

Perfil de colonização e a resistência microbiológica em pacientes de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) no município de Anápolis - GO

Colonization profile and microbiological resistance in Intensive Care Unit (ICU) patients in the city of Anápolis – GO

Perfil de colonización y resistencia microbiológica en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la ciudad de Anápolis – GO

Recebido: 24/11/2021 | Revisado: 28/11/2021 | Aceito: 11/12/2021 | Publicado: 19/12/2021

Ana Carolina Guterres Gabriel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5670-4363>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: carolguterresgg@gmail.com

Déborah Helena Pereira Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-449X>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: deborah.helena.2p@gmail.com

Luana Mendonça Siqueira Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-9977>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: luanasiqueira412@gmail.com

Mariana Malagoni Wind

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9837-4358>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: malagonimari@gmail.com

Verônica Reis Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1103-8146>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: veronicareisferreira99@gmail.com

Maria Sônia Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-8616>

Universidade Evangélica de Goiás, Brasil

E-mail: maria.pereira@docente.unievangelica.edu.br

Resumo

Uma das maiores preocupações mundiais da saúde na atualidade é a resistência microbiana aos antibióticos, que contribuem para o aumento da taxa de mortalidade, da permanência em instituição de saúde e favorecem o processo de colonização. Dessa forma, conceitua-se colonização como a presença de microrganismos na microbiota humana (intestino, boca, nariz e pele) que não causam doença, nem sintomas e podem desencadear os mais variados mecanismos de resistência, sejam intrínsecos ou extrínsecos. Alguns desses microrganismos são indispensáveis para o bom funcionamento do organismo humano, porém o desequilíbrio dessa microbiota pode resultar em complicações como as infecções. Teve como objetivo avaliar o perfil microbiológico de microrganismos multirresistentes na colonização de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em hospital no município de Anápolis (GO). Este estudo foi uma pesquisa documental, retrospectiva, descritiva e transversal e a coleta de dados foi realizada a partir da análise de prontuários dos pacientes colonizados, identificando quando ocorreram as colonizações por tais microrganismos, entre os anos de 2017 e 2019. Como resultados observou-se um índice de colonização de 6% da amostra estudada, sendo que 67% desta teve como incidência a *Klebsiella* sp. Foram identificados vários fatores que contribuem para o desenvolvimento de colonização e de resistência bacteriana, dentre eles prevalência de idosos (74,28%), uso de dispositivos invasivos (100%), tempo de uso de antibiótico maior que 7 dias (42,4%) e tempo de internação maior que 48h (95,17%). Concluiu-se, então, que os pacientes do presente estudo foram submetidos a condições de risco, como retratadas pela literatura estudada, para colonização e resistência bacteriana. Além disso, a bactéria de maior prevalência na UTI estudada foi a *Klebsiella* sp, em consonância com os estudos analisados.

Palavras-chave: Colonização; Bactérias multirresistentes; Antimicrobianos; Terapia intensiva.

Abstract

One of the biggest global health concerns today is the microbial resistance to antibiotics, which contribute to the increase in the mortality rate, the stay in a health institution and favor the colonization process. Thus, colonization is conceptualized as the presence of microorganisms in the human microbiota (intestine, mouth, nose and skin) that do

not cause disease or symptoms and can trigger the most varied resistance mechanisms, whether intrinsic or extrinsic. Some of these microorganisms are indispensable for the proper functioning of the human body, however the imbalance of this microbiota can result in complications such as infections. The purpose of this study was to understand the microbiological profile of multidrug-resistant microorganisms in the colonization of patients admitted to Intensive Care Units (ICU) in a private medium-sized and tertiary-level private hospital in the city of Anápolis (GO) from 2017 to 2019, identifying how and when colonizations by such microorganisms occurred. This study was a documentary, retrospective, descriptive and cross-sectional research and the data collection was carried out after appreciation and favorable opinion from the Research Ethics Committee of UniEVANGÉLICA via Plataforma Brasil. As a result, a colonization rate of 6% of the studied sample was observed, 67% of which had *Klebsiella* sp. Several factors were identified that contribute to the development of colonization and bacterial resistance, including the prevalence of the elderly (74.28%), use of invasive devices (100%), antibiotic use longer than 7 days (42.4 %) and length of stay greater than 48 hours (95.17%). It was concluded, then, that the patients in the present study were submitted to risk conditions, as portrayed in the studied literature, for colonization and bacterial resistance. In addition, the most prevalent bacteria in the ICU studied was *Klebsiella* sp, as expected according to the studies carried out.

Keywords: Colonization; Intensive care unit; Multidrug-resistant microorganism.

Resumen

Un problema de salud mundial corrientemente es la resistencia microbiana a los antibióticos, que contribuye al aumento de la tasa de mortalidad, la duración de la estancia en una institución de salud y el proceso de colonización. Así, la colonización es la presencia de microorganismos en la microbiota humana que no provocan enfermedades o síntomas que puedan desencadenar mecanismos de resistencia. Algunos de estos microorganismos son esenciales para el funcionamiento del cuerpo humano, aunque el desequilibrio de esta microbiota puede resultar en infecciones. El objetivo es evaluar el perfil microbiológico de microorganismos multirresistentes en la colonización de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital de la ciudad de Anápolis (GO). El estudio fue una investigación documental, retrospectiva, descriptiva y transversal, recolección de datos realizada a partir del análisis de historias clínicas de pacientes colonizados, identificando cuándo ocurrió la colonización por microorganismos entre los años 2017 y 2019. colonización del 6% de la muestra estudiada, de los cuales 67% tenían *Klebsiella* sp. Entre los factores identificados que contribuyen al desarrollo de colonización y resistencia bacteriana, como la prevalencia de ancianos (74,28%), el uso de dispositivos invasivos (100%), el uso de antibióticos por más de 7 días (42,4%) y la duración de la estancia superior a 48 horas (95,17%). Concluyó que pacientes del estudio fueron sometidos a condiciones de riesgo, como se describe en la literatura estudiada, de colonización y resistencia bacteriana. Además, la bacteria más prevalente en la UCI estudiada fue *Klebsiella* sp, como se predijo en los estudios.

Palabras clave: Colonización; Unidade de tratamento intensivo; Microorganismo multirresistente.

1. Introdução

O desafio da resistência microbiana ultrapassa as fronteiras dos hospitais, atingindo o uso comunitário seja em humanos, animais ou no agronegócio e deve envolver todos os profissionais de saúde, além das autoridades sanitárias e governamentais, com políticas eficientes para este controle. Isso se deve pois as bactérias multirresistentes são uma ameaça ao tratamento eficiente de infecções comuns e ferimentos leves, que futuramente poderão levar a óbito por falta de antibióticos eficazes. Além disso, dentro do contexto do presente estudo, é importante ressaltar que a hospitalização é um importante fator de risco para colonização e controle de infecção (Grinbaum et al., 2013; Who, 2014).

Colonização é a presença de microrganismos da microbiota humana que se localizam no intestino, boca, nariz e pele, e que não causam doenças, nem sintomatologia. Alguns desses organismos são imprescindíveis para o bom funcionamento do organismo. Já a infecção, ocorre quando algum dos microrganismos causa um desequilíbrio, surgindo sinais e sintomas, como mal estar geral, febre, dor e sinais flogísticos. Essa resulta, também, da interação entre o patógeno e os mecanismo de defesa do hospedeiro (Moraes et al., 2013; Dani, 2014).

É necessário que se investigue o mecanismo de desenvolvimento das infecções para evitar altas taxas de colonização ou infecção. Muitos autores apontam que erradicar o desenvolvimento das infecções é mais eficaz e menos arriscado do que tratar infecções já instaladas, situação que aumenta a morbidade e a mortalidade, o tempo de internação, os custos gerados e a resistência microbiana (Aycan et al., 2015).

Nesse contexto, ressalta-se que o uso indiscriminado de antibióticos é um importante fator de risco para o

desenvolvimento da resistência microbiana. Dessa forma, dados confiáveis sobre o consumo de antimicrobianos são essenciais para ajudar os países a se conscientizarem sobre seu uso apropriado, informarem mudanças políticas e regulatórias para otimizar a utilização, identificar áreas para melhorias e monitorizar o impacto das intervenções, bem como aquisição e fornecimento de medicamentos. Nesse sentido, a amoxicilina e o ácido clavulânico são os antimicrobianos mais utilizados em todo o mundo, recomendados como primeira ou segunda linha para tratamento de infecções comuns. Já os antibióticos de amplo espectro como as cefalosporinas de terceira geração, as quinolonas e os carbapenêmicos, são de alerta e devem ser utilizados com cautela devido ao alto potencial de causar resistência e por seus efeitos colaterais. Por fim, os antibióticos do grupo de restrição, devem ser usados apenas com indicação adequada para o tratamento de infecções específicas por bactérias multirresistentes (Grinbaum et al., 2013; WHO, 2018).

É importante ressaltar, também, as condições ambientais em que o paciente é exposto na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que favorecem a infecção. O cenário na prática é de superlotação de UTIs, das unidades de pronto-atendimento e das Salas de Emergência, tempo de permanência muito maior do que o recomendado, realização de procedimentos invasivos, uso indiscriminado de antimicrobianos e transferência entre hospitais (Oliveira et al., 2012; Grinbaum et al., 2013).

Dentro desse cenário, a OMS, disponibiliza uma lista de agentes patogênicos prioritários resistentes aos antibióticos, com objetivo de orientar e promover pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, sendo parte dos esforços para enfrentar a crescente resistência global aos antimicrobianos. A lista destaca a ameaça de bactérias gram-negativas resistentes a múltiplos antibióticos, esses microrganismos têm capacidades inatas de encontrar novas formas de resistir ao tratamento e podem transmitir material genético a outras bactérias que também se tornam resistentes. Os critérios de seleção da lista foram nível de letalidade das infecções que provocam, se o tratamento requer longas internações hospitalares, com que frequência apresentam resistência aos antibióticos existentes nas pessoas em comunidade, facilidade para se espalhar entre animais e seres humanos e de pessoa a pessoa, se as infecções podem ser prevenidas, quantas opções de tratamento permanecem, se os novos antibióticos já estão sendo pesquisados e desenvolvidos (WHO, 2017).

Dentre as principais bactérias destaca-se a *Acinetobacter baumannii*, que é resistente a carbapenêmicos e tem como alvo pacientes hospitalizados mais vulneráveis, os criticamente doentes, principalmente pela quebra de integridade de pele e comprometimento da via aérea. O principal fator de risco para a aquisição da colônia é a quantidade de pacientes colonizados na mesma enfermaria ou unidade. As principais causas dos surtos de *Acinetobacter baumannii* são atribuídas à terapia respiratória, equipamentos de ventilação e infecção cruzada pelas mãos de trabalhadores da saúde que cuidam de pacientes colonizado ou infetados. Outros fatores de risco são as cirurgias recentes, cateterismo vascular central, traqueostomia, ventilação mecânica, alimentação enteral e pacientes com doenças subjacentes graves, traumas, queimadura, recém-nascidos prematuros, procedimentos invasivos e tratados com antibiótico de amplo espectro. A mortalidade pode estar relacionada com o grau de resistência aos antibióticos, a eficácia da terapêutica empírica e a disponibilidade de opções terapêuticas (Scarcella; Scarcella; Beretta, 2017).

Outra bactéria de relevância é a *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenêmicos e que cursa com infecções graves de alta letalidade, as quais ocorrem geralmente em pacientes com maior tempo de internação e uso prévio de diversos antibióticos (Figueiredo et al., 2007).

O presente estudo é de extrema importância, visto que percebe-se um aumento da incidência e da prevalência de bactérias multirresistentes em todo o mundo. Isso é um grande problema de saúde, já que a eficácia dos antibióticos contra as bactérias foi uma grande conquista dentro da medicina moderna, possibilitando qualidade de vida e prevenção de óbitos (Kantele et al., 2017).

O objetivo do artigo é apresentar a avaliação do perfil microbiológico dos microrganismos multirresistentes na colonização de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital particular na cidade de Anápolis, Goiás.

Dentro desse cenário, o aumento do número de bactérias que resistem aos antimicrobianos pode ser uma grande ameaça à população mundial, levando a possibilidade de um era pós-antibiótico, na qual infecções comuns e ferimentos leves podem levar a óbito. Além disso, existem muitas lacunas quando se diz respeito às informações sobre bactérias de grande importância para a saúde pública (WHO, 2014).

Dessa forma, como a hospitalização é um importante fator de risco para colonização e controle de infecção, é de grande relevância para a comunidade acadêmica mundial estudar o perfil epidemiológico dos pacientes colonizados por essas bactérias, incluindo principais comorbidades e fatores associados a essa condição (WHO, 2014; Grinbaum et al., 2013).

Logo, o estudo descrito visa avaliar o perfil dos microorganismos multiresistentes na colonização de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital particular na cidade de Anápolis, Goiás.

O perfil de colonização bacteriano em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) sofre diversas influências ambientais e comportamentais. Sabe-se que são altamente dependentes do tempo elevado de internação, da realização prévia de procedimentos invasivos, do uso indiscriminado de antimicrobianos, de pacientes imunodeprimidos ou em multiuso de drogas, além daqueles com múltiplas comorbidades associadas (Neves et al., 2016; Veloso et al., 2019).

Os microrganismos colonizadores mais comuns são aqueles resistentes à múltiplos antimicrobianos (do inglês, Multidrug Resistant Organism (MDRO) (Moraes et al., 2013) e as principais espécies catalogadas nos últimos seis anos (2013 a 2019) são *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae* (Johnson et al., 2017; Veloso et al., 2019).

Em relação as áreas corporais com maior incidência de colonização, nota-se que são aquelas com presença de mucosas relativamente mais expostas ao ambiente: trato genito urinário, trato respiratório (especialmente região nasal) e trato gastrointestinal (com ênfase à região perianal) (Moraes et al., 2013; Johnson et al., 2017).

Sabe-se que 1 em cada 20 pacientes hospitalizados são atingidos por infecções por MDRO, sendo que o perfil desses pacientes varia quanto a fatores clínicos e ambientais, idade avançada, tempo de permanência hospitalar, gravidade da doença de base, alimentação enteral, transferências entre hospitais ou permanência em outro hospital por mais de 24 horas, exposição a procedimentos invasivos e uso de antibióticos, são considerados os principais fatores predisponentes para colonização ou infecção desses microrganismos (Moraes et al., 2013; Veloso et al., 2019).

Observou-se que o uso prévio de antimicrobianos apresenta um importante fator de risco no processo de colonização pelas principais espécies de bactérias. Na colonização por *Staphylococcus aureus* a admissão hospitalar anterior, bem como a internação em UTI são fatores de risco. Já quanto a colonização por *Enterobacter cloacae*, a internação prévia, pacientes com mais de 60 anos, aqueles com lesão renal aguda, necessidade de hemodiálise a longo prazo e histórico de infecção por bactérias resistentes à meticilina (do inglês, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) se mostram como situações predisponentes (Furuno et al., 2004; Tacconelli et al., 2004; Moraes et al., 2013).

No que tange as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e *Klebsiella pneumoniae* o câncer é um fator mútuo. Além disso, pacientes com mais de 90 anos e histórico de cirurgia há quatro semanas revelam um padrão de grande importância no caso da *Pseudomonas aeruginosa*. Foi analisado, também, que internação em UTI é relevante tanto para *Klebsiella pneumoniae*, quanto para *Acinetobacter*, esta última tendo o índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) elevado como um terceiro fator predisponente. Ademais, *Klebsiella pneumoniae* também apresenta o uso de dispositivos médicos invasivos como fator de importância para a avaliação APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) elevada (Lee et al., 2004; Schwaber et al., 2008; Joo et al., 2011; Kim et al., 2012).

1.1 Perfil de colonização na UTI

O perfil de colonização bacteriano em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) sofre diversas influências ambientais e

comportamentais. Sabe-se que são altamente dependentes do tempo elevado de internação, da realização prévia de procedimentos invasivos, do uso indiscriminado de antimicrobianos, de pacientes imunodeprimidos ou em multiuso de drogas, além daqueles com múltiplas comorbidades associadas (Neves et al., 2016; Veloso et al., 2019).

Os microrganismos colonizadores mais comuns são aqueles resistentes à múltiplos antimicrobianos (do inglês, Multidrug Resistent Organism (MDRO) (Moraes et al., 2013) e as principais espécies catalogadas nos últimos seis anos (2013 a 2019) são *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloace* (Johnson et al., 2017; Veloso et al., 2019).

Em relação as áreas corporais com maior incidência de colonização, nota-se que são aquelas com presença de mucosas relativamente mais expostas ao ambiente: trato genito urinário, trato respiratório (especialmente região nasal) e trato gastrointestinal (com ênfase à região perianal) (Moraes et al., 2013; Johnson et al., 2017).

Sabe-se que 1 em cada 20 pacientes hospitalizados são atingidos por infecções por MDRO, sendo que o perfil desses pacientes varia quanto a fatores clínicos e ambientais, idade avançada, tempo de permanência hospitalar, gravidade da doença de base, alimentação enteral, transferências entre hospitais ou permanência em outro hospital por mais de 24 horas, exposição a procedimentos invasivos e uso de antibióticos, são considerados os principais fatores predisponentes para colonização ou infecção desses microrganismos (Moraes et al., 2013; Veloso et al., 2019).

Observou-se que o uso prévio de antimicrobianos apresenta um importante fator de risco no processo de colonização pelas principais espécies de bactérias. Na colonização por *Staphylococcus aureus* a admissão hospitalar anterior, bem como a internação em UTI são fatores de risco. Já quanto a colonização por *Enterobacter cloace*, a internação prévia, pacientes com mais de 60 anos, aqueles com lesão renal aguda, necessidade de hemodiálise a longo prazo e histórico de infecção por bactérias resistentes à meticilina (do inglês, Methicillin Resistent Sthaphylococcus aureus (MRSA) se mostram como situações predisponentes (Furuno et al., 2004; Tacconelli et al., 2004; Moraes et al., 2013).

No que tange as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e *Klebsiella pneumoniae* o câncer é um fator mútuo. Além disso, pacientes com mais de 90 anos e histórico de cirurgia há quatro semanas revelam um padrão de grande importância no caso da *Pseudomonas aeruginosa*. Foi analisado, também, que internação em UTI é relevante tanto para *Klebsiella pneumoniae*, quanto para *Acinetobacter*, esta última tendo o índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) elevado como um terceiro fator predisponente. Ademais, *Klebsiella pneumoniae* também apresenta o uso de dispositivos médicos invasivos como fator de importância para a avaliação APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) elevada (Lee et al., 2004; Schwaber et al., 2008; Joo et al., 2011; Kim et al., 2012).

1.2 Implicações da colonização na vida do paciente

As infecções por microrganismos resistentes representam uma dificuldade no tratamento pela pouca disponibilidade de drogas eficazes e têm por impacto o prolongamento da hospitalização, reinternações, sequelas, incapacidades para trabalhar, além do aumento de custo e óbito (Silva, Silva Júnior, 2015).

A terapia oral é importante, pois melhora a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o tempo de internação, melhorando a mobilidade e eliminando o desconforto de cateteres intravenosos. Além de diminuir os riscos de eventos adversos não infecciosos e infecciosos associados, como: trombose venosa, flebite, infecções da corrente sanguínea, além de menores custos de assistência médica, reduzindo taxas de preparação e administração de medicamentos, e custos associados a colocação e manutenção de linhas centrais (Tamma et al., 2019).

Assim, a terapia com antimicrobianos de amplo espectro objetiva uma maior cobertura contra microrganismos e potencialização da terapêutica, reduzindo a mortalidade e a resistência bacteriana. As desvantagens são o maior risco de toxicidade, as interações medicamentosas e, a longo prazo, maior incidência de diarreia (Silva, Silva Júnior, 2015).

As infecções por enterobactérias resistentes a antibióticos têm tempo aumentado de permanência no centro de terapia intensiva (CTI) e aumento de comorbidades, sendo as mais comuns: doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e câncer (Johnson et al., 2017).

Quando relacionadas às bronquiectasias, as infecções crônicas são relatadas como um fator importante para a exacerbação e causa de danos ao parênquima pulmonar, diminuindo a qualidade de vida e eventualmente, aumentando a mortalidade. Entretanto, apesar de resultar um aumento do risco de resistência ao longo prazo, o uso de antibióticos é crucial para o tratamento das bronquiectasias, uma vez que a infecção crônica do pulmão é associada a tal exacerbação (Lim et al., 2019).

Em relação às infecções do trato urinário (ITU), são mais incidentes em pacientes do sexo feminino, contudo, os homens são mais afetados por condições de saúde graves e crônicas, e possuem taxa de mortalidade maior. Isso pode ser observado pois o sexo masculino frequenta menos os serviços de saúde, pratica mais automedicação e possui maior probabilidade de não seguir corretamente os tratamentos. Além disso, a presença de serviços ineficientes de controle de infecções hospitalares e a falta de higiene contribuem significativamente para as maiores taxas de resistência bacteriana (Reis et al., 2016).

A maioria dos pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) responde bem ao tratamento antimicrobiano, mas estima-se que 25% não a resolvem no tempo previsto e 10% possuem progressão com risco de vida. As consequências da resistência bacteriana são terríveis para os pacientes. Observou-se que de 49 indivíduos investigados, 61% não apresentaram resposta ao tratamento (todos apresentaram febre persistente) e destes, 47% apresentaram insuficiência respiratória, 21% choque séptico e 32% apresentaram ambos os sintomas (Aranbicia et al., 2000). Caracterizando assim uma grande preocupação e sobrecarga ao sistema de saúde, pelos diversos processos associados à patogênese, como: aspiração de orofaringe, secreções decorrentes de alteração do estado de consciência, perda de mecanismos naturais de proteção às vias aéreas e inoculação direta de microrganismos no momento da intubação (Kabak et al., 2019).

As terapias curtas têm várias vantagens, contudo podem não erradicar o microrganismo, o que aumenta as chances de recaída. Por outro lado, as terapias mais prolongadas estão relacionadas a toxicidade, eventos adversos, maiores riscos de candidemia e diarreia. Em muitos cenários de casos clínicos o uso de antimicrobianos sem uma disponibilidade de dosagem sérica pode ser um desafio pela existência de obesidade, insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica e infecções graves. Assim, a impossibilidade de avaliar se a droga está em um nível terapêutico pode acarretar falência no tratamento e uma infinidade de eventos adversos (Silva, Silva Júnior, 2015).

Ademais, a presença de idade avançada, alto tempo de permanência hospitalar, doenças graves, presença de doença de base, alimentação enteral e transferência entre hospitais e unidades, cirurgias e o uso de dispositivos invasivos são fatores importantes predisponentes que agravam o estado do paciente e contribuem para uma dificuldade posterior na cura do mesmo (Moraes et al., 2013).

1.3 Resistência à antibióticos e o perfil de colonização

Nos eventos de surtos por bactérias multirresistentes, destaca-se os bastonetes gram-negativos não fermentadores. Enquanto o ambiente onde ocorre a maioria desses surtos constitui as UTIs (Oliveira et al., 2017). Em relação aos procedimentos de desenvolvimento de resistência aos antibióticos, o fato de se tratar um paciente colonizado e, portanto, assintomático, é uma chave essencial para o mecanismo bacteriano (Silva, Silva Júnior, 2015).

Dentre as bactérias colonizadoras mais comuns encontradas nas UTIs: *S. aureus* é resistente a meticilina; *P. aeruginosa* é resistente a fluorquinolonas; *K. pneumoniae* é resistente a imipenem; *E. cloacae* à cefalosporinas de 3º geração, aminoglicosídeos e fluorquinolonas. Além dessas, a *Escherichia coli* é resistente a fluorquinolonas (Rodrigues et al., 2018).

O documento utilizado como referência no Brasil para os métodos e testes de susceptibilidade aos antimicrobianos é o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Este documento afirma que, normalmente, pacientes que desenvolvem infecções após uma colonização apresentam certas características específicas em comum: período de internação em UTI muito alto, já ter infecções de origem comunitária e a realização de procedimentos invasivos (Oliveira et al., 2010).

No que tange os profissionais da saúde, há também maior chance de colonização bacteriana e resistência antimicrobiana. Profissionais colonizados são considerados fontes importantes de reservatório para pacientes hospitalizados. Fatores como a pouca higienização das mãos tornam-se característicos para o aumento do número de infecções nesse ambiente. A bactéria com maior presença nesses trabalhadores foi a *S aureus*, presente principalmente na mucosa nasal (Oliveira et al., 2017; Francarolli, Oliveira; Marziale mhp, 2017).

Diante do exposto, levando em consideração todas as informações citadas e tendo em vista a limitada literatura existente sobre o tema, o presente estudo tem o intuito de gerar conhecimento para ser revertido em benefícios para a sociedade e para futuros pacientes colonizados, e, espera-se com isso, conhecer a situação atual dos casos descritos. Essas informações poderão contribuir para a elaboração de estratégias em saúde pública para o controle da colonização por bactérias multirresistentes que possam efetivamente auxiliar em melhorias na saúde, podendo subsidiar ações de enfrentamento desse agravo no âmbito municipal.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo documental retrospectivo, descritivo e transversal. Foi realizado em um hospital particular, na cidade de Anápolis – GO, tendo como fonte dados arquivados em planilhas excel na Comissão de Controle de Infecção relacionada a Assistência à Saúde (CCIRAS) resultados da busca ativa diária referente ao período de 2017 a 2019.

2.2 População e amostra

A população e amostra estudadas foram de aproximadamente 3.060 pacientes adultos que receberam assistência instensiva a saúde em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Foram analisados todos os resultados das culturas de vigilância (protocolo institucional) para identificar a colonização em pacientes de UTI.

2.3 Coleta de dados

Foram incluídos pacientes em UTI com coleta de swab anal e excluídos aqueles nos quais as fichas não possuíam informações sobre a coleta, aqueles que não estavam internados em UTI adulto e os que não apresentaram culturas positivas para bactérias multirresistentes.

Não foram inclusos resultados de culturas com colonização de pacientes das unidades de internação convencional e da unidade de terapia intensiva neonatal e pediátrica. As informações foram analisadas a partir do instrumento de coleta de dados (Apêndice 1). É importante ressaltar ainda, que foram excluídos os pacientes que apresentava apenas amostras de traqueia ou qualquer outro que não seja coletado da região anal.

2.4 Aspectos éticos

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa– UniEVANGÉLICA seguindo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que dispõe sobre pesquisas com seres humanos, sob parecer de número 4.646.606/2021. Em hipótese alguma não foram retirados dos registros de nomes e endereço dos indivíduos, nem de dados que permitam a

correlação entre fatos e pessoas.

2.5 Análise de dados

Os dados foram transcritos para planilha em Programa MS Excel Office XP, e foi realizado o levantamento da frequência absoluta e relativa das questões quantitativas. Posteriormente, os dados foram comparados através de gráficos lineares, que permitiram a análise deles para resposta aos objetivos propostos.

3. Resultados

Dos 3.060 pacientes admitidos na UTI estudada, foram analisados 187 pacientes colonizados, ou seja, 6% da amostra estudada. Destes, a maioria era do sexo masculino e a faixa etária com maior porcentagem foi de maiores de 60 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil sociodemográfico de pacientes em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

Sexo	n (pacientes)	%
Masculino	97	51,87
Feminino	90	48,13
Idade (anos)		
20 a 29	3	1,60
30 a 39	5	1,67
40 a 49	14	7,48
50 a 59	28	14,97
60 ou mais	137	74,28

Fonte: Autores.

Foram obtidas também as principais causas de internação na UTI, sendo divididas por suas grandes classes. A principal causa, dentre os três anos estudados, foram as patologias torácicas (Tabela 2).

Tabela 2: Causas de internação em UTI. Anápolis – Goiás, 2017- 2019.

Motivo da internação	n(pacientes)	%
Câncer ou metástase	3	1,60
Patologias torácicas	80	42,78
Patologias neurológicas	23	12,29
Patologias abdominais	37	19,78
Infecções bacterianas e virais	16	8,55
Outros	28	15
TOTAL	187	100

Fonte: Autores.

Dentre os pacientes com amostras positivas para formação de colônias, a maior incidência foi de *Klebsiella sp*, tanto na análise individual dos anos estudados, quanto na somatória geral dos pacientes nos três anos (Tabela 3). Além disso, não houve diferença significativa entre as bactérias encontradas e a variável motivo de internação.

Tabela 3: Principais bactérias colonizadoras em pacientes em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

Bactéria	n (colônias)	%
Acinetobacter sp.	33	17,09
Enterococcus sp.	5	2,62
Empedobacter	1	0,51
Klebsiella sp	119	61,65
Pseudomonas sp.	35	18,13
Total	193	100

Fonte: Autores.

Foram obtidos, ainda, dados em relação ao uso de dispositivos invasivos e por quanto tempo permaneceram acoplados ao indivíduo. Aqueles com maior incidência foram os venosos. É importante ressaltar que todos os pacientes utilizaram entre dois e sete dispositivos durante o período de internação, por exemplo, associação de cateter vesical, cateter venoso profundo de curta permanência, ventilação mecânica invasiva, cateter venoso periférico e pressão arterial invasiva (Tabela 4).

Na análise do uso de dispositivos venosos, vesicais e ventilação mecânica, foi descrita maior prevalência de colonização por *Klebsiella sp.*, como mostrado no Quadro 1. Já em relação ao uso de dispositivos arteriais e a variável outros, não houve relevância da análise.

Tabela 4: Dispositivos invasivos em pacientes em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

Dispositivos	n(quantidade)	< 7 dias	7-15 dias	16-30 dias	>30 dias
Dispositivo vesical	135	12	42	44	37
Dispositivos venosos	258	54	64	70	70
Dispositivos arteriais	36	11	16	8	1
Ventilação mecânica	124	25	36	35	28
Outros	8	1	2	1	4

Fonte: Autores.

Quadro 1: Relação dispositivos invasivos e bactéria em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

		Pseudomonas sp.	Klebsiella sp.	Acinetobacter sp.	Enterococcus sp.	Empedobacter sp.	T.
D. V.¹	sim	30	117	30	5	1	183
	não	1	3	0	0	0	4
D. A.	sim	4	19	6	0	0	29
	não	27	101	24	5	1	158
D. V.²	sim	17	81	25	3	0	126
	não	14	39	5	2	1	61
V.M.	sim	20	77	19	3	1	120
	não	11	43	11	2	0	67
O.	sim	2	6	1	0	0	9
	não	29	114	29	5	1	178

Legenda: D.V.¹ – dispositivos venosos; D.A. – dispositivos arteriais; D.V.² – dispositivos vesicais; V.M. – ventilação mecânica; O. – outros; T. – total. Fonte: Autores.

Fonte: Autores.

Também foram catalogadas as classes de antibióticos utilizadas nesta população e o tempo médio em que foram administradas em cada paciente (Tabela 5). É de suma importância ressaltar que grande parte dos pacientes utilizou até quatro classes de antibióticos, por exemplo, concomitância de Vancomicina, Meropenem, Piperacilina, Clindamicina e Ceftriaxona.

Tabela 5: Classes de ATB e tempo de uso em pacientes em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

Tempo de uso	n (pacientes)	%
Até 7 dias	106	57,60
8 a 15 dias	33	17,93
16 a 30 dias	32	17,39
Mais que 30 dias	13	7,08
Classe de antibiótico		
Penicilina	124	66,30
Glicopeptídeo	96	51,33
Carbapenêmico	91	48,66
Cefalosporinas	88	47,01
Quinolonas	34	18,17
Outros	65	34,72

Fonte: Autores.

Ademais, foram descritos os desfechos clínicos e tempo de internação, em que houve ligeira prevalência de altas hospitalares e importante taxa de internações de pelo menos 30 dias (Tabela 6). Não houve diferença significativa do desfecho com a variável sexo. Contudo, a correlação entre o desfecho e a classe de antibiótico penicilina mostrou relevância. Dos 98 pacientes que utilizaram alguma penicilina, 59 (60,2%) evoluíram para óbito e 39 (39,8%) evoluíram para alta hospitalar ($p = 0,001$). Com relação às outras classes de antibióticos, não houve diferença significativa.

Tabela 6: Desfecho clínico e tempo de internação de pacientes em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

Desfecho	n	%
Alta	97	51,9
Óbito	90	48,1
Total	187	100
Tempo de internação (dias)		
$\leq 2d$	9	4,83
$>2d$ e $\leq 30d$	130	69,51
$>30d$	48	25,66

Fonte: Autores.

Além disso, foram comparadas as variáveis antibiótico com tempo de internação, em que constatou-se que os pacientes que utilizaram qualquer classe de antibiótico, a média de tempo de internação foi maior do que aqueles que não os utilizaram, com destaque para glicopeptídeos e carbapenêmicos (Quadro 2).

Quadro 2: Relação classe de antibiótico e tempo de internação em UTI. Anápolis – Goiás, 2017 – 2019.

		N (pacientes)	Média de tempo de internação (dias)	p
Penicilinas	sim	98	25,57	0,058
	não	92	19,99	
Glicopeptídeos	sim	89	30,23	0,0001
	não	101	16,37	
Carbapenêmicos	sim	91	29,56	0,0001
	não	99	16,71	
Cefalosporinas	sim	76	26,88	0,026
	não	114	20,19	
Quinolonas	sim	28	25,00	0,549
	não	162	22,50	
Outros	sim	61	32,85	0,0001
	não	129	18,14	

Fonte: Autores.

4. Discussão

Os principais resultados encontrados neste estudo estão sob a ótica da taxa de colonização por microrganismos multirresistentes em pacientes em UTI. Em relação aos dados sociodemográficos, assim como esperado, não houve relevância na diferença entre os sexos e sobre a faixa etária de maior prevalência, aqueles maiores de 60 anos ocuparam o topo da porcentagem, o que é um fator predisponente tanto para a colonização quanto para a infecção de MDRO, como demonstrado nos estudos de Moraes et al. (2013) e de Veloso et al. (2019).

Sendo a resistência bacteriana um assunto de extrema importância, as culturas de vigilância são necessárias para o monitoramento de infecções hospitalares e para o surgimento de bactérias multirresistentes, devendo ser realizadas segundo um protocolo rígido. Sendo assim, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), recomenda a coleta em pacientes que possuam permanência por mais de 48 horas na UTI (MOTA et al, 2018). Como revelado pelo presente estudo, a maioria dos pacientes permaneceu mais que dois dias em UTI e logo, mereceu a investigação e coleta de secreções. Contudo, apesar das informações de culturas de swab utilizadas em nosso estudo tenham sido coletadas de sítios recomendados para culturas de vigilância, não havia informações nos prontuários que indicassem a finalidade para esse controle.

A principal causa de internação recaiu sobre patologias torácicas, as quais englobam principalmente alterações pulmonares e cardíacas. Em concordância a isto, Perna et al (2015), descreve que bactéria de maior incidência no ambiente de terapia intensiva é *Klebsiella pneumoniae*, sendo uma infecção pulmonar, ou seja, torácica, de grande importância e relevância no prognóstico do paciente. Em associação, adianta-se que o microrganismo de maior incidência e prevalência no local estudado foi exatamente a referida *Klebsiella sp.*

Sabe-se que a investigação de colonização é necessária como guia de tratamento e base de intervenção assertiva, como discutido por da Silva e Júnior (2015). Entretanto, como os próprios autores salientam, a análise das colônias deve ser feita com parcimônia e em concomitância com o quadro clínico do paciente, evitando o uso desnecessário de antibióticos e a seleção bacteriana.

Assim como relatado por Grinbaum et al. (2013), Araújo et al (2018) e WHO (2018), o estudo realizado comprova que o uso indiscriminado de antimicrobianos contribui para a resistência a antibióticos, uma vez que o uso de Cefalosporinas, Carbapenêmicos e Quinolonas deve ser feito com cautela, já que é fator importante de seleção e resistência bacteriana. Dentro desse contexto, na UTI analisada, constatou-se que pacientes com maior tempo de internação tendem a utilizar, além de classes mais potentes de antibióticos (cefalosporinas, carbapenêmicos e quinolonas), maior número de antibióticos (até 7 em um mesmo paciente) e a terem desfechos mais desfavoráveis.

Além disso, comparando os microrganismos resistentes mais comuns catalogados por Johnson et al (2017) e Veloso et al (2019), a realidade da UTI acompanhada não é diferente, sendo a *Klebsiella* sp e *Pseudomonas* sp as mais comuns no ambiente sob estudo. Como afirmado por Sousa et al (2020), a presença de *Klebsiella* sp em pacientes internados é grande preditor de morbimortalidade e pode ser correlacionado com resultados obtidos neste estudo, uma vez que foi descrita elevada taxa de óbito na população estudada.

Ademais, como descrito por Moraes et al (2013) e Veloso et al (2019), o tempo de permanência em unidade hospitalar é um dos principais fatores predisponentes para a colonização por microrganismos. Na amostra analisada em questão, essa realidade também pode ser observada. Os dados analisados afirmam que a maior parte dos pacientes ficou sob regime hospitalar por 30 dias ou menos, o que é um tempo elevado de internação e permite a correlação entre a colonização aumentada e o prognóstico dos indivíduos, especialmente considerando-se que a maior parte da amostra é idosa, o que é corroborado por Vieira et al (2019).

Em concordância, Safdar e Maki (2002) verifica-se que os principais fatores predisponentes para colonização e utilização de antibióticos são comuns aos resultados apresentados, sendo eles idade avançada, visto que a maior faixa dos pacientes internados tinham 60 anos ou mais; tempo de permanência hospitalar, como também observado anteriormente, em que a maioria dos pacientes ficaram entre 2 e 30 dias hospitalizados; gravidade da doença de base; e utilização de dispositivos invasivos, lembrando que todos os pacientes fizeram uso de pelo menos 2 dispositivos durante sua estada na UTI.

Com relação a utilização destes dispositivos, a presente análise está de acordo com a literatura estudada (GRINBAUM et al., 2013), que deixa evidente que o uso destes corrobora para a disseminação de microrganismos multirresistentes. Nesse cenário, destacou-se que todos os pacientes colonizados estudados utilizaram entre 2 e 7 dispositivos invasivos. Os dados obtidos revelam ainda a prevalência de colonização por *Klebsiella* sp nos dispositivos invasivos, assim como relatado por Moraes et al (2013), confirmando mais uma vez risco de morbimortalidade associado a este microrganismo.

A despeito do tempo de uso de antibióticos, pode ser descrito que uma importante parcela dos pacientes fez uso destes medicamentos entre 8 a 15 dias ou entre 16 a 30 dias, o que é considerado um elevado tempo de uso, ainda que em UTI e especialmente se comparado com o tempo de internação, cuja média encontra-se entre 30 dias. Isto é reforçado por Loureiro et al (2016), em uma análise global desta variável.

Em discussão ao desfecho destes pacientes, sabe-se que há uma ligeira prevalência de altas sobre óbitos, porém isto faz com que a porcentagem de mortes seja elevada, com quase metade da amostra evoluindo para esse fim. Infere-se que as causas de óbitos sejam por evolução para infecções, uma vez que são as principais causas de morte no Brasil neste cenário (Hespanhol et al, 2019), entretanto, os prontuários em questão não carregavam esta informação, deixando uma lacuna importante no raciocínio clínico e na investigação de melhorias para a comunidade.

Quanto as limitações deste estudo, merece destaque a utilização de dados secundários, sendo estes os prontuários de pacientes colonizados, e o preenchimento incorreto e/ou incompleto de tais documentos, o que pode resultar em inconsistências das informações analisadas. Mesmo assim, o estudo em questão se faz de extrema importância, pois os dados expostos pelo relatório poderão auxiliar no desenvolvimento de estratégias de saúde pública para o controle da colonização bacterias multirresistentes, uma vez que há grande escassez de literatura sobre o tema.

5. Considerações Finais

Portanto o presente estudo, conforme o objetivo, avalia o perfil microbiológico de microrganismos multirresistentes na colonização de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva em um hospital particular na cidade de Anápolis, Goiás, identificando a prevalência e incidência de colonização dos pacientes internados durante os anos de 2017 a 2019.

Verificou-se a existência de 187 pacientes colonizados por microrganismos multirresistentes de um total de 3.060

pacientes admitidos na UTI durante o período analisado, representando 6% da população amostral. Dentre esses, é possível perceber uma maior prevalência de *Klebsiella* sp. Dentre os outros microrganismos relatados estavam *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp. e *Enterococcus* sp. O tempo de internação entre 2 e 30 dias foi o mais prevalente, com 69,51% dos casos no total. Ademais foi possível relatar um elevado uso dos antimicrobianos da classe das penicilinas durante o período de estudo, sendo utilizado por 98 pacientes da população em análise.

Desse modo, este estudo faz-se de extrema importância sobre o tema exposto, mostrando a invisibilidade do tema, dado a escassez de dados importantes para o conhecimento do fenômeno de resistência bacteriana que impacta diretamente a mortalidade e sobrevida dos pacientes. E, somente por meio de estudos e investigações dos fatores de influência, principais microrganismos e colonização pode-se adotar medidas de segurança e estratégias em saúde para enfrentar tal agravo de saúde.

Referências

- Arabancia F. et al (2000). Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 162 (1), 154-60.
- Araújo, P.L. et al (2018). Prevalence of health assistance infection in patients hospitalized in intensive therapy unit. *Revista eletrônica trimestral de enfermária*, (52), 291-303.
- Aycan, I.O. et al (2015). Colonização bacteriana por aumento da carga de trabalho da equipe de enfermagem em unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 65 (3), 180-185.
- Dani, A. (2014). Colonization ad infection. *Central European Journal Of Urology*, 67, 86-87.
- Figueiredo, E.A.P. et al (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 19 (4), 421-427.
- Francarolli I.F.L.; Oliveira A.S. & Marziale M.H.P. (2017). Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 30 (6), 651-657.
- Furuno, J.P. et al (2004). Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci upon hospital admission. *American Journal of Infection Control*, 32 (8), 436-440.
- Grinbaum, R.S. et al (2013). Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26 (2), 185-191.
- Johnson, J. K. et al (2017). Carbapenem MICs in *Escherichia coli* and *Klebsiella* species producing extended-spectrum beta-lactamase in critical care patients from 2001 to 2009. *American Society for Microbiology*, 61 (4), 1-9.
- Joo, E.J. et al (2011). Clinical preditos of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among Gram-negative bacterial infections in non-neutropenic patients with solid tumor. *Journal of Infection*, 63 (3), 207-214.
- Kabak, E. et al (2019). The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 19 (756), 1-13.
- Kantele, A. et al (2017). Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria – a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*, 23, 1-8.
- Kim, Y.J. et al (2012). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistance mechanisms and risk factors for infection. *Epidemiology and Infection*, 140 (1), 137-145.
- Lee, C.E.; Zembower T.R. & Fotis M.A. (2000). The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Archives of Internal Medicine*, 160 (18), 2819-2822
- Lee, S.O. et al (2004). Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Case-Control Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 (1), 224-228.
- Lim J.U.; Hong S.W.& Ko J.H. (2019). Efficacy of inhaled ciprofloxacin agents for the treatment of bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 13, 1-11.
- Moraes, G.M. et al (2013). Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26 (2), 185-191.
- Mota, F.S. et al (2018). Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50 (3), 270-277.
- Neves, F.C. et al (2016). 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*, 20 (6) 556-563.

- Oliveira, A.C. et al (2012a). Colonization by resistant micro-organism and infection related to health care. *Acta Paulista de Enfermagem*. 25 (2), 183-189.
- Oliveira, A.C. et al (2017b). Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. 7 (2), 101-106.
- Oliveira, A.C. et al (2010c). Resistência bacteriana e mortalidade em um centro de terapia intensiva. *Latino Americano Enfermagem*, 18 (6), 1-10.
- Reis, A.C.C. et al (2016). Ciprofloxacina resistance pattern among bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 58 (53).
- Rodrigues, T.S. et al (2018). Resistência bacteriana à antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*, 4 (7350) 1-17.
- Safdar N. & Maki D.G. 2002. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Annals of Internal Medicine*, 136, 834-44.
- Scarcella A.C.A.; Scarcella A.S.A. & Beretta L.R.Z. (2017). Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49 (1), 18-21.
- Schwaber, M.J. et al (2008). Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52 (3), 1028-1033.
- Silva C.D.R. & Silva J.M. (2015). Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein*, 13 (3), 448 – 453.
- Sousa A.B.A. & Ramalho F.L. (2020). Prevalence of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in hospitalized patients. *Brazilian Journal of health review*, 3 (2), 1915-1932.
- Tacconelli, E. et al (2004). Preventing the Influx of Vancomycin-Resistant Enterococci into Health Care Institutions, by Use of a Simple Validated Prediction Rule. *Clinical Infectious Diseases*, 39, (7), 964-970
- Tamma, P.D. et al (2019). Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia. *JAMA Internal Medicine*, 179, (3), 316-323.
- Veloso, J.O. et al (2019). Methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* colonizing patients and intensive care unit environment: virulent a profile and genetic variability. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*, 127, 717-726.
- Vieira, A.M. et al. Characteristics os deaths oh hospitalized patients in Intensive Care Unit of a tertiary hospital (2019). *Journal of health e biological sciences*, 7 (1), 26-31.
- WHO – World Health Organization (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance.
- WHO – World Health Organization (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics
- WHO – World Health Organization (2018). WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption.