practice-like in vitro conditions. *Bmc Urol.* p. 1-6. maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968594/>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

BROOM, J. et al. Ethanol lock therapy to treat tunnelled central venous catheter-associated blood stream infections: Results from a prospective trial. *Scand J Infect Dis.*; p.399–406. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418801> > Acesso em: 28 abr. 2019.

BROWN, J. Ancient Horizontal Gene Transfer. 2003. *Nature Reviews-Genetics*,4: 121-132.

BROWN, M. R. W.; GILBERT, P. Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents. *J Appl Bacteriol Symp Supp* 1993; 74: 87S-97s.

BUKHARI, Mohammad. Student presentation on *Staphylococcus epidermidis*. 2004. Central web desenvolvido pela University of Connecticut. Disponível em: <<http://web.uconn.edu/mcbstaff/graf/Student%20presentations/S%20epidermidis/sepidermidis.htm> l>. Acesso em: 21 out. 2018.

BURMOLLE M.; BAHL M. I.; JENSEN, L. B.; SORENSEN, S. J.; HANSEN, L. H. Type 3 fimbriae, encoded by the conjugative plasmid pOLA52, enhance biofilm formation and transfer frequencies in Enterobacteriaceae strains. *Microbiology* 154:187–195, 2008.

BÜTTNER, Henning; MACK, Dietrich; ROHDE, Holger. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* Hamburg, p. 1-2. fev. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330918/>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

CAMPOS, Rodrigo Peixoto et al. Minocycline-EDTA Lock Solution Prevents Catheter-Related Bacteremia in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* Curitiba, p. 1939-1945. out. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279952/>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

CASSETTARI, Valéria C. et al. Surto em berçário por *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido atribuído à colonização de profissional de saúde portador de onicomicose. *J. Pediatr.* (rio J.). Rio de Janeiro, ago. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572006000500015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000500015)>. Acesso em: 25 abr. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2017 Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Injection safety: frequently asked questions (faqs) regarding safe practices for medical injections. 2016. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/injectionsafety/providers/provider\\_faqs\\_general.html](https://www.cdc.gov/injectionsafety/providers/provider_faqs_general.html)>. Acesso em: 08/06/2019

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National and State Healthcare Progress Report. 2014. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>> Acesso em: 28 abr. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): Antibiotic Resistance Threats Report and Foodborne Germs. 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/narms/resources/threats.html>>. Acesso em: 23 out. 2018.

CHATZINIKOLAOU, Ioannis et al. Minocycline-Ethylendiaminetetraacetate Lock Solution for the Prevention of Implantable Port Infections in Children with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 36, n. 1, p.116-119, jan. 2003. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/36/1/116/283086>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

CHERIFI, S. et al. Comparative epidemiology of staphylococcus epidermidis isolates from patients with catheter-related bacteremia and from healthy volunteers. *Journal Of Clinical Microbiology*. Brussels, p. 1541-1547. maio. 2013.

CHILLER, Katarina; SELKIN, Bryan A.; MURAKAWA, George J.. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. *Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Ni, p. 170-174. dez. 2001. Disponível em: <[https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X\(15\)52901-1/fulltext](https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X(15)52901-1/fulltext)>. Acesso em: 08 ago. 2019.

CHINDERA, Kantaraja et al. The antimicrobial polymer PHMBPolihexanida enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Nature*. p. 1-13. mar. 2016.

CHOUDHURY, Md Abu et al. Culture-independent detection of chlorhexidine resistance genes *qacA/B* and *smr* in bacterial DNA recovered from body sites treated with chlorhexidine-containing dressings. *Journal Of Medical Microbiology*, [s.l.], v. 66, n. 4, p.447-453, 1 abr. 2017. Disponível em: <<https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000463#tab2>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

CLARKE, Paul et al. Safety and efficacy of 2% chlorhexidine gluconate aqueous versus 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol for skin disinfection prior to percutaneous central venous catheter insertion in preterm neonates: the ARCTIC randomised-controlled feasibility trial protocol. *Bmj*. Norwich, p. 1-8. fev. 2019. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/2/e028022.full.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

CLOETE, TE. The chemical control of biofouling in industrial water systems. *Biodegradation*, 1998. 9:23-27.

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO (CCIH/UFTM). MANUAL DE ANTISSEPTICOS PADRONIZADOS DO HC/UFTM. Uberaba: Ebsehr, 2013. Disponível em: <[http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/148046/ANTISSEPTICOS\\_PADRONIZADOS.pdf/5aee0778-a1c3-4f69-a75e-81b0159bb4c9](http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/148046/ANTISSEPTICOS_PADRONIZADOS.pdf/5aee0778-a1c3-4f69-a75e-81b0159bb4c9)>. Acesso em: 08 jun. 2019.

COSTERTON, J.W. et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1987; p. 435–64. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.mi.41.100187.002251>> Acesso em: 26 ar. 2019.

COSTERTON, J.W.; STEWART, P.S.; GREENBERG, E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. p. 1318-1322. 1999.

CRAMTON, S. E. et al. The intercellular adhesion (*ica*) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation. *Infection and Immunity*, v. 67, p. 5427–5433, 1999.

DAL FORNO, CB et al. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Preventable Adverse Events and Cost Savings. *Value in Health Regional* 2012; 1:136-141

DANNENBERG, C. et al.. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*, p.616–621. ago 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ethanol%E2%80%90lock+technique+in+the+treatment+of+bloodstream+infections+in+pediatric+oncology+patients+with+broviac+catheter>> Acesso em: 28 abr. 2019.

DONLAN, Rodney M.. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*. p. 881-890. set. 2002.

DRESCH, A.; LACERDA, D. P.; ANTUNES JÚNIOR, J. A. V. Design Science Research: Método de Pesquisa para Avanço da Ciência e Tecnologia. Porto Alegre/RS: Bookman Editora, 2015. 204 p151.

DUDECK, Margaret A. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. American Journal Of Infection Control, Atlanta, Georgia, v. 39, n. 10, p.798-816, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655311011734>>. Acesso em: 08 abr. 2019.

EBSERH. PROTOCOLO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA. Brasil, 2016. Disponível em: <<http://www2.ebserh.gov.br/documents/220250/1649711/Protocolo+prevenção+ICS.pdf/b5d860cb-e3a9-4585-b039-86bf1202dcc7>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

EHRENKRANZ, N.J; Alfonso, B.C. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. Infect Control Hosp Epidemiol. Miami, p. 654-662. nov. 1991. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/failure-of-bland-soap-handwash-to-prevent-hand-transfer-of-patient-bacteria-to-urethral-catheters/5582D980D76899DE1399883DE6F3DE5A>>. Acesso em: 08 jun. 2019.

ELIAS, Cláudia Gama et al. MANUAL DE MATERIAL DE PENSO COM AÇÃO TERAPÊUTICA. Cadavalgráfica- Artes Gráficas, Lda, 2012. Disponível em: <[chrome-extension://oemmnadbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual\\_penso\\_11560958035941257871dcb.pdf](chrome-extension://oemmnadbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_penso_11560958035941257871dcb.pdf)>. Acesso em: 09 abr. 2019.

ETHICON JOHNSON & JOHNSON MEDICAL N.V. (Bélgica). BIOPATCH Protective Disk with CHG. Disponível em: <<https://www.ethicon.com/emea/products/vascular-access-infection-control/biopatch-protective-disk-chg>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

EUROPEAN STANDARD. DIRECTIVE 98/8/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 February 1998: Concerning the placing of biocidal products on the market. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A31998L0008>>. Acesso em: 1 out. 2018.

EUSÉBIO, A.; ARAÚJO, A.; DUARTE, A. M. 2016. Escherichia coli nas infecções urinárias da comunidade: comensal ou patogénica? Acta Urológica

FAGAN, R.P. et al. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. p.893-899. set. 2013.

FERREIRA, C. et al. Physiological changes induced by the quaternary ammonium compound benzyltrimethylammonium chloride on Pseudomonas fluorescens. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010. 66:1036-1043.

FERREIRA, Fabienne Antunes. Comparação de sistemas in vitro e in vivo para análise de biofilme ica- independente e alguns aspectos sobre a virulência e expressão diferencial do quorum-sensing agr em amostras clínicas de Staphylococcus aureus resistentes à meticilina (MRSA) pertencentes à linhagem ST1-SCCmecIV - Tese [Doutorado em Ciências (Microbiologia)] Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Rio de Janeiro, 2012. p. 132, 2012.

FOCA, M. et al. Endemic Pseudomonas aeruginosa infection in a neonatal intensive care unit. N Engl J Med, Boston, v. 343, n. 10, p. 695-700, set. 2000. Disponível em: <[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200009073431004?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200009073431004?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)> Acesso em: 25 abr. 2019.



FREDRICKS, David N. Microbial Ecology of Human Skin in Health and Disease. *Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Stanford, p. 167-169. dez. 2001. Disponível em: <[https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X\(15\)52900-X/fulltext](https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X(15)52900-X/fulltext)>. Acesso em: 08 jun. 2019.

FREITAS, Catarina Fernandes de. DETERMINAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES DE RESISTÊNCIA E VIRULÊNCIA E DA CAPACIDADE DE FORMAÇÃO DE BIOFILME POR ISOLADOS DE *Klebsiella pneumoniae* MULTIDROGA-RESISTENTES SUBMETIDOS A ANTIBIÓTICOS CATARINA FERNANDES DE FREITAS. 2014. 121 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, UFPE, Recife, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/11483/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Catarina%20Fernandes%20de%20Freitas.pdf>>. Acesso em: 09 abr. 2019.

FRÉROT, Mathilde et al. What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. *Plos One*, [s.l.], v. 13, n. 12, p.1-2, dez. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532230>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

FUNKHOUSER, L.J.; BORDENSTEIN, S.R. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *Plos Biology*. e1001631 ago. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747981/>> Acesso em 25 abr. 2019.

GAO, Tianyi et al. Povidone–Iodine-Based Polymeric Nanoparticles for Antibacterial Applications. *Acs Appl. Mater. Interfaces*. Guangdong, p. 25738-25738. jul. 2017. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.7b05622>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

GEORGE, Rosen. Uma história da saúde pública. São Paulo: Editora UNESP/ABRACO, 1994. 432 p.

GHASEMIAN, A. et al. The association of surface adhesin genes and the biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *New Microbes New Infect*, Teran, v. 27, p.36-39, jan. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290254/>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

GOMINET, Marie et al. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *Journal Of Pathology, Microbiology And Immunology*. p. 365-375. abr. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apm.12665>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

GONÇALVES, Karen de Jesus; GRAZIANO, Kazuko Uchikawa; KAWAGOE, Julia Yaeko. Revisão sistemática sobre antisepsia cirúrgica das mãos com preparação alcoólica em comparação aos produtos tradicionais. *Rev Esc Enferm Usp*, São Paulo, Sp, dez. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n6/28.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 2019.

GRAZIANO, Maurício Uchikawa et al. Eficácia da desinfecção com álcool 70% (p/v) de superfícies contaminadas sem limpeza prévia. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, São Paulo, Sp, v. 21, n. 2, abr. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692013000200618&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692013000200618&script=sci_arttext&lng=pt)>. Acesso em: 08 abr. 2019.

GUENEZAN, Jérémy et al. Kin antiseptic with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study. *Bmj Open*. p. 1-8. fev. 2019. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/4/e028549.full.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

GUIMARAES JUNIOR, Jayro. BIOSSEGURANÇA E CONTROLE DE INFECÇÃO CRUZADA EM CONSULTÓRIOS ODONTOLÓGICOS. São Paulo: Santos, 2001. 536 p.

GUIMARÃES, Márcia Aparecida et al. Disinfectant and antibiotic activities: a comparative analysis in Brazilian hospital isolates. *Brazilian Journal Of Microbiology*, Rio de Janeiro, v. 31, p.193-199, jun. 2000.

GVIMS/GGTES/ANVISA. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. 16. ed. Brasil: 2017. 12 p.

HAGHI-AMINJAN, Hamed et al. A systematic review on potential mechanisms of minocycline in kidney diseases. *Pharmacological Reports*. p. 602-609. ago. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1734114016303644?via%3Dihub>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

HEIR, E.; SUNDHEIM, G.; HOLCK, A.C. Resistance to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* spp. isolated from the food industry and nucleotide sequence of the resistance plasmid pST 827. *Journal of Applied Bacteriology*. p.149–156, 1995.

HERCEG, R. J.; PETERSON, L. R. Normal flora in health and disease. In: SHULMAN, S. T. et al. (Eds.) *The biological and clinical basis of infectious diseases*. 5ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997. p 5-14.

HÜBNER, N. O.; KRAMER, A. Review on the efficacy, safety and clinical applications of polihexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacology and Physiology*. Vol. 23, Supl. 1, p. 17–27. 2010.

INFUSING NURSING SOCIETY (INS). *Infusion Therapy Standards of Practice*. Norwood, 2016.

IWATSUKI, K et al. Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. *Journal of Dermatological Science*, v. 42, p. 203-214, 2006.

JAGNOW, J. *Klebsiella pneumoniae* MrkD-mediated biofilm formation on extracellular matrix- and collagen-coated surfaces. *Microbiology*, v. 149, n. 9, p. 2397–2405, 2003. Disponível em: <<http://mic.sgmjournals.org/cgi/doi/10.1099/mic.0.26434-0>>. Acesso em: 09/04/2019.

JAIN, Kanav et al. Alexidine versus chlorhexidine for endodontic irrigation with sodium hypochlorite. *European Journal Of Dentistry*. p. 398-402. set. 2018.

KAMARUZZAMAN, Nor Fadhilah et al. Polyhexamethylene Biguanide and Nadifloxacin Self-Assembled Nanoparticles: Antimicrobial Effects against Intracellular Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Polymers*. Londres. maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415416/>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

KELLY et al. The Critical Care Work Environment and Nurse-Reported Health Care–Associated Infections. *American Journal Of Critical Care*. p. 482-489. 2013.

KUEN, M. J. et al. Genetic, biochemical and structural studies of biogenesis of adhesive pill in bacteria. 1994. *Meth and Enzyme*. v. 236, p. 282 - 306.

LABRIOLA, Laura; Pochet, Jean-michel. Any use for alternative lock solutions in the prevention of catheter-related blood stream infections? *The Journal Of Vascular Access*. Bruxelas, p. 34-38. maio 2017. Disponível em: <[https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/jva.5000681?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/jva.5000681?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)>. Acesso em: 27 abr. 2019.

LACERDA, Rúbia A.; EGRY, Emiko Yoshikawa. As infecções hospitalares e sua relação com o desenvolvimento da assistência hospitalar: reflexões para análise de suas práticas atuais de controle. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 5, p.13-23, out. 1997.

LAI, Nai Ming et al. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. *Cochrane Library*. p. 1-53. mar. 2016. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011082.pub2/abstract>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

LARSON, E.L. APIC Guideline for Hand Washing and Hand

Antisepsis in Health-Care Settings. *Am J Infect of Control*. 1995. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/393a/7a66a4698f7a9cc10442b85fa3656e5bd0b9.pdf>>. Acesso em: 08 jun. 2019.

LEBEAUX, D. et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* 2014; p.146–59. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314751?dopt=Abstract>> Acesso em: 26 abr. 2019.

LLOYD, A. L.; RASKO, D. A.; MOBLEY, H. L. T. “Defining Genomic Islands and Uropathogen-Specific Genes in Uropathogenic *Escherichia coli*” - *Journal of Bacteriology*, v.189, No. 9, p. 3532-3546, 2007.

LOOK FOR DIAGNOSIS. Minociclina. Disponível em: <[https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=minociclina&lang=3](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=minociclina&lang=3)>. Acesso em: 26 abr. 2019.

MACDONALD, R; M, SANTA; BRÖZEL, VS. The response of a bacterial biofilm community in a simulated industrial cooling water system to treatment with an anionic dispersant. *Journal of Applied Microbiology*. p225-235, ago. 2000.

MACEDO, LÍVIA CRISTINA; M. N. P. Zarpellon; B. B. Costa; E. E. Aioki et al. *Staphylococcus epidermidis*: CONTAMINANTE OU AGENTE CAUSADOR DE INFECCÃO?. In: II CONGRESSO PARANAENSE DE MICROBIOLOGIA - SIMPÓSIO SUL-AMERICANO DE MICROBIOLOGIA AMBIENTAL, 2016, . Resumos. Campinas, GALOÁ, 2018. Disponível em: <<https://proceedings.science/cpm/papers/staphylococcus-epidermidis%3A-contaminante-ou-agente-causador-de-infeccao%3F>> Acesso em: 19 out. 2018.

MADIGAN, M.T. et al. *Microbiologia de Brock*. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MAKI, D.G. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown, 1992.

MARRA, A.R. et al.. Brazilian SCOPE Study Group Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. p.1866-1871. mai. 2011.

MARTÍNEZ-GARCÍA, S et al. Extracellular proteases of *Staphylococcus epidermidis*: roles as virulence factors and their participation in biofilm. *Journal Of Pathology, Microbiology And Immunology*. Cidade do México, p. 177-185. set. 2018.

MARTINO, Amy et al. Efforts of a Unit Practice Council to implement practice change utilizing alcohol impregnated port protectors in a burn ICU. *Burns*, Houston, Texas, v. 43, n. 5, p.956-964, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2017.01.010>>. Acesso em: 08 abr. 2019.

MCBAIN, A.J.; GILBERT, P. Biocide tolerance and the harbingers of doom. *International Biodeterioration & Biodegradation*. Manchester, p. 55-61. 2001.

MCDONNELL, G.; RUSSELL, A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. v.12, p.147– 179, jan. 1999.

- MERCK. Ethylenediaminetetraacetic acid calcium disodium salt. 2019. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/ed2sc?lang=pt@ion=BR>>. Acesso em: 26 abr. 2019.
- MERMEL, L.A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update. *Infectious Diseases Society of American Clinical Infectious Diseases*. v.49, p. 1-45. 2009.
- MERMEL, L.A. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* set. 2000; p. 391–402. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10691590?dopt=Abstract>> Acesso em : 26 abr. 2019.
- MERMEL, L.A. Short-term Peripheral Venous Catheter–Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. p. 1757-1762. nov. 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/65/10/1757/4079720>>. Acesso em: 25 abr. 2019.
- MERRELL, D. S.; FALKOW, S. Frontal and stealth stack strategies in microbial pathogenesis. *Nature*, 430: 250-6, 2004.
- MEYER, B; COOKSON, B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *Journal Of Hospital Infection*. Düsseldorf, p. 200-205. maio 2010.
- MIMOZ, Olivier; VILLEMINEY, Stéphanie; RAGOT, Stéphanie. Chlorhexidine-Based Antiseptic Solution vs Alcohol-Based Povidone-Iodine for Central Venous Catheter Care. *Jama Internal Medicine*. p. 1053-1058. out. 2007. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/413293>>. Acesso em: 25 abr. 2019.
- MORETRO, T et al. Control of Salmonella in food related environments by chemical disinfection. *Food Research International*. p. 1005-1012. 2009.
- MORIYA, Takachi; MÓDENA, Jose Luiz Pimenta. ASSEPSIA E ANTISSEPSIA: TÉCNICAS DE ESTERILIZAÇÃO. *Fundamentos em Clínica Cirúrgica*. Ribeirão Preto, Sp, p. 265-273. 2008. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP\\_3Assepsia\\_e\\_antissepsia.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP_3Assepsia_e_antissepsia.pdf)>. Acesso em: 13 abr. 2019.
- MURGA, R.; MILLER, J.M.; DONLAN, R.M. Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors: effect of conditioning films in a laboratory model. *J Clin Microbiol* 2001;39:2294–7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11376074?dopt=Abstract>> Acesso em 26 abr. 2019.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/surrogate-endpoint>>. Acesso em: 26 abr. 2019.
- NETO, José Antônio Chehuen et al. Antissépticos e técnicas de assepsia: atualização. *HU Revista - Universidade Federal de Juiz de Fora*. Juiz de Fora, p. 1-6. ago. 2005. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/hurevista/files/2016/11/70-28-PB-1.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- NIKAIDO H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*. California, p. 382-388. abr. 1994.
- NILSSON, M et al. A Fibrinogen-Binding Protein of Staphylococcus epidermidis. *Infection and Immunity*. Vol. 66, No. 6. p. 2666-2673, jun. 1998.
- NOSZTICZIUS, Zoltán et al. Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent. *Plos One*, Budapeste, v. 8, n. 11, p.1-10, nov. 2003. Disponível em: <[doi.org/10.1371/journal.pone.0079157](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079157)>. Acesso em: 14 abr. 2019.

NUNES, Athos Aramis TÓpor. RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS E FATORES DE VIRULÊNCIA EM *Klebsiella* sp. ISOLADAS DA LAGUNA DE TRAMANDAÍ. 2017. 114 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Microbiologia Ambiental, Programa de PÓS-graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rs, 2017.

NÚÑEZ-MORAL, M et al. Exit-Site Infection of Peritoneal Catheter is Reduced by the Use of Polyhexanide. Results of a Prospective Randomized Trial. *Perit Dial Int.* p. 271-277. maio 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033327/>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

OHTAKE, S et al. One percent chlorhexidine-alcohol for preventing central venous catheter-related infection during intensive chemotherapy for patients with haematologic malignancies. *Journal Of Infection And Chemotherapy.* Tokyo, p. 544-548. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.001>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

OLIVEIRA, Maria Amélia de Campos; EGRY, Emiko Yoshikawa. A HISTORICIDADE DAS TEORIAS INTERPRETATIVAS DO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA. *Rev.esc.enf.usp.* São Paulo, p. 9-15. mar. 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v34n1/v34n1a02.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

OPEN WET WARE. EDTA. 2013. Disponível em: <<https://openwetware.org/wiki/EDTA>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

ORSKOV, I et al. Serology, chemistry, and genetics of O and K antigens of *Escherichia coli*. *Bacteriology Reviews.* p. 667-710. set. 1977. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC414020/>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

PADOVEZE, Maria Clara; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. *Rev. Saúde Pública,* v. 48, n. 6, p.5-6, out. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102014000600995&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000600995&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 18 jun. 2019.

PANOUSI, M. N.; WILLIAMS, G. J.; GIRDLESTONE, S.; HIOM, S. J.; MAILLARD, J. Y.. Evaluation of Alcohol Wipes Used During Aseptic Manufacturing. *Society for Applied Microbiology. Letters Appl Microbiol.* 2009;48:648-51.

PARAJE, M. G. Antimicrobial resistance in biofilms. *Science Against Microbial Pathogens: Communicating current research and technological advances.* Porto, p. 736-744. jan. 2011.

PATON, J.C.; TRAPPETTI, C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spec.* P1-2. abr. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30977464>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

PAULSEN, I.T. et al. The 31 conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Ag Chemother.* p. 761-768. 1993.

PERCIVAL, Steven L et al. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates. *International Wound Journal.* p. 237-243. abr. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-481X.2011.00774.x>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

PERCIVAL, Steven L.; MCCARTY, Sara M.. Prevention of catheter-related infections by silver coated central venous catheters in oncological patients. *Advances In Wound Care.* New Rochelle, p. 407-414. jul. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486446/>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

PITTIRUTI, M. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr;* p. 365-377. ago 2009. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561409000788>> Acesso em: 28 abr. 2019.

PONNURAJ, Karthe et al. A “dock, lock, and latch” Structural Model for a Staphylococcal Adhesin Binding to Fibrinogen. *Cell*, [s.l.], v. 115, n. 2, p.217-228, out. 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867403008092?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

QUECINE, M. C. Transferência horizontal gênica: um importante mecanismo na evolução e variabilidade genética de procariotos. Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento de Plantas, Piracicaba, SP, 2007.

RAAD, Issam et al. Minocycline and Ethylenediaminetetraacetate for the Prevention of Recurrent Vascular Catheter Infections. *Clinical Infectious Diseases*. Orlando, p. 149-151. mar. 1997. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/25/1/149/335374>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

RAAD, Issam; HANNA, H; MAKI, D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*, p. 645-657. out 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309907702359>> Acesso em: 28 abr. 2019.

RAO, S.P.; OREOPOULOS, D.G. Unusual complications of a polyurethane PD catheter. *Perit Dial Int* 1997 p. 7:410–412. Disponível em: <<http://www.pdicconnect.com/content/17/4/410.long>> Acesso em: 26 abr. 2019.

RENZONI, A. et al. Impact of Exposure of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Polyhexanide In Vitro and In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. Geneva, p. 1-9. out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610532/pdf/e00272-17.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

RIJNDERS, Bart; WIJNGAERDE, Eric; PEETERMANS, Willy. Catheter-Tip Colonization as a Surrogate End Point in Clinical Studies on Catheter-Related Bloodstream Infection: How Strong Is the Evidence? *Clinical Infectious Diseases*. p. 1053-1058. nov. 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/35/9/1053/330068>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

ROCHON-EDOUARD, S. et al. Comparative in vitro and in vivo study of nine alcohol-based handrubs. *Am J Infect Control*, v. 4, n. 32, p.200-204, jun. 2004.

RODRIGUES, E. A. C. Histórico das infecções hospitalares. In: RODRIGUES, E. A. C. et al. *Infecções hospitalares: prevenção e controle*. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 3-27.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, [s.l.], v. 20, n. 2, p.5-6, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002007000200001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001)>. Acesso em: 18 jun. 2019.

ROUCH, D. A. et al. Efflux-mediated antiseptic resistance gene *qacA* from *Staphylococcus aureus*: common ancestry with tetracycline- and sugar-transport proteins. *Mol Microbiol*. p. 2051-2062. dez. 1990.

RUSSELL A.D. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics and biocides. *Progr Med Chem*. p.133-197, 1998.

RUSSELL, A.D. Antibiotic and biocide resistance in bacteria: Introduction. *Journal Of Applied Microbiology Symposium Supplement*. Cardiff, País de Gales, p. 1S-3S,2002.

RUSSELL, A.D. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. *J Hosp Infect.* p.97-104, 2004.

RUSSELL, A.D. Bacterial resistance to disinfectants: Present knowledge and future problems. *Journal Of Hospital Infection.* Cardiff, País de Gales, p. 57-68, 1999.

SALOMÃO, R. et al. The Attributable Cost, and Length of Hospital Stay of Central Line Associated Bloodstream Infection in Intensive Care Units in Brazil. A Prospective, Matched Analysis. *Am J Infect Control*, 34(5):e22. 2006.

SALUM, M. J. L.; BERTOLOZZI, M. R.; OLIVEIRA, M. A. de C. O coletivo como objeto do conhecimento e da prática de enfermagem: as continuidades e descontinuidades da história. São Paulo, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 1998. Disponível em:

SANTOS, Adélia A. M. et al. Importância do álcool no controle de infecções em serviços de saúde. *Revista de Administração em Saúde, Brasil*, v. 4, n. 16, p.7-14, set. 2002.

SANTOS, Cássio Antonio Lanfredi dos et al. AÇÃO IN VITRO DA SOLUÇÃO QUELANTE M-EDTA (CATH-SAFE) SOBRE BIOFILME BACTERIANO EM CATETER VENOSO CENTRAL DE USO EM HEMODIÁLISE. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICROBIOLOGIA, 25., 2009, Ribeirão Preto. Anais. Porto de Galinhas: 2009. Disponível em: <<https://www.sbmicrobiologia.org.br/25cbm-anais/resumos/R1704-1.html>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

SANTOS, Eduardo José Ferreira dos; SILVA, Margarida Alexandra Nunes Carramanho Gomes Martins Moreira da. Tratamento de feridas colonizadas/infetadas com utilização de polihexanida. *Revista de Enfermagem Referência, Coimbra*, v. 4, n. 3, p.135-142, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/ref/vserllln4/serllln4a14.pdf>>. Acesso em: 09 abr. 2019.

SEGURANÇA DO PACIENTE EM SERVIÇOS DE SAÚDE: Higienização das mãos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca\\_paciente\\_servicos\\_saude\\_higienizacao\\_maos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca_paciente_servicos_saude_higienizacao_maos.pdf)>. Acesso em: 22 abr. 2019.

SH, Cho et al. Detection of the icaADBC gene cluster and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* isolates from catheter-related urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* Würzburg, p. 570-575. jun. 2002.

SHAH, C.B., et al. Antimicrobial Activity of a Novel Catheter Lock Solution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* v. 46, n 6, p. 1674-1679. 2002.

SILVA, C. R. G.; JORGE, A. O. C. Avaliação de desinfetantes de superfície utilizados em odontologia. *Pesqui. Odontol. Bras.*, v. 16, n. 2, p. 107-114, 2002

SIQUEIRA J. R. et al. Effectiveness of four chemical solution in eliminating *Bacillus subtilis* spores on gutta- percha cones. *Endod. Dent. Traumatol.*, v. 14, n. 3, p. 124-126, jun. 1998

SNYDMAN, D. R. Infecciones nosocomiales e infecciones iatrogénicas. In: SCHAECHTER, M.; MEDOFF, G.; EISENSTEIN, B. I.; GUERRA, H. *Microbiología: mecanismos de las enfermedades infecciosas.* 2a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1994. p. 898-905.

SOCIETY, Infusion Nurses Therapy (Org.). *Infusion Therapy Standards of Practice.* Norwood: Becton Dickinson, 2018.

SOFRONIADOU, Sofia et al. Ethanol combined with heparin as a locking solution for the prevention of catheter related blood stream infections in hemodialysis patients: A prospective

randomized study. *Hemodialysis International*. Atenas, p. 498-506. jan. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hdi.12524>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

SOUSA, Isabel et al. A novel approach for immobilization of polyhexamethylene biguanide within silica capsules. *Royal Society Of Chemistry, Aveiro*, v. 5, p.92656-92663, out. 2015.

SOUWEINE, Bertrand et al. Ethanol Lock and Risk of Hemodialysis Catheter Infection in Critically Ill Patients. A Randomized Controlled Trial. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. Clermont-Ferrand, p. 1024-1032. maio 2015. Disponível em: <[https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201408-1431OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201408-1431OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)>. Acesso em: 28 abr. 2019.

STAHLHUT, S. G.; STRUVE, C.; KROGFELT, K. A; REISNER, A. Biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* on urethral catheters requires either type 1 or type 3 fimbriae. *FEMS immunology and medical microbiology*, v. 65, n. 2, p. 350–9, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3410544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 09/04/2019.

STAHLHUT, S. G.et. al. Structural and Population Characterization of MrkD, the Adhesive Subunit of Type 3 Fimbriae. *Journal of Bacteriology* p. 5602–5613, v.195, f. 24. Dez 2013. Disponível em: <[journals.asm.org/content/195/24/5602](http://journals.asm.org/content/195/24/5602)>. Acesso em: 09/04/2019.

TAMINATO, Mônica et al. Uso profilático de Mupirocina em cateter venoso central de hemodiálise: revisão sistemática e metanálise. *Acta Paul Enferm.* São Paulo, p. 128-132. ago. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v25n1/v25n1a22.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. Artmed Editora, 2016.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L.. *MICROBIOLOGIA*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 965 p.

TRENTIN, Danielle da Silva. Biofilmes bacterianos patogênicos: Aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. *Revista Liberato*. Novo Hamburgo, RS, p. 113-238. out. 2013. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/260544548\\_Biofilmes\\_bacterianos\\_patogenicos\\_Aspectos\\_gerais\\_importancia\\_clinica\\_e\\_estrategias\\_de\\_combate](https://www.researchgate.net/publication/260544548_Biofilmes_bacterianos_patogenicos_Aspectos_gerais_importancia_clinica_e_estrategias_de_combate)>. Acesso em: 14 abr. 2019.

TREROTOLA, S et al. Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection--a randomized study. *Radiology*. maio 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577500>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

UMSCHEID, C.A. et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the associated mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. p.101-114, feb. 2011.

UNITED STATES OF AMERICA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (Org.). *Antimicrobial Resistance*. 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/animalveterinary/safetyhealth/antimicrobialresistance/default.htm>>. Acesso em: 23 out. 2018.

VANCID 10: VANSIL INDÚSTRIA COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES LTDA. Disponível em: <<https://bulavet.ideiasuteis.com.br/m/723>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

VEENSTRA, D.L. et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA*. 1999 p. 261–267. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918482?dopt=Abstract>> Acesso em 26 abr. 2019.



VUONG, C. et al. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cellular Microbiology*, v. 6, p. 269-275, 2004.

WANG, Dan et al. Antibiofilm Effect of D-enantiomeric Peptide Alone and Combined with EDTA In Vitro. *Journal Of Endodontics*. Wuham, p. 1862-1867. nov. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099239917308518?via%3Dihub>>. Acesso em: 26 abr. 2019.

WANG, J. T. et al. A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J Hosp Infect*, London, v. 47, n. 2, p. 104-109, Fev. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670100908788?via%3Dihub>> Acesso em: 25 abr. 2019.

WEBER, D.J.; RUTALA, W.A.; SICKBERT-BENNETT, E.E.. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother*. p.4217-4224, 2007.

WEBSTER, J. et al. Chlorhexidine gluconate or polyhexamethylene biguanide disc dressing to reduce the incidence of central-line-associated bloodstream infection: a feasibility randomized controlled trial (the CLABSI trial). *Journal Of Hospital Infection Journal*. Queensland, p. 223-228. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.04.009>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

WHITFIELD, C. Biosynthesis and assembly of capsular polysaccharides in *Escherichia coli*. *Annu Rev Biochem*. Ontario, p. 39-68. fev. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16756484>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246235/1/WHO-HIS-SDS-2016.10-eng.pdf?ua=1>> Acesso em: 10 out. 2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). The WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care (Advanced Draft). Global Patient Safety Challenge 2005-2006: Clean care is safer care. Geneva: WHO Press, 2006. 205 p. Disponível em: <[http://www.who.int/patientsafety/information\\_centre/Last\\_April\\_versionHH\\_Guidelines%5b3%5d.pdf](http://www.who.int/patientsafety/information_centre/Last_April_versionHH_Guidelines%5b3%5d.pdf)>. Acesso em: 22 abr. 2019.

WIEGAND, C. et al. Protective effect of polihexanide on HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus*. EWMA CONFERENCE, 18. Lisboa. 2008.

YASUDA, K.; OHMIZO, C.; KATSU, T. 2003. Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes. *J Microbiol Methods*. p.111-115. jul 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701202002555?via%3Dihub>> Acesso em: 28 abr. 2019.

ZAKRZEWSKA-BODE A. et al. Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. *J Hosp Infect* 1995; p.189-93. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8586787?dopt=Abstract>> Acesso em: 26 abr. 2019.

ZANATTA, Fabrício Batistin; RÖSING, Cassiano Kuchenbecker. CLOREXIDINA: MECANISMO DE AÇÃO E EVIDÊNCIAS ATUAIS DE SUA EFICÁCIA NO CONTEXTO DO BIOFILME SUPRAGENGIVAL. *Scientific-a*. Santa Maria, p. 35-43. jan. 2007.

ZHAO, Tingting; LIU, Hong; HAN, Jibin. Ethanol lock is effective on reducing the incidence of tunneled catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients: a systematic review and

meta-analysis. *International Urology And Nephrology*. p. 1643-1652. set. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11255-018-1855-4>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

ZIMERMAN, Ricardo Ariel. Boletim 03: Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=1348-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-boletim-n-03-8&category\\_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1348-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-boletim-n-03-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965)>. Acesso em: 23 out. 2018.