



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

KATIELLE BEZERRA DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NO BRASIL**

BRASÍLIA- DF, 2021

KATIELLE BEZERRA DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NO BRASIL**

Monografia de Conclusão de
Curso apresentada como
requisito parcial para
obtenção do grau de
Farmacêutico, na
Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Alex Leite Pereira

Co-orientador: Profa. Dra. Daniela Castilho Orsi

BRASÍLIA- DF, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bp Bezerra da Silva, Katielle
Prevalência de bactérias multirresistentes em unidades
de terapia intensiva / Katielle Bezerra da Silva;
orientador Alex Leite Pereira ; co-orientador Daniela
Castilho Orsi. -- Brasília, 2021.
47 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. Resistência a antimicrobianos. 2. infecções
bacterianas . 3. unidade de terapia intensiva. I. Leite
Pereira , Alex , orient. II. Castilho Orsi, Daniela , co
orient. III. Título.

KATIELLE BEZERRA DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA NO BRASIL**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^o. Dr^o. Alex Leite Pereira
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof^a. Dr^a Daniela Castilho Orsi
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof^a. Dr^a. Thaís Alves da Costa Lamounier
(FCE/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me ajudado a conseguir essa tão sonhada vaga em uma universidade pública, por não me deixar desanimar apesar de algumas situações surgirem ao longo do caminho. Obrigada pela conclusão dessa etapa da minha vida e por Sua presença sempre comigo.

Também agradeço a Deus por me presentear com pais incríveis, atenciosos, compreensivos e companheiros, que estiveram sempre presentes. Sou muito grata pela oportunidade de poder ter dedicado em tempo integral ao curso, contando inteiramente com a ajuda do meu pai José Hilton e da minha mãe Léia Aparecida, que não mediram esforços para que eu pudesse estudar. Vocês podem não estimar o quanto foi importante eu poder contar com o apoio de vocês, por sempre acreditarem em mim, de que eu sou capaz. Com toda certeza, esse diploma também é para vocês. Amo muito vocês!

Agradeço especialmente a duas amigas, Larissa Rayanny e Ana Beatriz Castro que me acompanharam durante essa jornada da faculdade, que além dos meus pais, eu podia desabafar e vocês estavam por perto para me alegrar, incentivar e ajudar, vocês são maravilhosas.

Por fim, mas não menos importante, agradeço ao professor Alex Leite Pereira que aceitou ser o orientador desde trabalho como também pela oportunidade de trabalhar com microbiologia em laboratório. Obrigada pelos conhecimentos adquiridos durante todo esse período, e pelas contribuições realizadas neste trabalho. Agradeço também as professoras que aceitaram meu convite para formar minha banca avaliadora, sendo representada pela Prof^a. Dr^a Daniela Castilho Orsi e Prof^a. Dr^a. Thaís Alves da Costa Lamounier, obrigada por todas as contribuições.

RESUMO

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são causa de grande preocupação para profissionais de saúde, uma vez que os agentes etiológicos são frequentemente multirresistentes. Medidas para combater as IRAS são propostas pelas grandes organizações mundiais e nacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Anvisa, que repassam e incentivam ações para que comissões hospitalares, como a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), para que possam elaborar planos de contenção de infecções nas unidades hospitalares. O objetivo desse trabalho foi verificar quais espécies de bactérias multirresistentes e mecanismos de resistência são os mais prevalentes em unidades de terapia intensiva neonatal e adulto no Brasil. Foi realizada buscas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no período de agosto de 2020 e junho de 2021, sendo selecionados 8 artigos para a análise. Nos resultados, foi verificado que a espécie de bacilo Gram negativo (BGN) multirresistente mais frequente foi *Acinetobacter baumannii* seguido de *Pseudomonas aeruginosa* em UTI adulto. Em UTI neonatal cocos Gram positivos do gênero *Staphylococcus spp* destacam-se como agente etiológico de IRAS. O mecanismo de resistência presente nos BGN encontrados foram carbapenemases OXA-51 e OXA-23 e M β L. Para os cocos, foi reportado a presença do gene *mecA*. O uso de cateteres foi o procedimento invasivo mais frequentemente associado a ocorrência de IRAS. Apesar da baixa quantidade de artigos selecionados, os estudos brasileiros apontam a importância que BGN multirresistentes para ocorrência de IRAS para UTIs brasileiras.

Palavras- chave: Resistência a antimicrobianos, infecções bacterianas, unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Health care-related infections (HAI) are of great concern to health professionals, as the etiologic agents are often multidrug-resistant. Measures to combat HAIs are proposed by large global and national organizations such as the World Health Organization (WHO) and Anvisa, which review and encourage actions so that hospital commissions, such as the Hospital Infection Control Committee (CCIH), so that they can develop infection containment plans in hospital units. In the objective of this work was to verify which species of multidrug-resistant bacteria and resistance mechanisms are the most prevalent in neonatal and adult intensive care units in Brazil. Searches were performed in the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases between August 2020 and June 2021, 8 articles were selected for analysis. In the results, it was verified that the most frequent multidrug-resistant Gram negative bacillus (GNB) species was *Acinetobacter baumannii* followed by *Pseudomonas aeruginosa* in adult ICU. In neonatal ICU, Gram positive cocci of the *Staphylococcus* spp genus stand out as the etiologic agent of HAI. The resistance mechanism present in the GNB found were OXA-51 and OXA-23 and M β L carbapenemases. For cocci, the presence of the *mecA* gene was reported. The use of a catheters was the invasive procedure most frequently associated with the occurrence of HAI. Despite the low number of articles selected, Brazilian studies point to the importance of multidrug-resistant GNB for the occurrence of HAIs in Brazilian ICUs.

Keywords: Antimicrobial resistance, bacterial infections, intensive care units.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma da revisão sistemática.....	24
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características dos estudos selecionados para análise.....	26
Quadro 2- Espécie de bactéria e a caracterização molecular.....	28
Quadro 3- Bactérias notificadas nos anos 2017 e 2019.....	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AmpC	β -lactamase cromossômica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGN	Bacilo Gram negativo
bla	β -lactamase
CCIH	Comissão de controle de infecção hospitalar
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ESBL	β -lactamase de espectro estendido
RTF	Fator de transferência de resistência
IMP	Imipenemase
IPCSL	Infecção primária de corrente sanguínea
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
ISC	Infecção do sítio cirúrgico
ITU	Infecções do trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
M β L	Metallo- β -lactamase
MDRO	Organismos resistentes a múltiplas drogas
MDR	Bactérias multirresistentes

NDM	Nova Deli metalo- β -lactamase
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxaciclínases
PAN	Pan-resistentes
PAV	Pneumonias associadas à ventilação
PBP	Proteína de ligação a penicilina suplementar
PCIH	Programa de Controle de Infecções Hospitalares
PNPCIRAS	Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
SCoN	<i>Staphylococcus</i> coagulase- negativo
SIM	Seoul Imipenemase
SCC <i>mec</i>	Cassete estafilocócico cromossômico <i>mec</i>
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal
UTIP	Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica
VIM	Verona Imipenemase
VRE	Enterococos resistente à Vancomicina
XDR	Extensivamente resistentes

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Revisão bibliográfica.....	13
1.1.1 Infecção relacionada à assistência à saúde: pacientes acometidos e locais de infecção.....	13
1.1.2 Mecanismo de resistência bacteriana.....	16
1.1.3 Multirresistência bacteriana.....	17
1.1.4 Perfil de resistência de bactérias multirresistentes.....	18
1.1.5 Estratégias para o controle das IRAS.....	21
1.1.6 Justificativa	21
2. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivo específico.....	22
3. METODOLOGIA.....	22
4. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	23
4.1 Informações gerais.....	25
4.2 Resultados.....	31
4.3 Discussão.....	32
5. CONCLUSÃO.....	38
6. REFERÊNCIAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

A busca para criar estratégias que melhorem a assistência nos serviços de saúde vem sendo almejada desde 1999 ao ser publicado o relatório do *Institute of Medicine*, “Errar é humano: construindo um sistema de saúde mais seguro”. O documento despertou o interesse para a segurança do paciente nas unidades de saúde do mundo todo (KOHN *et al.*, 2000). Uma das grandes preocupações ao oferecer um serviço de saúde é com a redução do número de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (ANVISA, 2017).

As IRAS podem ocorrer visto que em ambiente hospitalar é comum o emprego de vários dispositivos e procedimentos invasivos para tratar os pacientes. Essas infecções também podem estar associadas a procedimentos de higiene inadequados do paciente; descontaminação/sanitização inadequada do ambiente; ao estado imunológico do paciente; à permanência prolongada nas unidades de terapia intensiva (UTI). Alguns estudos relatam também possível associação com o uso frequente e impróprio de antimicrobianos (CDC, 2014; KHAN *et al.*, 2015; VILCHES *et al.*, 2019).

Estudos apontam que em países com alta renda cerca de 30% dos pacientes internados em UTIs podem desenvolver pelo menos uma infecção relacionada à assistência à saúde. E esses números chegam a ser duas a três vezes maiores em países de baixa e média renda. Além do mais, os recém-nascidos possuem risco 20 vezes maior para adquirir uma IRAS em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (WHO, 2014).

Diante do cenário de vigilância em saúde um tema que vem sendo discutido em todo o mundo é o aumento das IRAS associado a crescente ineficácia terapêutica dos antimicrobianos. Este problema de saúde pública pode trazer graves consequências, como a alta morbidade e mortalidade para tratar o paciente (ANVISA, 2016).

Para uma bactéria desenvolver mecanismos de resistência devem ocorrer alterações genéticas por mutações cromossômicas, ou aquisição de plasmídios de resistência, ou transposons que portem genes de resistência. Esses mecanismos envolvem a síntese de enzimas que tornam a molécula do antibacteriano inativa, a redução da permeabilidade do envelope bacteriano à entrada do medicamento, a

modificação do alvo ou a expulsão do fármaco da célula bacteriana (TRABULSI, 2015).

Algumas bactérias possuem mecanismos de resistência a diferentes antimicrobianos e, são chamadas de bactérias multirresistentes, quando são resistentes à três ou mais classes de antimicrobianos. Há também aquelas bactérias chamadas extensivamente resistentes (XDR), por serem resistentes a um antimicrobiano de todas as classes. E os pan-resistentes (PAN) são aqueles resistentes a todos os antimicrobianos de todas as classes existentes. Geralmente pertencendo a esse grupo tem-se as enterobactérias produtoras ESBL, bacilos Gram negativos como *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, além de bactérias Gram positivas como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.* (ANVISA, 2017). As bactérias multirresistentes são frequentemente associadas às IRAS.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão nacional encarregado, dentre outras ações, de coordenar e apoiar de forma técnica os coordenadores distritais, estaduais, municipais para o controle das IRAS. A Anvisa valida e repassa estratégias preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para que sejam realizadas no país para o controle da disseminação das IRAS (ANVISA, 2021).

1.1 Revisão Bibliográfica

1.1.1 Infecção relacionada à assistência à saúde: pacientes acometidos e locais de infecção

A infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) é diagnosticada quando há manifestação clínica de infecção a partir de 72 horas após internação ou quando pode ser relacionada a procedimentos hospitalares, ou se desconhece o período de incubação do microrganismo e não possui sinais, ou sintomas e/ou exames laboratoriais de infecção prévia na admissão do paciente na internação (Portaria 2616, 1998).

As IRAS são uma realidade nas UTIs neonatais e adultos de muitos hospitais do Brasil e do mundo. Há várias questões críticas que envolvem esse tema, como o aumento do tempo de internação dos pacientes, a ineficácia terapêutica dos medicamentos, aumento das taxas de morbidade, mortalidade e dos custos médicos hospitalares (BRAGA *et al.*, 2018; JACOBY *et al.*, 2010).

O ambiente hospitalar é reservatório e fonte de transmissão de diversos microrganismos, estando susceptíveis pacientes e funcionários. Em superfícies e fômites também podem ser encontrados vários microrganismos patogênicos (VILCHES, 2019). Em um estudo realizado em um hospital no Goiás, foram encontradas em 255 de 599 superfícies inanimadas da UTI a presença de bactérias Gram negativas sendo que 45,5% dos isolados estavam nas camas, 43,3% nas bandejas e 25,9% nos equipos (CARDOSO; REIS, 2016) evidenciando a alta contaminação que ocorre nas UTIs.

Uma possível causa da constante disseminação dos microrganismos pode estar relacionada a alta carga de trabalho e número limitados de profissionais, além da pouca adesão à higiene das mãos (BRAGA, 2018) que deveria ser realizada ao atender cada paciente.

Pacientes em UTI, em sua maioria em estado crítico e submetidos a procedimentos invasivos, possuem de 5 a 10 vezes mais chance de adquirir uma infecção do que pacientes que estão em enfermarias, ambulatórios ou centro cirúrgico (JACOBY *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2018). E com a imunidade geralmente deficiente, o paciente tem maior dificuldade para combater o agente infeccioso sem o uso de algum antimicrobiano (CARDOSO; REIS, 2016).

Os fatores de risco são indicativos de que certos grupos de pacientes possuem maiores chances de adquirir infecção. Pesquisas buscam relacionar o risco de IRAS com o agravamento resultando em morte dos pacientes internados em UTI. Identificaram que pacientes com diagnóstico de sepse que apresentam também alguma comorbidade como diabetes mellitus, neoplasias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência renal têm aumento do risco de morte (BARROS *et al.*, 2016).

Pacientes que adquiriram alguma infecção relacionada a assistência, e estão em UTI além de possuírem alguma doença pregressa podem apresentar um risco

aproximadamente duas vezes maior de morrer do que um paciente sem comorbidade (SOUZA *et al.*, 2015). No estudo de Neves e colaboradores (2016) de 56 pacientes mais da metade desses com *A. baumannii* tinham doenças pregressas e 59% morreram (NEVES *et al.*, 2016).

As principais infecções relacionadas à assistência à saúde são aquelas associadas a algum procedimento invasivo executado no paciente. Estão inclusas as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), infecções do trato urinário (ITU), infecção da corrente sanguínea (ICS) e infecção do sítio cirúrgico (ISC) (ANVISA, 2017).

A PAV ocorre principalmente por aspiração de secreções das vias aéreas superiores, contato com material exógeno contaminado durante a intubação, manipulação inapropriada das vias aéreas e pelo refluxo gastrointestinal. A taxa de mortalidade global varia de 20 a 70%, esse número pode ser maior quando a infecção é causada por microrganismo multirresistentes (ANVISA, 2017; RESENDE *et al.*, 2013).

O uso de antimicrobianos para tratamento ou profilaxia de infecções é bastante utilizado nos pacientes em UTIs, podendo chegar a ser utilizado 10 vezes mais do que em outras áreas do hospital, propiciando um meio favorável para a seleção de agentes etiológicos resistentes e multirresistentes (BRAGA, 2018).

Cinquenta e nove por cento das bactérias multirresistentes isoladas em ambiente hospitalar estão associadas à PAV, e comumente são isoladas bactérias multirresistentes Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*; e bactérias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Em menor frequência isola-se *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* e *Escherichia coli* (RESENDE *et al.*, 2013).

A ITU tem alta prevalência visto que 16 a 25% dos pacientes precisam ser submetidos ao uso de cateteres vesicais de alívio ou de demora, em algum momento durante a internação. O tempo que o paciente permanece com algum tipo de cateteres é um fator importante para que ocorra a colonização e infecção por microrganismos (ANVISA, 2017).

Os patógenos associados às infecções do trato urinário costumam integrar a microbiota do indivíduo. Depois, possivelmente, por processos de seleção

bacteriana e uso de antimicrobianos podem levar a mudanças dessa microbiota (ANVISA, 2017) com possibilidade de presença de bactérias multirresistentes.

Bactérias Gram negativas (BGN) resistente a carbapenem provocam infecções comumente associadas ao uso de catetes, em UTI neonatal. (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Também, há muitas infecções sistêmicas por enterobactérias produtoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) frequentemente reportadas em pacientes com infecções respiratórias ou urinárias associadas ao uso de cateteres, principalmente pacientes com comprometimento do sistema imunológico (ZANOL; CANTARELLI, 2016).

Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) é principalmente relacionada ao uso de cateteres centrais, e possuem associação com desfechos graves e prejudiciais ao paciente. Os principais meios de contaminação são por colonização extraluminal, ocorrendo nas primeiras semanas de uso do cateter, e intraluminal (ANVISA, 2017).

Dentre os microrganismos associados às IPCS nas UTIs adulto e neonatal, *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCoN) é o principal agente etiológico encontrado. Este espécime também está associado à ocorrência de septicemia por procedimento invasivo em pacientes neonatos em UTI. Outras espécies encontradas com frequência são *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* (ANVISA, 2017; SILVA, 2018).

O *Staphylococcus* por estar presente na microbiota normal da pele tem facilidade em migrar para corrente sanguínea através da fissura formada pela inserção do cateter. Assim, fatores como a imaturidade do sistema imunológico, a necessidade de procedimentos invasivos, o uso de antimicrobianos e o baixo peso ao nascer podem elevar o risco de infecções em neonatos (TERNES *et al.*, 2013).

No Brasil, entre 187 e 281 milhões de cirurgias de grande porte ocorrem por ano, com um número significativo associado às IRAS. As infecções de sítio cirúrgico (ISC), que são manifestadas no pós-operatório em aproximadamente 3 a 20% das cirurgias, ocorrem, frequentemente, devido complicações do procedimento executado (ANVISA, 2017). No ano de 2017 apenas no Estado de São Paulo um estudo de vigilância epidemiológica em UTI neonatal verificou um aumento de 23,5% de infecções notificadas em relação ao ano anterior. As bactérias multirresistentes

mais encontradas em IPCS e ISC foram *Klebsiella spp.* e *E.coli* portando ESBL (OLIVEIRA, 2019).

1.1.2 Mecanismos de resistência bacteriana

Os mecanismos de resistência podem ser intrínsecos, quando essa característica pertence a todos os isolados daquela espécie; ou adquirida, quando apenas parte dos isolados possui a característica de resistência, que geralmente decorre de troca de genes mediado por plasmídios ou mutações (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

A resistência originada por mutações, geralmente, interfere com ação de um único antimicrobiano e assim é chamada de resistência simples (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). Estas mutações ocorrem de forma aleatória e podem conferir a chance de sobrevivência da bactéria enquanto permanecer o mesmo ambiente sob pressão seletiva (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

A resistência mediada por plasmídios R, frequentemente é múltipla, conferindo resistência a dois ou mais antimicrobianos e é o tipo de resistência mais frequente em bactérias. Resistência conferida por plasmídio R possuem como componentes o determinante de resistência R e o fator de transferência de resistência (RTF) (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

O determinante de resistência R contém informações para que sejam sintetizadas enzimas, ou outros mecanismos, que inativam os antibacterianos ou reduzem sua concentração no citoplasma da célula. O RTF possui informações para que seja expresso o *pilus* de conjugação, projeção formada pela célula doadora que permite o contato com a célula receptora para que se inicie a transferência do DNA plasmidial. A expressão do *pilus* de conjugação é exclusiva de bactérias Gram negativas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015; TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN, 2016). Com as bactérias Gram positivas a conjugação é mediada pela produção de moléculas aderentes na superfície permitindo o contato direto entre as células bacterianas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Elementos genéticos móveis chamados de transposon (Tn) possibilitam a movimentação dos genes de resistência no mesmo cromossomo, ou para outro cromossomo, plasmídio ou profago, processo chamado de transposição. Um

exemplo de transposon que contém cassete de genes de resistência é o Tn10 que promove resistência a tetraciclina (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; DROPA, 2012).

1.1.3 Multirresistência bacteriana

A multirresistência bacteriana refere-se a isolados bacterianos resistentes a pelo menos um antimicrobiano de três ou mais classes de medicamentos. Há nomes de alguns organismos resistentes a múltiplas drogas (MDR) que se refere a apenas um agente, porém, são frequentemente resistentes à grande parte dos antimicrobianos disponíveis, por exemplo, o enterococos resistente à Vancomicina (VRE) (CDC, 2015). A emergência e reemergência dos mecanismos de resistência em bactérias vêm aumentando ao longo das últimas décadas, devido a sua rápida disseminação (ANVISA, 2015).

As infecções por MDR geralmente possuem manifestações clínicas semelhantes às aquelas causadas por microrganismos sensíveis aos antimicrobianos (CDC, 2015). Porém, a infecção pode ter uma duração maior devido à ineficácia da antibioticoterapia, além da possibilidade de causar outras consequências à saúde do paciente. As limitações terapêuticas podem influenciar no quantitativo e frequência de uso de antimicrobianos. Isso pode levar a supressão da microbiota intestinal normal, criando um ambiente favorável, que sob demasiada pressão seletiva, ocorra a seleção e a colonização por potenciais bactérias multirresistentes, situação chamada de vantagem seletiva (CDC, 2015).

1.1.4 Perfil de resistência de bactérias multirresistentes

Há aproximadamente três décadas, a bactéria oportunista *Acinetobacter baumannii* ganhou destaque e causou preocupação no ambiente hospitalar por apresentar fenótipo de multirresistência. Além do mais, *A. baumannii* é cada vez mais presente em pacientes com situação de saúde grave, internados em UTIs e que passaram por procedimentos invasivos (SILVA *et al.*, 2018; CASTILHO *et al.*, 2017). Essas cepas multirresistentes já foram identificadas em países Europeus,

Asiáticos, Americanos. Com aumento significativo em países da América Latina. (SILVA *et al.*, 2018; CASTILHO *et al.*, 2017).

O mecanismo de resistência de *A. baumannii* aos carbapenêmicos ocorre pela produção das enzimas β -lactamases, que podem ser do tipo metalo- β -lactamases (M β L) ou as oxaciclinaes (OXA), as quais pertencem às respectivas classes B e D de Ambler. A ação dessas enzimas é hidrolizar o anel β -lactâmico dos antimicrobianos carbapenêmicos (CASTILHO *et al.*, 2017).

As oxaciclinaes possuem cerca de 250 subtipos, sendo os tipos mais estudados, pela prevalência nosocomial OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51, e recentemente a OXA-143. A presença dessas enzimas em *A. baumannii* pode ocorrer de forma intrínseca, como a OXA-51, ou são adquiridas mediante a conjugação de plasmídeo, como a OXA-23 (CASTILHO *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; POIREL, NORDMANN, 2006).

A resistência das cepas de *A. baumannii* aos carbapenêmicos tende a aumentar quando há presença das sequências de inserção (IS) *Aba1*, com função de promotor, que ao estar próxima ao gene *bla*_{OXA-23}, resulta no aumento da expressão desse gene e como consequência acentua a resistência aos carbapenêmicos (SILVA *et al.*, 2018; CASTILHO *et al.*, 2017; POIREL, NORDMANN, 2006).

Quanto as metalo- β -lactamase (M β L), alguns grupos pertencentes a essa classe de enzimas já foram encontradas, em menor frequência, em *A. baumannii*, são elas imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM) e Seoul imipenemase (SIM). A aquisição das M β Ls é mediada por plasmídeo, facilitando a propagação e atualmente são reportadas em várias bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e outras espécies da família *Enterobacteriaceae* (POIREL, NORDMANN, 2006; ZANOL, CANTARELLI, 2016). No Brasil a M β L do subgrupo São Paulo metalo- β -lactamase-1 (SPM-1) é frequentemente encontrada em *P. aeruginosa* provocando infecções em UTI nos pacientes imunocomprometidos (LUCENA *et al.*, 2014).

Em *Staphylococcus aureus* é relatada resistência a antimicrobianos importantes. Para a oxacilina a resistência é promovida pelo gene *mecA* que codifica a proteína de ligação a penicilina suplementar (PBP_{2a}). O gene *mecA* faz parte de

um elemento móvel específico chamado cassete estafilocócico cromossômico *mec* (SCC*mec*) (PEREIRA; RIBOLI; CUNHA 2014).

Há vários tipos de SCC*mec* sendo os tipos I, II, III comumente reportados nas cepas MRSA em ambiente hospitalar. O SCC*mec* III codifica um alto número de genes de resistência e o tipo IV por ter menor tamanho conseqüentemente menor custo metabólico, é um elemento favorecido para ser transmitido entre os estafilococos (PEREIRA; RIBOLI; CUNHA 2014).

Ainda na classificação de Ambler têm-se as β -lactamases da classe C, a β -lactamase cromossômica (AmpC) que conferem as bactérias capacidade em hidrolisar cefalosporinas de terceira geração, que inicialmente eram sensíveis, e também os inibidores de β -lactamases, e devido a exposição contínua a esses antimicrobianos adquiriram essa enzima. Algumas cepas que pertencem a família *Enterobacteriaceae* são intrinsecamente resistentes aos β -lactâmicos por possuírem o gene cromossomal AmpC e quando expostas aos agentes indutores como as penicilinas, ampicilinas, amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de primeira geração e a cefoxitina passam a expressar esse gene e posteriormente acontece a produção de AmpC (SANTIAGO *et al.*, 2019; TAMMA *et al.*, 2019).

O bacilo Gram negativo (BGN) *Klebsiella pneumoniae* tem a possibilidade de portar genes que codificam as enzimas do tipo β -lactamases, como a AmpC, as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) ampliando a capacidade de degradar grupos variados de β -lactâmicos (ANVISA, 2013; Zanol; Cantarelli, 2016; PEREIRA, 2016).

KPC também faz parte do grupo de enzimas que causam preocupação a pesquisadores e profissionais da saúde por sua crescente disseminação para diferentes gêneros e espécies de BGNs. É comumente encontrada em *K. pneumoniae*, porém já foi reportada em outras enterobactérias como *E. coli*, *Salmonella* spp. *Serratia* spp. entre outras, e em BGN não fermentadoras como *P. aeruginosa*. Alelos KPC são classificados em função das diferenças nas sequências de nucleotídeo do gene *bla_{KPC}* (ANVISA, 2013; FIORENTIN; FUENTEFRÍA, 2016).

Outra carbapenemase importante descrita em vários países, inclusive o Brasil, é a Nova Deli metalo- β -lactamases (NDM). NDM foi primeiramente encontrada em enterobactérias como *K. pneumoniae* e *E. coli*, mas já foi relatada em *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. entre outras (ROSA, *et al.*, 2017).

Foram encontradas 15 variações dessa enzima e quando comparada com a NDM-1 as variantes do tipo NDM-4, NDM-5, NDM-7 tem ação amplificada para os carbapenêmicos (JEON *et al.*, 2015).

Em vários países as enzimas ESBL são frequentemente identificadas em enterobactérias, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. *Providencia* spp. e *Enterobacter* spp. Existem mais de 150 variações de ESBL, sendo que grande parte foi derivada das antigas β -lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1 diferenciando apenas alguns aminoácidos (LAGO; FUENTEFRIA-FUENTEFRIA, 2016).

Atualmente, os tipos de ESBL comumente encontradas pertencem a família TEM, SHV e CTX-M (PEREIRA, 2016). A capacidade dessas enzimas em hidrolisar os antimicrobianos penicilinas, as cefalosporinas e os monobactâmicos fazem com que as opções terapêuticas sejam ainda mais reduzidas sendo necessário usar medicamentos que sejam de amplo espectro (LAGO; FUENTEFRIA-FUENTEFRIA, 2016). A disseminação de ESBL, KPC, NDM e AmpC ocorre pela facilidade da transferência de plasmídios por conjugação. (ZANOL, CANTARELLI, 2016; ROSA *et al.*, 2017).

1.1.5 Estratégias para o controle das IRAS

A Lei Federal 9.431 de 06/01/97 trouxe a obrigatoriedade da criação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de um Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH) que pela Portaria 2.616/98 instrui como devem ser as atividades realizadas, quais profissionais serão membros da comissão, entre outras informações que norteiam o controle das infecções hospitalares. Assim, o serviço de saúde é responsável por realizar ações que visem à redução máxima possível da ocorrência e gravidade das IRAS (BRASIL, 1997; BRASIL, 1998).

Em 2013 a Anvisa publicou a primeira versão do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) para ser realizado entre os anos de 2013 e 2015. Com os resultados alcançados nesse período, foi possível identificar o que ainda poderia ser melhorado além de se estabelecer novas metas a serem cumpridas nos seguintes anos com a finalidade da prevenção e controle da resistência microbiana. E assim, para o atual PNPCIRAS com vigência de 2021 a 2025 foi proposto a inclusão de um plano

nacional para que seja possível detectar surtos precocemente nos hospitais brasileiros (ANVISA, 2021).

1.1.6 JUSTIFICATIVA

Diante da emergência das bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar a farmacoterapia se torna mais restrita. Isso é causa de grande preocupação, uma vez que falhas na antibioticoterapia são cada vez mais frequentes e a falta de tratamento da infecção pode ocasionar óbitos desses pacientes. Portanto, conhecer a prevalência das bactérias multirresistentes nas unidades de terapia intensiva é de fundamental importância para que medidas de prevenção e contenção da disseminação sejam elaboradas e assim possa ser oferecida e comprida uma assistência à saúde com qualidade e segurança.

2 OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

2.1 Objetivo geral:

Realizar revisão sistemática para estimar a prevalência de bactérias multirresistentes nas unidades de terapia intensiva neonatal e adulto no Brasil nos últimos 10 anos.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Verificar espécies de bactérias multirresistentes detectadas nas unidades de terapia intensiva.

2.2.2 Listar mecanismo de resistência frequentemente reportados em bactérias multirresistentes recuperadas em UTI.

2.2.3 Verificar qual a principal forma de aquisição de bactérias multirresistentes nas UTIs.

2.2.4 Verificar qual é o público mais frequente acometido pelas bactérias multirresistentes.

3 METODOLOGIA

A busca de artigos abordando a temática foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde no período de agosto de 2020 e junho de 2021. Os preditores utilizados foram conforme a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Para a pesquisa foi necessário utilizar 2 estratégias de busca. A estratégia 1 com as seguintes combinações de preditores: *prevalence AND "bacterial infections" AND "intensive care units" AND Brazil*. Para a estratégia 2 a combinação foi a seguinte: *"beta-Lactamases" AND "bacterial infections" AND "intensive care units" AND "drug resistance multiple bacterial" AND Brazil*. As estratégias pretendiam responder à pergunta de pesquisa: Qual a prevalência de bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva no Brasil nos últimos 10 anos?

Os critérios de inclusão usados para a seleção dos artigos foram publicações com abordagem epidemiológica experimental, que definissem a frequência das espécies multirresistentes Gram negativas ou Gram positivas isoladas de infecção e colonização em UTI, detectando mecanismos de resistência, que abordassem os procedimentos invasivos nos pacientes e fossem publicados entre os anos de 2010 e 2020. Foram aceitas publicações em inglês, português e espanhol.

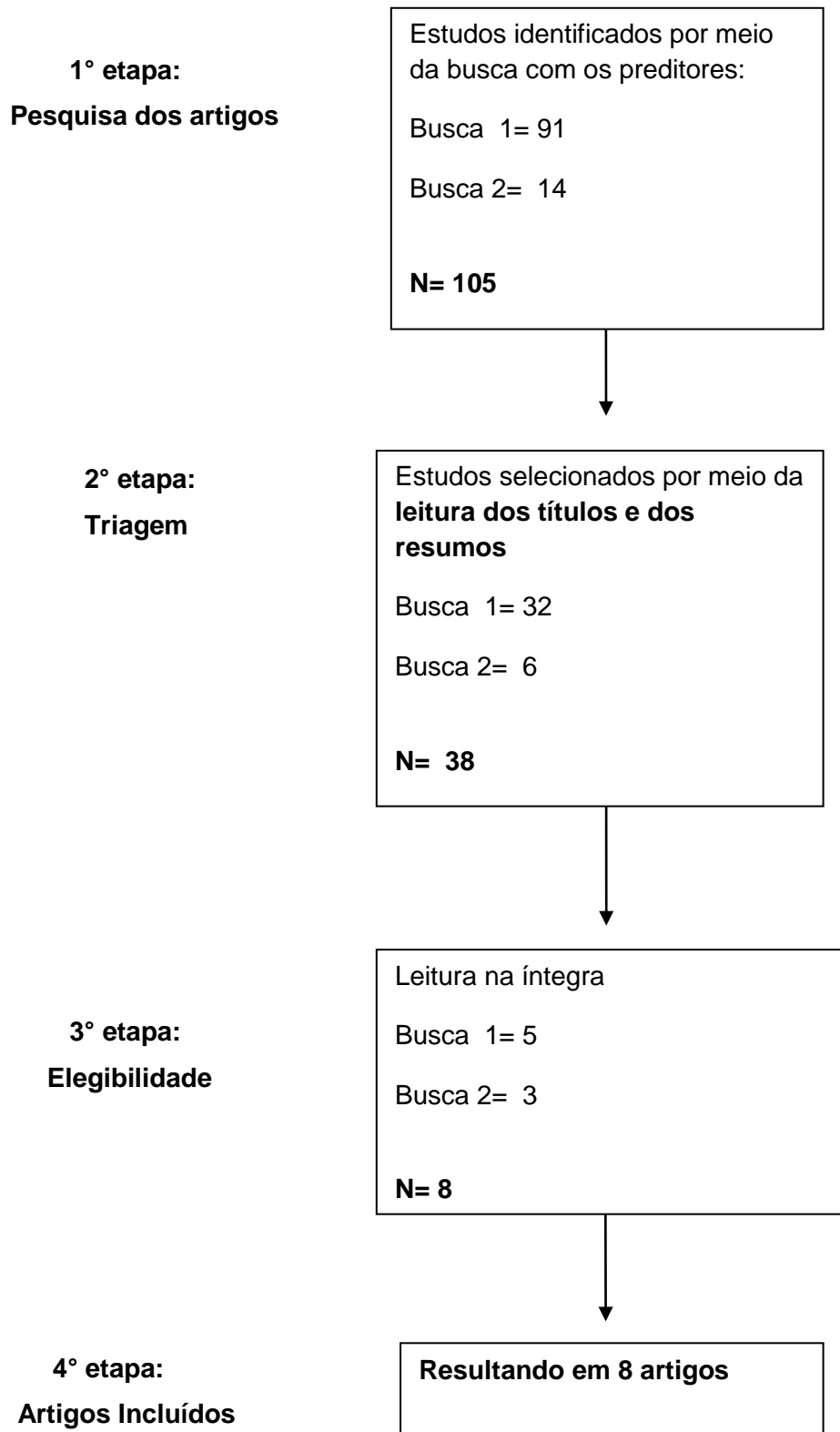
Como critérios de exclusão na etapa de triagem foram descartados artigos que relatavam apenas sobre resistência bacteriana, abordagem direcionada para fungos ou custo da terapia antimicrobiana, breves relatos de pesquisa como também artigos sem resumo e sem acesso. A etapa três refere-se a elegibilidade dos artigos foram excluídos os artigos que não caracterizavam molecularmente a multirresistência. Finalizando com a etapa quatro que indica os artigos incluídos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram selecionados oito artigos que contemplaram os critérios de inclusão para essa revisão. Todos os artigos foram retirados da base Biblioteca Virtual em Saúde.

Para facilitar o entendimento da construção da amostragem de artigos final, esquematizou-se um fluxograma sobre a coleta de dados dessa revisão.

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.



4.1 Informações gerais

O Quadro 1 mostra as informações gerais de cada artigo como: autor, ano de publicação, tipo do estudo, tamanho da amostra que foi considerado o número de pacientes submetidos à coleta de material sendo pacientes infectados ou colonizados, tipo representado por unidade de terapia intensiva (neonatal– UTIN, pediátrica– UTIP, ou adulta– UTI), o período em que o estudo foi realizado, qual o procedimento invasivo que os pacientes daquele ambiente eram mais submetidos e ocorrência de morte. Para melhor visualização da análise, foi feita a separação dos artigos que tratavam de bactérias Gram negativas e positivas.

No Quadro 2 mostra a relação de bactérias multirresistentes com os mecanismos de resistência encontrados.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados para análise.

Autor e Ano	UF	Tipo do estudo	Número de pacientes	Ambiente	Período do estudo	Procedimento invasivo	Óbito
GRAM NEGATIVO							
CASTILHO, S.R.A. et al 2017	GO	Coorte descritiva	64	UTI	6 meses	CVC = 93,7 %	38
SILVA, K. E. et al. 2018	MS	Caso controle	82	UTI	19 meses	Ventilação mecânica = 80,49%	14
NEVES, F. C. et al. 2016	MG	Estudo retrospectivo	56	UTI	12 meses	Cateter vesical e Ventilação mecânica = 82,1%	33
ROYER, S. et al. 2015	MG	Coorte prospectivo	57	UTI	14 meses	Ventilação mecânica = 77,8% e 56,67%	31
MATOS, E.C.O. et al. 2016	PA	Coorte prospectivo	54	UTI, UTIN e UTIP	26 meses	CVC + cateter vesical= 94%	14
RODRIGUES, A. C. S. et al. 2011	MS	Estudo retrospectivo	40	UTI e UTIP	17 meses	Ventilação mecânica= 42,5%	não foi informado

GRAM POSITIVO							
PEREIRA, P.M.A. <i>et al.</i> 2014	RJ	Estudo retrospectivo	40	UTIN	36 meses	cateter vesical de demora 100 %	não foi informado
SALGUEIRO, V.C. <i>et al.</i> 2019	RJ	Estudo retrospectivo	98	UTIN	7 meses	não foi informado	não foi informado

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 2. Espécie de bactéria e a caracterização molecular.

Autor e Tamanho da amostra	Espécie de bactéria: Número de isolados multirresistentes	Caracterização molecular dos determinantes de resistência: número de isolados (%)
GRAM NEGATIVO		
CASTILHO, S.R.A. <i>et al</i> 64	<i>A. baumannii</i> : 51	OXA-51: 41 (80,3) OXA-23: 29 (56,8) OXA-58: 2 (3,9)
SILVA, K. E. <i>et al.</i> 82	<i>A. baumannii</i> : 41	OXA-51: 30 (73,2) OXA-23: 30 (73,2)
NEVES. F. C. <i>et al.</i> 56	<i>A. baumannii</i> : 30	OXA-51: 30 (100) OXA-23: 22 (73,3) OXA-143: 8 (26,6)
ROYER, S. <i>et al.</i> 57	<i>A. baumannii</i> : 17 <i>P. aeruginosa</i> : 7	OXA-23: 12 (70,6) M β L: 0 (0)

MATOS, E.C.O. <i>et al.</i> 54	<i>P. aeruginosa</i> : 20	SPM-1: 4 (20)
RODRIGUES, A. C. S. <i>et al.</i> 40	<i>P. aeruginosa</i> : 26	M β L: 2 (7,7)
GRAM POSITIVO		
PEREIRA, P.M.A. <i>et al.</i> 40	<i>S. haemolyticus</i> : 28	ORSH <i>mecA</i> : 24 (85,7)
SALGUEIRO, V.C. <i>et al.</i> 98	<i>Staphylococcus</i> <i>spp</i> : 95	<i>S. epidermidis</i> = <i>mecA</i> : 56 (87,5) e SCC <i>mec V</i> (5,4) <i>S. haemolyticus</i> = <i>mecA</i> : 28 (29) e SCC <i>mec V</i> (14,3) MRSA= <i>mecA</i> : 2 (11,1) e SCC <i>mec IV</i> (100) <i>S. capitis</i> = <i>mecA</i> : 8 (10) e SCC <i>mec V</i> (100)

		<i>S. hominis</i> = <i>mecA</i> : 1 (16,7) SCC <i>mec</i> não tipificável (100)
--	--	--

Fonte: elaborado pelo autor.

4.2 Resultados

A espécie multirresistente mais isolada nas UTIs brasileiras foi *A. baumannii* seguido de *P. aeruginosa*, visto em quatro dos oito artigos selecionados. O total de pacientes infectados por bactérias multirresistentes foi de 491. O total de MDR foi 315, sendo 60,9% de pacientes acometidos por bacilos Gram negativos. Quando considerado os artigos relatando espécies de Gram negativos a frequência foi de 66,7% para *A. baumannii*, atingindo 72,4% de pacientes infectados por essa espécie. Considerando *P. aeruginosa* multirresistente 27,6% dos pacientes em UTI foram infectados.

Quanto ao mecanismo de resistência frequentemente detectado em *A. baumannii* multirresistente, a carbapenemase OXA-51 foi reportada em três dos quatro artigos selecionados, encontrada em 72,6% dos isolados de *A. baumannii*. O segundo mecanismo mais frequente em *A. baumannii* foi OXA-23, presente em 51% dos isolados. Em *P. aeruginosa* não houve relato de OXA, no entanto foi detectado como mecanismo de resistência aos carbapenêmicos enzimas do tipo M β L em 11,3% dos isolados multirresistentes dessa espécie.

Entre os seis artigos sobre Gram negativos, quatro relatavam como procedimento invasivo mais usado nos pacientes durante a internação a ventilação mecânica e nos outros três artigos o uso do cateteres. Porém, a ventilação mecânica esteve presente em menor frequência do que a utilização de cateteres, sendo 37,9 % dos pacientes internados em UTI em uso de ventilação mecânica contra 44,4 % em uso de cateter. Quanto a mortalidade a relação foi bastante diversa, cinco artigos fizeram essa análise, porém, a quantidade de pacientes incluídos variou, de modo que não foi dado seguimento para analisar essa variável.

Com relação às bactérias Gram positivas multirresistentes nas UTIs brasileiras, do total de oito artigos, apenas dois foram recuperados abordando sobre esse cenário, encontrando o gênero *Staphylococcus spp.* Cinco espécies foram reportadas, sendo que o *Staphylococcus haemolyticus* relatado nos dois artigos, obteve um total de 56 isolados, número igual ao encontrado em um único artigo para a espécie *Staphylococcus epidermidis*.

Quanto o mecanismo de resistência o gene *mecA* foi encontrado em 119 de 123 isolados de *Staphylococcus* spp. Sobre a pesquisa do tipo de SCC*mec* apenas um artigo realizou essa análise, sendo que em poucos isolados foi possível realizar essa quantificação, aqueles que não foram encontrados foram classificados como “não tipificável”, dados no Quadro 2. Quanto a mortalidade, não foi informado em nenhum dos artigos sobre Gram positivos.

Apenas um artigo reportou a análise da presença de bactérias multirresistentes nos dispositivos invasivos. Quarenta neonatos usavam cateteres na UTI e em 87% dos isolados de *S. haemolyticus* apresentaram multirresistência a vários antimicrobianos.

4.3 Discussão

As bactérias Gram negativas identificadas nos artigos são aquelas que frequentemente são estudadas pelo potencial risco de multirresistência. Entre os bacilos Gram negativos não fermentadores a espécie *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos tem grande importância clínica em todo o mundo, em 2017 causou aproximadamente 8500 infecções em pacientes internados e 700 mortes nos Estados Unidos (CDC, 2019).

ROYER e colaboradores (2015) investigaram a presença de *A. baumannii* em 27 pacientes e *P. aeruginosa* em 30 pacientes, todos em UTI. Foram recuperados 29 isolados de *A. baumannii* dos quais 58,62% (17) apresentaram resistência a imipenem.

Um estudo de caso controle 2012 a 2016 mostrou que de 343 pacientes 164 casos eram de *A. baumannii* e 98 *P. aeruginosa*, um número considerável de *Klebsiella pneumoniae* também foi identificado, com 53 isolados, além de outras bactérias como *E. coli* mas em menor proporção (DANTAS *et al.*, 2019). Entretanto, na presente revisão, não houve estudos que atendessem os critérios de inclusão referentes a *K. pneumoniae* ou *E. coli*.

Mesmo não sendo incluído no presente estudo, dados sobre a família *Enterobacteriaceae*, estudos mostram que essas bactérias também estão presentes em ambiente hospitalar com característica de multirresistência, o que requer controle e atenção por parte da equipe (PEREIRA, 2016).

Entre os quatro estudos encontrados sobre *A. baumannii*, em dois deles, com a maioria dos isolados foi possível relacionar a presença de OXA-23, a carbapenemase adquirida, com a sequência de inserção *Aba1* e a característica de multirresistência (SILVA *et al.*, 2018 ; CASTILHO *et al.*, 2017). Em concordância com um estudo em Santa Catarina, que isolou 78 espécies de *A. baumannii*, e desses 69 foi detectado o gene *bla*_{OXA-23} e a sequência de inserção *Aba1* como também foram resistentes a imipenem e meropenem. Outro resultado interessante foi que nos quatro anos iniciais da pesquisa a porcentagem de isolados que apresentavam multiresistência eram acima de 91,6% e nos dois anos posteriores chegou em 72,7% (KOBBS *et al.*, 2016).

Ao se referir a presença do gene de resistência intrínseco que codifica a enzima OXA-51, observa-se que os três estudos que pesquisaram esse gene, em dois estudos o resultado foi de 100% e no outro de 73,2% dos isolados tinham OXA-51 confirmando resultados da literatura que relatam sobre essa ocorrência (NORDMANN; POIREL, 2006; CHAGAS, 2015; NEVES *et al.*, 2016; CASTILHO *et al.*, 2017).

Na análise de *ISAba1* e OXA-51, em 30% (17/56) houve associação de *ISAba1* e OXA-51, porém, para multirresistência na maioria dos isolados 88,2% não resultou em associação com a multirresistência (15/17) (CASTILHO, *et al.* 2017). Para OXA-51, KOBBS e colaboradores encontraram a presença desse gene em todos os 78 isolados, entretanto, *ISAba1* não foi encontrado (KOBBS, *et al.* 2016).

Nos isolados que não possuíam OXA, mas foram multirresistentes espera-se que outros mecanismos de resistência estejam presentes, pois não foram encontradas outras enzimas como M β L (NEVES, *et al.* 2016) nem carbapenemases como IMP e VIM (CASTILHO *et al.*, 2017). Assim, outros mecanismos podem estar presentes, conferindo resistência através da presença de bombas de efluxo, alteração nas proteínas da membrana externa (OMPs) ou alteração na afinidade, ou expressão das PBPs (CHAGAS, 2015; NEVES, 2016).

Dois pesquisadores encontraram dois genes que são menos comuns de serem pesquisados e encontrados, *bla*_{OXA-58} e *bla*_{OXA-143}. OXA-58 costuma ser detectada nos países do Sul da Europa (CHAGAS, 2015). No Brasil essa enzima foi detectada a primeira vez entre 2011 e 2012. Em 2009 foi descoberto outro tipo de

carbapenemase da classe D, a OXA-143, sendo a sua presença restrita ao Brasil (HIGGINS *et al.*, 2009; GUSATTI *et al.*, 2012; CARVALHO, 2013; NEVES, 2016).

Outra β -lactamase encontrada a partir dos estudos incluídos na revisão, foi a M β L presente em *P. aeruginosa* multirresistente, em baixa frequência, apenas em 11,3%. Um levantamento de 2009 a 2011 foram encontradas baixas taxas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos em países como Canadá e República Dominicana, mas no Brasil, Costa Rica, Grécia entre outros, apresentaram taxas superiores a 50% (HONG *et al.*, 2015).

Nos três artigos referentes a pesquisa para M β L em *P. aeruginosa* (RODRIGUES *et al.*, 2011; ROYER *et al.*, 2015, MATOS *et al.*, 2016) no total, foram encontrados apenas quatro isolados positivos para SMP-1 e dois não foi informado o subtipo de M β L. Mesmo que a média de tempo dos estudos foi extensa, em 19 meses, a frequência foi baixa. Estes estudos se assemelham com a pesquisa de ARAUJO e colaboradores (2016) que apesar de um longo período do ensaio e uma quantidade relativamente alta de MDR, a identificação e quantificação dos genes de resistência se mostraram com um valor baixo para SPM (5/32) e VIM (2/32).

Em um estudo de caso controle em um hospital em Minas Gerais, de aproximadamente 50 meses, com 236 pacientes, foi caracterizado 40 isolados de *P. aeruginosa*, desses, 35 isolados eram multirresistentes de origem nosocomial. Em 32 amostras de origem nosocomial e comunitária, analisaram também se haveria a presença de M β L e obtiveram resultado positivo em 7 isolados, sendo 5 do tipo SMP e 2 VIM (ARAUJO *et al.*, 2016). FIGUEIREDO e colaboradores (2021) viram que 41,3 % das bactérias *P. aeruginosa* que possuem resistência aos carbapenêmicos produzem alguma M β L e podem ser relacionadas a surtos hospitalares (FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

RODRIGUES e colaboradores (2011) encontraram *P. aeruginosa* em que 92,5% dos isolados apresentaram resistência ao imipenem e 70% ao meropenem, após testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Os isolados resistentes ao imipenem também apresentaram resistência a ceftazidima (cefalosporina de terceira geração) em uma frequência de 65%.

Em relação às bactérias Gram positivas, a recuperação dos artigos mostrou uma diversidade de espécies de *Staphylococcus spp.* com característica de multirresistência. Embora com apenas dois estudos recuperados, com realização no

Rio de Janeiro em períodos diferentes, é alarmante que contou com um número considerável de resultados positivos para multirresistência e na caracterização molecular também conseguiu verificar o mecanismo de resistência de quase metade dos isolados do estudo. Esses resultados se aproximam dos resultados de outros autores que relatam a crescente prevalência de microrganismo multirresistentes em unidades de terapia intensiva neonatal (BRITO *et al.*, 2010; TERNES *et al.*, 2013).

Um estudo em UTIN de isolou 301 bactérias de 209 pacientes, em que as bactérias Gram positivas foram mais prevalentes, onde o achado de *Staphylococcus coagulase negativo* (SCoN) com 110 isolados e 81,8% resistente a oxacilina, em concordância com estudos incluídos na revisão (PEREIRA *et al.*, 2014; SALGUEIRO *et al.*, 2019), infelizmente, não foi relatado as espécies e quantidade de SCoN e nem a caracterização molecular. Outro Gram positivo encontrado em alto número foi o *S. aureus*, com 71 isolados e 25,3% com resistência a oxacilina e 1,4% resistente a vancomicina (BRITO *et al.*, 2010) número bem maior do que foi encontrado por SALGUEIRO e colaboradores (2019), de forma que o tempo do estudo pode ter influenciado esse resultado.

Na pesquisa de TERNES e colaboradores (2013) de 244 isolados de SCoN, 29,9% eram MDR. O gene *mecA* foi detectado em 86,3% dos isolados, também foi realizada a tipagem para SCC *mec*, e foi encontrado principalmente os tipos I, II, III. De modo que alguns isolados, 46,5%, foram positivos para mais de um tipo de *mec*, diferenciando do que foi encontrado nos artigos incluídos, onde os autores identificaram apenas um tipo de *mec* em alguns isolados, e muitos foram classificados como “não tipificáveis” (PEREIRA *et al.*, 2014; SALGUEIRO *et al.*, 2019).

Quase todos os artigos da presente revisão relataram algum procedimento invasivo que o paciente estava submetido durante a internação. Em quatro estudos, foi relatado como dispositivo mais frequente o uso de cateteres, e os outros quatro a ventilação mecânica, sendo que em um estudo houve o mesmo quantitativo de pacientes para esses dois procedimentos.

Em relação aos fatores de risco, além da ventilação mecânica ter sido o procedimento invasivo que mais da metade dos pacientes fora submetida, 92,68% dos pacientes já tinham história prévia de internação hospitalar, resultado encontrado na pesquisa feita por SILVA e colaboradores (2018).

PEREIRA e colaboradores (2014) encontraram a bactéria *S. haemolyticus* resistente a oxacilina em 31 de 40 pacientes incluídos na pesquisa. Todos estavam em uso de cateter de demora, local onde foi coletada a amostra, e 37 pacientes estavam com bacteremia. Entretanto, no estudo de LEÃO e colaboradores (2016) entre os anos de 2010 a 2011, não foi encontrada essa espécie. Foi avaliado 141 pacientes com bacteremia divididos em seis grupos de agentes infecciosos diferentes. *A. baumannii* foi a espécie mais presente causando bacteremia em 59 pacientes, sendo que em 92% dos isolados desses pacientes apresentavam resistência aos carbapenêmicos, e como Gram positivo foi encontrado *S. aureus* em 21 casos, com 71% resistentes a meticilina.

Em um estudo que buscava encontrar a prevalência pontual de IRAS em UTIs adulto em vários hospitais durante um dia, foi visto que de 155 infecções, 86,2% dos pacientes tinham pelo menos dois dispositivos invasivos, sendo o CVC o procedimento mais presente nos pacientes com agente etiológico da família *Enterobacteriaceae* e SCoN (BRAGA *et al.*, 2018). Mesmo com a limitação do tempo, pode ser observado o alto número de infecções e espécies que podem ser encontradas com característica de multirresistência.

Em outro estudo em UTI adulto com 343 pacientes com bactérias Gram negativa multirresistente, 94% tinham CVC seguido por outros acessos para cateteres e com uma porcentagem também alta, 88% estavam sob ventilação mecânica. Quanto a presença do agente etiológico, *A. baumannii* foi o isolado mais presente, precedido por *P. aeruginosa* e bactérias da família *Enterobacteriaceae* (DANTAS *et al.*, 2019). Estes achados concordam com a maioria dos achados da revisão, incluindo os estudos com pacientes neonatais, embora, não tenha sido encontrado nenhum MDR da família *Enterobacteriaceae*.

Entre abril e agosto de 2014, Vasconcelos e colaboradores encontraram em 32 (69,6%) isolados de *A. baumannii* com presença de OXA-23 em episódios de infecção da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter. Foi pesquisado em nove hospitais de cinco regiões brasileiras. Dois isolados de um mesmo hospital as bactérias *A. baumannii* foram resistentes também a polimixina (VASCONCELOS *et al.*, 2014) resultado alarmante de que já exista tal ocorrência.

Abaixo se tem uma comparação da presença de bactérias que foram mencionadas na presente revisão causadoras de IPCS nos anos de 2017 e 2019,

trabalho realizado ao serem analisadas notificações nacionais em seus respectivos anos através dos dados dos Boletins de Segurança do Paciente e Qualidade nos serviços de Saúde (GVIMS/ GGTES/ ANVISA) onde avaliaram indicadores de IRAS e resistência bacteriana.

Quadro 3. Bactérias notificadas nos anos 2017 e 2019.

	2017			2019		
	UTIN	UTIP	UTI	UTIN	UTIP	UTI
Gram positivo	SCoN resistente à oxacilina: 78,4%	SCoN resistente à oxacilina: 73,4%	SCoN resistente à oxacilina : 72,2%	SCoN : 43,77 %	SCoN: 41,71 %	SCoN: 41,01 % e <i>Enterococcus faecium</i> : 50%
Gram negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente à carbapenêmic os: 43,5%	<i>Acinetobacter spp.</i> Resistente aos carbapenêmic os: 48,6%.	<i>Acinetobacter spp.</i> Resistente aos carbapenêmic os : 77,7%	<i>Acinetobacter baumannii</i> 22,79 %	<i>Serratia spp.</i> 32,18% e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 23,5 %	<i>Acinetobacter baumannii</i> 51,27 % e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 25,73 %

Elaborado pelo autor com os dados do Boletim Segurança do Paciente e Qualidade nos serviços de Saúde (GVIMS/ GGTES/ ANVISA) n° 17 e 22.

Legenda: SCoN : Staphylococcus coagulase negativo

UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal

UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica

UTI: unidade de terapia intensiva adulto

Percebe-se que o perfil de agentes presentes em cada ambiente foi alterado do primeiro para o segundo ano de análise. Observa-se uma redução da prevalência das bactérias ou revela a presença de outra bactéria ao analisar o ano de 2019, isso pode ser consequência de ações da CCIH e do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS), com ações educativas para os profissionais de saúde, a realização de ações preventivas e a própria notificação. As notificações são essenciais, visto que é uma forma de rastrear e controlar a disseminação tanto local, de modo que todo o hospital saiba da situação que está enfrentando, como também gerando dados epidemiológicos importante para conhecimento nacional e mundial.

Como possível ocorrência de viés houve a busca por bactérias Gram negativas e positivas, a população e o número de indivíduos dos estudos foram distintos, não foi possível padronizar apenas para um tipo (adulto, pediátrico ou neonatal) devido à redução do número de artigos que seriam incluídos na revisão. E por último o período do estudo foi bastante diverso, entretanto, pode-se inferir ao analisar os Quadros 1 e 2, que algumas pesquisas com o período curto também apresentaram grandes quantidades de isolados.

5 CONCLUSÃO

Os antimicrobianos são essenciais para o tratamento das infecções, entretanto, o uso racional é imprescindível, uma vez que a alta exposição pode ser um fator que facilita a seleção de bactérias resistentes e multirresistentes. É fundamentado que o ambiente hospitalar apresenta um risco aumentado para aquisição de infecção, principalmente nos ambientes das UTIs, devido ao comprometimento do sistema imune, utilização de dispositivos invasivos, somado a possibilidade de contrair uma infecção relacionada à assistência a saúde pela inadequada higiene das mãos e superfícies por parte dos profissionais de saúde.

Nesta revisão podemos observar o baixo número de pesquisas brasileiras que envolvem o objetivo proposto, além de que os artigos que foram selecionados não foram recuperados através das grandes bases de dados, como o PubMed. Foi visto também que várias pesquisas não apontam o mecanismo de ação das bactérias encontradas, fator que dificultou o aumento de artigos que pudessem ser selecionados.

Em UTI adulto, *Acinetobacter baumannii* foi a bactéria multirresistente mais isolada sendo resistente aos carbapenêmicos, motivo de preocupação para as equipes de saúde, em razão de diminuir as opções terapêuticas para o tratamento das infecções. No copto geral de UTIN *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus epidermidis* foram relatados com a mesma frequência (45,5%)- é exatamente a mesma proporção de 56 de 123. Assim, mais pesquisas como também o controle rigoroso de medidas de restrição de contato dos pacientes confirmados e lavagem correta das mãos, além das notificações, entre outras

medidas são formas de evitar a disseminação desses microrganismos e contenção de surtos hospitalares, nacionais e mundiais.

Por fim, diante do cenário atual em que o número de exposição aos antimicrobianos pode ter aumentado como forma de tratamento e/ou profilaxia por causa da pandemia do coronavírus, é fundamental que profissionais da saúde disseminem recomendações e promovam ações educativas que reduzem o uso desnecessário dessa classe de medicamentos para que possam exercer seu efeito terapêutico quando precisarem realmente serem usados.

Diante do exposto, observa-se que mais pesquisas práticas em ambiente hospitalar como também revisões sistemáticas são necessárias para mensurar com maior precisão como está a prevalência nacional das bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática.** 2017.

Disponível em:
<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/caderno-1-assistencia-segura-uma-reflexao-teorica-aplicada-a-pratica>. Acesso em: 05 out. 2020.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.** 2017.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação em Vigilância Sanitária. PORTARIA N° 2.616, DE 12 DE MAIO DE 1998, 1998.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020).** 2016. Disponível em:

<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/pnpciras-2016-2020>. Acesso em: 05 out. 2020.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica n° 01/2013. **Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes.** Abril, 2013.

ARAUJO, B. F. et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant *P. aeruginosa* carrying aac (6')-Ib-cr, qnrS1 and bla SPM Genes in Brazil. **PloS one**, v. 11, n. 5, 2016.

BARROS, L. L. S. MAIA, C. S. F.; MONTEIRO, M. C.. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em unidade de terapia intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388-396, 2016

BRAGA, I. A. et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. **Journal of Hospital Infection**, v. 99, n. 3, p. 318-324, 2018.

BRITO, D. V. D. et al. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 633-637, 2010.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated Infections (HAI): types of healthcare-associated infections. **Types of Healthcare-associated Infections**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html>. Acesso em: 07 out. 2020

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant organisms (MDRO) management. **Infection Control**. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/background.html>. Acesso em: 03 nov. 2020.

CDC, Centers For Disease Control And Prevention . Acinetobacter in Healthcare Settings. **Healthcare-associated Infections (HAI)**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html>. Acesso em: 22 jun. 2021

CDC, Centers For Disease Control And Prevention. What CDC is Doing to Combat MRSA. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html>. Acesso em: 11 set. 2021

CARDOSO, A.M; REIS, C. Contaminação de superfícies inanimadas de UTI por bactérias Gram negativas multirresistentes em hospital universitário de Goiás. **RBAC**. v. 48, n. 3, p. 59-65, 2016.

CASTILHO, S. R. A. et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. **PLoS One**. v. 12, n. 5, 2017.

CHAGAS, T. P. G. Caracterização de *Acinetobacter spp.* multirresistentes produtores de carbapenemases, dos tipos OXA e NDM isolados em diferentes regiões do Brasil

2015. 133 f. Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós- Graduação em Medicina Tropical. Rio de Janeiro, 2015.

DANTAS, L. F. *et al.* Predicting acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in intensive care units. **J of Hosp Infect**, v. 103, n. 2, p. 121-127, 2019.

DROPA, M. Disseminação da resistência a antimicrobianos em cepas clínicas e ambientais de *Enterobactereaceae*: identificação e mapeamento do ambiente genético de genes codificadores de ESBL. 2012. 121 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

FIORENTIN, C. R.; FUENTEFRIA, D.P. Cultura de vigilância de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) em pacientes de unidades de terapia intensiva de um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul, Brasil. **RBAC**. v. 48, n. 3, p. 92-102. 2016.

GUSATTI, C. S. *et al.* First occurrence of blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolated from a clinical sample in Southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 43, p. 243-246, 2012.

GVIMS, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde; GGTES, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária • **Orientações gerais para a implantação da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde avaliação**. Nota técnica, n.02, 2015.

GVIMS, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde; GGTES, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária • **Boletim e Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16** . 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 14 ago. 2021

GVIMS, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde; GGTES, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária • **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços**

de Saúde nº 17: avaliação nacional dos indicadores de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) e (RM). 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 14 ago. 2021.

GVIMS, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde; GGTES, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária • **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 22:** avaliação nacional dos indicadores de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) e (RM), Ano 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 14 ago. 2021.

GVIMS, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde; GGTES, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária • **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025.** 2021.

HIGGINS, P. G. et al. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 12, p. 5035-5038, 2009.

HONG, D. J. et al. Epidemiology and Characteristics of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection & chemotherapy**. v. 47, n. 2, p. 81–97. 2015.

JACOBY, T.S. et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. **J Hosp Infect**. v. 75, n. 1, p. 7-27. maio, 2010.

JEON, J. H. et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 16, n. 5, p. 9654–9692, 2015.

KOBS, V.C. et al. The role of the genetic elements bla oxa and IS Aba 1 in the *Acinetobacter calcoaceticus*- *Acinetobacter baumannii* complex in carbapenem resistance in the hospital setting. **Rev Soc Bras Med Trop**. Jul-Aug v. 49, n. 4, p. 433-40. 2016

KHAN, H.R.; AHMAD, A.; MEHBOOB, R. Nosocomial infections and their control strategies. **Asian Pac J Trop Biomed**, Medknow [S.L.], v. 5, n. 7, p. 509-514, jul. 2015.

KOHN, L.; CORRIGAN, J.; DONALDSON ME. (Ed.). **To err is human: building a safer health system**. National Academies Press, 2000. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=Jj25GILKXSgC&oi=fnd&pg=PT25&dq=KOHN+L,+Corrigan+J,+Donaldson+ME.+Committee+on+Quality+of+Health+Care+in+America.Institute+of+Medicine.+To+err+is+human:+building+a+safer+health+system+%5BInternet%5D.+Washington,+DC:+The+National+Academies+Press+%3B+2000.+&ots=bJgdovM78l&sig=4ziLKzs7ujNxoQJxAR00Z7sUE_8#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 05 out. 2020.

LAGO, A.; FUENTEFRIA, S.R.; FUENTEFRIA, D.P. Ocorrência de enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido em isolados clínicos no sul do Brasil. **RBAC**. v. 48, n. 3, p. 26-31. 2016.

LEÃO, A. C. Q. et al. "*Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis." **BMC infectious diseases** v. 16. 386. 2016.

LUCENA, A. et al. Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: molecular epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes. **J of Hosp Infect**, v. 87, n. 4, p. 234-240, 2014.

MADIGAN, M.T., et al. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MATOS, E. C. O. et al. Clinical and microbiological features of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49; p. 305-311, 2016.

NEVES, F. C. et al. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20; p. 556-563, 2016.

OLIVEIRA, P.M.N. et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. **Ver Soc Bras Med Trop**. v. 5, sep, 2019.

PEREIRA, P.S. Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC-2, NDM-1 e OXA-370 isoladas no Brasil. 2016. 213 f. Tese (Doutorado) – Curso de Biologia Molecular e Celular. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

PEREIRA, P.M. et al. *Staphylococcus haemolyticus* disseminated among neonates with bacteremia in a neonatal intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis**. v. 78, n. 1, p. 85-92. 2014.

PEREIRA, V.C.; RIBOLI, D.F.M.; CUNHA, M.L.R.S.C. Caracterização do perfil clonal de MRSA isolado em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica de um Hospital Universitário. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**. v. 13, 2014.

RESENDE, M.M. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study. **BMC Infect Dis**. v. 5, mar, 2013.

RODRIGUES, A. C. S. et al. Metallo- β -lactamase e diversidade genética de *Pseudomonas aeruginosa* em unidades de terapia intensiva de Campo Grande, MS, Brasil. **Revista Brasileira de Doenças Infecciosas** [online]. 2011, v. 15, n. 3. p. 195-199. Acesso em 12 de junho de 2021.

ROYER, S. et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases** [online]. 2015, v. 19, n. 4. p. 350-357. Acesso em 12 de junho de 2021.

ROSA, T.J. et al. New Delhi metallo beta lactamase (NDM): uma revisão. **RBAC**. v. 49 n. 1, p. 36-40, 2017.

SALGUEIRO, V. C. et al. High rate of neonates colonized by methicillin-resistant *Staphylococcus* species in an Intensive Care Unit. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 13, n. 09, p. 810-816, 2019.

SANTIAGO, G.S. et al. Revisão: Produção de β -lactamases do Tipo AmpC em Enterobacteriaceae. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 38, n. Supl. 3, p. 17-30, 2016.

SILVA, F.S. et al. What are the risk factors and agents responsible for bacterial infections in ICUS?. **Mundo saúde** (Impr.), p. 61-76, 2018.

SILVA, K.E. et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying Oxa-23 in a Brazilian intensive care unit. **PLoS One**. v. 13, n. 12, p, 2018.

TAMMA, P.D. et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. **Clin Infect Dis**. v. 69, n. 8, p. 1446-1455. 2019.

TERNES, Y.M. et al. Epidemiologia molecular do portador de *Staphylococcus coagulase*-negativo em neonatos internados em uma unidade de terapia intensiva no Brasil. **BMC Infect Dis**. v. 13, 572. 2013.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. Microbiologia. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2017.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio. Microbiologia. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

VASCONCELOS, A.T. et al. The changing epidemiology of *Acinetobacter spp.* producing OXA carbapenemases causing bloodstream infections in Brazil: a BrasNet report. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015 Cited in Pubmed; PMID: 26364001. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. v. 83, n. 4. p. 382-385. December 2015

VILCHES, T. et al. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. **Epidemics**, Elsevier BV, [S.L.], v. 26, p. 104-115, mar. 2019.

WHO, World Health Organization. **Health care-associated infections: fact sheet**. FACT SHEET. 2014. Disponível em:

http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf.

Acesso em: 07 out. 2020.

ZANOL, F.M.; CANTARELLI, V.V. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC): um mecanismo de resistência emergente. **RBAC**. v. 48, p. 4-9. 2016.