

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA**  
**APLICADAS**

**LUIZ GUSTAVO MACHADO**

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO DA  
PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS**

**UBERLÂNDIA**

**2022**

**LUIZ GUSTAVO MACHADO**

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO  
DA PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Rosineide Marques Ribas

**UBERLÂNDIA**

**2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

M149i Machado, Luiz Gustavo, 1993-  
2022 Infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil [recurso eletrônico] : estudo multicêntrico da prevalência, fatores de risco e consumo de antimicrobianos / Luiz Gustavo Machado. - 2022.

Orientadora: Rosineide Marques Ribas.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.5341>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Imunologia. I. Ribas, Rosineide Marques, 1974-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

---

CDU: 612.017

Glória Aparecida  
Bibliotecária - CRB-6/2047



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico nº 146 do PPGIPA				
Data:	Trinta de agosto de dois mil e vinte e dois	Hora de início:	8h e 30 min	Hora de encerramento:	12h e 30 min
Matrícula do Discente:	11813IPA004				
Nome do Discente:	Luiz Gustavo Machado				
Título do Trabalho:	Infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades de Terapia Intensiva de adultos no Brasil: Estudo multicêntrico da prevalência, fatores de risco e consumo de antimicrobianos				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia das doenças infecciosas e crônico-degenerativas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia Molecular de Patógenos Virulentos e Interação Bactéria-Hospedeiro.				

No dia 30 de agosto de 2022, reuniu-se, por vídeo conferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelo presidente(a): Rosineide Marques Ribas - ICBIM/UFU (orientadora do candidato), e pelos(as) titulares: Caio Augusto Martins Aires - UFERSA; Iolanda Alves Braga - HC/UFU; Daiane Silva Resende - UFU e Priscila Silva Franco - UFU.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Profa. Rosineide Marques Ribas, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato. Agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir a senhora presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passara a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

#### APROVADO

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos e lavrada a presente ata que após lida e conferida foi assinada pela Banca Examinadora.

 Documento assinado eletronicamente por **Rosineide Marques Ribas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/08/2022, às 16:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Daiane Silva Resende, Usuário Externo**, em 30/08/2022, às 19:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

 Documento assinado eletronicamente por **CAIO AUGUSTO MARTINS AIRES, Usuário Externo**, em 31/08/2022, às 21:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Priscila Silva Franco, Técnico(a) de Laboratório**, em 01/09/2022, às 08:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Iolanda Alves Braga, Usuário Externo**, em 01/09/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3834202** e o código CRC **FE5EEA2C**.

*Dedico essa tese a Deus, a  
Nossa Senhora Aparecida e a minha  
família por me presentearem com a  
energia da vida ao me darem força, fé  
e coragem para concluir minha  
jornada até aqui*

## AGRADECIMENTOS

Na realização da presente tese, contei com o apoio direto ou indireto de múltiplas pessoas e instituições às quais estou profundamente grato. Correndo o risco de injustamente não mencionar algum dos contributos quero deixar expresso os meus agradecimentos:

A orientadora desta tese, a Professora Doutora Rosineide Marques Ribas, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou, além de me conceder as palavras certas para que eu desenvolvesse este trabalho. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

Agradeço também a todos aqueles que se dispuseram a me ajudar na realização dos inquéritos. A Dr<sup>a</sup> Iolanda Alves por disponibilizar o banco de dados e fichas epidemiológicas para consulta, além de auxiliar a dar os primeiros passos na busca por hospitais. A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Resende pela parceria e ajuda em toda parte burocrática na inclusão de hospitais. Suas colaborações foram fundamentais para a realização deste trabalho. A todas as instituições coparticipantes, agradeço a atenção, paciência e a acolhida em cada uma das visitas, sem vocês a coleta desses dados teria sido impossível.

A todos os amigos e colegas do Laboratório de Microbiologia Molecular, que de uma forma direta ou indireta, contribuíram ou auxiliaram na elaboração e execução do presente estudo: Prof. Dr. Paulo Gontijo, a técnica Cristiane Brito e a meus parceiros incondicionais, Iara Rossi, Paola Amaral, Vinícius Lopes, Vitelhe Almeida, Elias Rodrigues, Sabrina Royer e tantos outros que passaram pelo laboratório. Obrigado pela paciência, atenção e força que prestaram nos momentos bons e ruins dessa trajetória.

Agradeço aos órgãos públicos dedicados ao fomento desta pesquisa científica e tecnológica: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG/PPSUS) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa de estudos.

Não poderia deixar de agradecer a minha família. Graças a eles, fui capaz de chegar até o doutorado, pois sempre me incentivaram a me dedicar ao estudo. Vocês sempre foram minha base na vida. Vocês são exemplos de que eu poderia chegar aonde quisesse e me dediquei especialmente para esse resultado todos os dias da minha vida. Esse doutorado é prova do amor e apoio incondicional de vocês.

Agradeço às minhas falecidas avós, que me ensinaram tanto e que sonharam tanto com esse momento, porém não tiveram a chance de presenciá-lo. A vocês minha eterna gratidão e amor.

Ao meu namorado, Jackson Diniz, por ter caminhado ao meu lado. Em todos os momentos em que quis desistir, seu amor me pôs de pé. Em cada momento que fui rude ou estava sob estresse, você teve paciência. Cada choro, você multiplicou em sorrisos. Não foi fácil chegar até aqui, seu apoio e presença foram essenciais para que tudo isso acontecesse. Jamais saberei como agradecer ou como colocar em palavras todo meu amor.

Agradeço aos meus amigos, em especial Mariane Freitas, Rodrigo Rodrigues e Nathália Beatriz. Aqueles que se tornaram a família que tive o prazer de escolher. Que me acompanham há muitos anos. Ter vocês comigo até os dias de hoje é uma honra, poder contar com o apoio incondicional dos meus amigos nessa tese com certeza foi um privilégio. Sinto-me extremamente grato por todas as vezes que vocês me deram forças para continuar, por todas as vezes que meu único motivo para seguir em frente eram vocês.

Enfim, quero demonstrar o meu agradecimento, a todos aqueles que, de um modo ou de outro, tornaram possível a realização do presente trabalho. A todos o meu sincero e profundo Muito Obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um problema coletivo de grande impacto na mortalidade e morbidade de pacientes, principalmente em países com poucos recursos como o Brasil. **Objetivos:** Este estudo objetivou mapear através de estudo multicêntrico a prevalência de IRAS causadas por patógenos epidemiologicamente importantes, bem como avaliar os fatores de risco e consumo de antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva (UTI) de adultos no Brasil. Adicionalmente, foi demonstrado a frequência dos genes de resistência a carbapenêmicos em *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella* spp. **Métodos:** Desde o ano de 2016, estamos realizando inquéritos de prevalência pontual multicêntrico em UTIs de adultos no Brasil. Até o momento incluímos 39 instituições com total 45 UTIs clínico-cirúrgicas e 12 UTIs coronarianas. Os hospitais foram estratificados de acordo com seu tipo e porte. Adicionalmente, foi conduzido estudo caso-controle pareado para determinar os fatores de risco associados a IRAS. Os genes *bla<sub>OXA-51</sub>*, *bla<sub>OXA-23</sub>*, *bla<sub>OXA-24</sub>*, *bla<sub>OXA-58</sub>* e *bla<sub>OXA-143</sub>* em *A. baumannii* e *bla<sub>KPC</sub>* e *bla<sub>NDM-1</sub>* em *Klebsiella* spp. foram detectados por PCR, para as amostras recuperadas dos diferentes hospitais incluídos no estudo. **Resultados:** Foram incluídos 664 pacientes internados nas UTIs de Adultos, sendo 550 pacientes em unidades clínico-cirúrgicas (UCC), dos quais 214 (38,9%) estavam infectados e 190 pacientes apresentavam pelo menos uma infecção adquirida na UTI (88,8%). As infecções mais frequentemente adquiridas nessas unidades foram pneumonia (54,1%) e infecção da corrente sanguínea (32,8%). No total, 177 amostras bacterianas foram observadas como causa de IRAS, com maior frequência de bacilos Gram-negativos (34,6%). Nas UTIs de Adultos coronarianas foram avaliados 114 pacientes e a prevalência de IRAS foi de 25,4% e aquelas adquiridas na UTI foi de 82,7%. As infecções mais frequentes nestas unidades também foram pneumonia (56,0%), seguida de infecção da corrente sanguínea (28,0%). Apenas 34,5% dos pacientes infectados tinham o tratamento baseado em critério microbiológico. A neoplasia foi fator independente no risco de infecção, porém a utilização de procedimentos invasivos e seu uso concomitante também se mostrou como um fator importante. Do total de pacientes, 444 (66,9%) receberam pelo menos um antimicrobiano, sendo que 54,4% recebiam tratamento empírico. Os resultados detectaram ainda alto consumo de antibióticos de amplo espectro, principalmente carbapenêmicos, na maioria das regiões. Quanto as polimixinas, 5,3% dos pacientes estavam em uso, particularmente na região Sul. Todas as amostras de *A. baumannii* apresentaram o gene *bla<sub>OXA-23</sub>* e 33,3% das amostras de *Klebsiella* spp. tiveram a presença dos dois genes *bla<sub>KPC</sub>* e *bla<sub>NDM-1</sub>*. **Conclusões:** Esse estudo

multicêntrico fornece dados alarmantes de IRAS e consumo de antimicrobianos no Brasil, com altas taxas daquelas com pior prognóstico como pneumonias e infecções de corrente sanguínea causadas principalmente por bacilos Gram-negativos (BGN). Tão importante quanto, foi a alta frequência de prescrição empírica de antimicrobianos em todas as regiões do país principalmente de carbapenêmicos. Sem dúvida, esse estudo evidencia a necessidade urgente de medidas de vigilância e prevenção mais eficazes para conter as IRAS e a disseminação de micro-organismos multirresistentes.

**Palavras-chave:** epidemiologia, IRAS, UTI, multicêntrico, prevalência pontual, resistência

## ABSTRACT

**Introduction:** Health care-associated infections (HCAIs) are a collective problem with a great impact on patient mortality and morbidity, especially in countries with few resources such as Brazil. **Objectives:** This study aimed to map, through a multicenter study, the prevalence of HCAIs caused by epidemiologically important pathogens, as well as to assess risk factors and antimicrobial consumption in adult intensive care units (ICU) in Brazil. Additionally, the frequency of carbapenems resistance genes in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella* spp. **Methods:** Since 2016, we have been conducting multicenter point prevalence surveys in adult ICUs in Brazil. So far, we have included 39 institutions totaling 45 clinical-surgical ICUs and 7 coronary ICUs. Hospitals were stratified according to type and size. Additionally, a paired case-control study was conducted to determine the risk factors associated with HCAIs. The *bla<sub>OXA-51</sub>*, *bla<sub>OXA-23</sub>*, *bla<sub>OXA-24</sub>*, *bla<sub>OXA-58</sub>* and *bla<sub>OXA-143</sub>* genes in *A. baumannii* and *bla<sub>KPC</sub>* and *bla<sub>NDM-1</sub>* genes in *Klebsiella* spp. were detected by PCR in the samples retrieved from the different hospitals included in the study. **Results:** A total of 664 patients admitted to Adult ICUs were included, of which 550 were patients in clinical-surgical units (CCU), of which 214 (38.9%) were infected and 190 patients had at least one ICU-acquired infection (88.8%). The most frequently acquired infections in these units were pneumonia (54.1%) and bloodstream infection (32.8%). In its totality, 177 bacterial samples were observed as the cause of HCAIs, with a higher frequency of Gram-negative bacilli (34.6%). In adult coronary ICUs, 114 patients were evaluated and the prevalence of HCAIs was 25.4% and those acquired in the ICU was 82.7%. The most frequent infections in these units were also pneumonia (56.0%), followed by bloodstream infection (28.0%). Only 34.5% of infected patients had been treated based on microbiological criteria. Neoplasm was an independent factor in the risk of infection, However, invasive procedures usage and their concomitant use also proved to be an important factor. Amid the number of patients, 444 (66.9%) received at least one antimicrobial, and 54.4% received empirical treatment. The results also detected a high consumption of broad-spectrum antibiotics, mainly carbapenems, in most regions. As for polymyxins, 5.3% of the patients were using them. All *A. baumannii* samples showed the *bla<sub>OXA-23</sub>* gene and 33.3% of the *Klebsiella* spp. had the presence of the two genes *bla<sub>KPC</sub>* and *bla<sub>NDM-1</sub>*. **Conclusions:** This multicenter study provides alarming data on HCAIs and antimicrobial consumption in Brazil, presenting high rates of those with the worst prognosis such as pneumonia and bloodstream infections caused mainly due to Gram-negative bacilli (GNB). Just as important, it was the high empirical prescription frequency of antimicrobials

in all regions of the country, especially carbapenems. Undoubtedly, this study highlights the urgent necessity for more effective surveillance and prevention measures to contain HCAs and the spread of multidrug-resistant microorganisms.

**Keywords:** epidemiology, HCAs, ICU, multicenter, point prevalence, resistance.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
°C	Graus Celsius
μg	Microgramas
μL	Microlitros
β	Beta
X <sup>2</sup>	Qui-quadrado
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CVC	Cateter venoso central
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ESBL	<i>Extended-spectrum β-lactamase</i>
et al	E colaboradores
F	<i>Foward</i>
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IC	Intervalo de confiança
ICS	Infecção de corrente sanguínea
INCC	<i>International Nosocomial Infection Control Consortium</i>
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LPS	Lipopolissacarídeo
MDR	<i>Multidrug-Resistant</i>
mL	Mililitro
MRSA	<i>Meticilin resistance Staphylococcus aureus</i>
NDM	<i>New Delhi</i> Metalo-β-lactamase
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	<i>Odds Ratio</i>
OXA	Oxacilinas
P	Probabilidade de significância
pb	Pares de bases
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
R	<i>Reverse</i>
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SNG/SE	Sonda nasogástrica/Sonda enteral
spp	Espécies
SUS	Sistema Único de Saúde
SVD	Sonda vesical de demora
TBE	Tris, Ácido bórico e EDTA
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tris e EDTA
TSA	<i>Tryptic Soy Agar</i>
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i>
UCC	Unidade Clínico-cirúrgica
UCO	Unidade Coronariana
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação mecânica

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de Venn de quatro conjuntos dos dispositivos invasivos mais frequentes e seu uso concomitante .....	37
Figura 2 - Razões do uso de antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva de adultos nas diferentes regiões do Brasil .....	43
Figura 3 - Proporção de antimicrobianos prescritos em unidades de terapia intensiva de adultos de hospitais de diferentes regiões do Brasil .....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reagentes para realização da PCR para genes de oxacilinas e carbapenemases .....	.29
Tabela 2 – Sequências dos primers utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de oxacilinas em <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	29
Tabela 3 – Sequências dos primers utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de carbapenemases em <i>Klebsiella</i> spp. ....	30
Tabela 4 – Prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas nas diferentes regiões do Brasil.....	31
Tabela 5 – Episódios de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas em diferentes regiões do Brasil.....	32
Tabela 6 – Frequência dos micro-organismos mais comuns em infecções relacionadas à assistência à saúde adquiridas em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas no Brasil .....	33
Tabela 7 – Índice de sucesso das variáveis pareadas para fatores de risco em pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde, casos e controles, em unidades de terapia intensiva no Brasil .....	35
Tabela 8 – Características e fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS utilizando estudo caso-controle de prevalência pontual em unidades de terapia intensiva no Brasil .....	36
Tabela 9 – Visão geral das taxas de prevalência de antibióticos por tipo de hospital em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil.....	39
Tabela 10 – Proporção de antimicrobianos prescritos por tipo de hospital em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil.....	40
Tabela 11 – Prevalência pontual do uso de antimicrobianos de acordo com o tipo de hospital em unidades de terapia intensiva no Brasil .....	41
Tabela 12 – Razões mais frequentes para o uso de antimicrobianos em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil .....	42
Tabela 13 – Caracterização das amostras de <i>Acinetobacter baumannii</i> quanto aos genes <i>bla<sub>OXA51</sub></i> e <i>bla<sub>OXA23</sub></i> , provenientes de unidades de terapia intensiva de adultos de três regiões do Brasil.....	44
Tabela 14 – Caracterização das amostras de <i>Klebsiella</i> spp. quanto aos genes <i>bla<sub>KPC</sub></i> e <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> , provenientes de unidades de terapia intensiva de três regiões do Brasil.....	45

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
3.1	HOSPITAIS E UNIDADES DE ESTUDO.....	25
3.2	SELEÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DAS INSTITUIÇÕES COPARTICIPANTES .	25
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS HOSPITAIS E DOS PACIENTES .....	25
3.4	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	26
3.5	SELEÇÃO DOS CASOS .....	26
3.6	SELEÇÃO DOS CONTROLES .....	27
3.7	DEFINIÇÕES.....	27
3.8	CEPAS BACTERIANAS, IDENTIFICAÇÃO E ARMAZENAMENTO.....	28
3.9	TÉCNICAS MOLECULARES .....	28
<b>3.9.1</b>	<b>Extração de DNA dos isolados .....</b>	<b>28</b>
<b>3.9.2</b>	<b>Deteção genotípica de genes para carbapenemases e oxacilinasas por Multiplex PCR para <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....</b>	<b>28</b>
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE A – CARTA DE APRESENTAÇÃO DO PROJETO.....</b>	<b>90</b>
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....</b>	<b>91</b>
	<b>APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO A – APROVAÇÃO TO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>94</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um problema coletivo de grande impacto na mortalidade e morbidade de pacientes e impõe ônus clínicos e econômicos significativos ao sistema de saúde, sendo um problema ainda mais grave nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (ALLEGRANZI et al., 2011; ALP; DAMANI, 2015; ANVISA, 2013). Entretanto, as IRAS não recebem a devida atenção em relação a seu impacto na saúde e segurança dos pacientes, visto que em países de baixa e média renda, estima-se que essas infecções atinjam mais de 50% dos pacientes hospitalizados em unidades críticas (MAKI; ZERVOS, 2021; MATHUR, 2018). Desse modo, a insuficiência das políticas voltadas para a prevenção e controle de IRAS são evidentes (FORTALEZA et al., 2017; VILAR-COMPTE; CAMACHO-ORTIZ; PONCE-DE-LEÓN, 2017)

Como mencionado, pacientes graves e dependentes de suporte intensivo, hospitalizados em unidades de alta complexidade tendem a um alto risco no desenvolvimento de infecções (VANDEWOUDE et al., 2004). Devido ao estado de maior gravidade clínica, imunossupressão, doenças de base e comorbidades, o maior uso de procedimentos invasivos, período de permanência hospitalar prolongado além da prescrição abusiva e inadequada de antimicrobianos (KAYE; POGUE, 2015; PADOVEZE et al., 2016; PITTET et al., 2008). Adicionalmente, a baixa adesão à higiene das mãos e demais medidas básicas de prevenção e controle de infecção potencializam esse problema (ALLEGRANZI; PITTET, 2009).

Além do impacto na morbimortalidade, nos custos hospitalares e na duração da internação, o avanço nas condições que influenciam à internação de indivíduos cada vez mais graves e imunocomprometidos, somada a alta resistência aos antimicrobianos, concede às IRAS, especial relevância para a saúde pública no mundo todo, tornando-se essenciais para seu controle o diagnóstico precoce e o tratamento dessas infecções com antimicrobianos apropriados (ALP; DAMANI, 2015; ASSEFA, 2022; COLLINS, 2008; ELIOPOULOS; COSGROVE; CARMELI, 2003). Fatores relativos à escassez e qualificação de profissionais de saúde e ao desconhecimento de medidas de controle de IRAS, contribuem para esse pior cenário (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014).

Nos hospitais, de modo geral, as infecções mais frequentes são as do trato urinário (GOULD et al., 2010; LO et al., 2008). Entretanto, nas UTIs, são mais comuns as pneumonias e as infecções de corrente sanguínea (ICS) (ALLEGRANZI et al., 2011). Estas infecções estão especialmente relacionadas ao uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica para as pneumonias (64,0% - 71,2%), cateter venoso central (CVC) em ICS associadas a CVC

e sonda vesical (SV) para infecções no trato urinário (ITU) associada a SV (SILVA et al., 2012b; VINCENT et al., 2009; ZARAGOZA; RAMÍREZ; LÓPEZ-PUEYO, 2014).

Atrelado a esses episódios, a utilização de critérios microbiológicos no diagnóstico de IRAS, é extremamente importante para a escolha da terapia inicial e da adequação e/ou descalonamento na terapia definitiva, resultando na melhora do paciente (ALLEGRANZI et al., 2011; KOLLEF; BURNHAM, 2017). Em alguns estudos multicêntricos realizados nos EUA e na Europa (RICHARDS et al., 2000; VINCENT et al., 1995) cerca de dois terços das infecções em pacientes críticos adultos apresentam resultados de culturas microbiológicas. Em países em desenvolvimento essa frequência é bem menor, cerca de 31,4% no Brasil por exemplo (BRAGA et al., 2018) em função da escassez de laboratórios, além da não realização de testes de susceptibilidade a antimicrobianos “*in vitro*”, dificultando terapia empírica adequada e resultando na emergência e re-emergência de micro-organismos multirresistentes nas UTIs (ALLEGRANZI et al., 2011; VILAR-COMPTE; CAMACHO-ORTIZ; PONCE- DE-LEÓN, 2017).

Reconhecendo as IRAS como um problema de saúde pública, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o monitoramento e o gerenciamento de planos de controle e vigilância das autoridades de saúde em âmbito nacional e para países de baixa e média renda, como o Brasil, a discussão e o reconhecimento dos desafios são fundamentais para a potencialização das medidas a serem adotadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Em países como o Brasil, os hospitais ainda acomodam a maior parte das intervenções clínicas de média e alta complexidades, e os estudos indicam que as taxas de IRAS podem ser até 20 vezes maiores do que em países desenvolvidos (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014; PITTET et al., 2008). Infelizmente, trabalhos de vigilância nacionais e multicêntricos estão disponíveis em poucos países de recursos limitados (ALLEGRANZI et al., 2011; ALP; DAMANI, 2015; ROSENTHAL et al., 2006).

Em um estudo internacional feito por Vincent et al (2009), foram incluídas UTIs de 75 países espalhados pelo mundo. No dia correspondente, 51% dos pacientes foram classificados como infectados e as maiores taxas encontradas foram em países da América Central/Sul (60,3%) e Leste Europeu (56,4%). Adicionalmente, foi constatado que os pacientes infectados apresentaram maior mortalidade e maior tempo de permanência na UTI. As possíveis razões para estas diferenças observadas foram explicadas pela capacidade e infraestrutura das unidades críticas, o nível de pessoal, o treinamento em práticas de controle e prevenção, as

características dos pacientes e as variações nas definições de vigilância utilizadas nesses países.

Um segundo estudo feito por Vincent et al (2020) em UTIs de 88 países, indicou que 54% dos pacientes hospitalizados tinham pelo menos uma infecção suspeita ou comprovada no dia do estudo e 24% deles tinham mais de um episódio de infecção, além disso as maiores taxas encontradas foram em regiões de países em desenvolvimento e indica que o estado socioeconômico e os gastos destinados à saúde afetam proporcionalmente as prevalências de IRAS encontradas. É sabido que o ônus socioeconômico das infecções é mais grave em países de recursos limitados (SHAHIDA et al., 2016). De acordo com os dados registrados pelo *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INCC), as taxas de infecções adquiridas em UTIs de países de baixa e média renda foram de 3 a 5 vezes maiores do que em hospitais nos Estados Unidos (EUA) e os determinantes sociais e econômicos e o tipo do hospital foram fatores que influenciaram nesses resultados (ROSENTHAL; MAKI; GRAVES, 2008).

Do ponto de vista epidemiológico, os micro-organismos mais isolados em infecções de maior morbimortalidade como as infecções de corrente sanguínea (ICS) são os cocos Gram-positivos (SANTORO et al., 2020) , embora essa regra não seja estendida em países em desenvolvimento como o Brasil, onde as condições específicas e particularmente socioeconômicas favoreçam a emergência de bacilos Gram-negativos (BGN) com participação importante dos bacilos não-fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*) e membros da família Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*) (ROSENTHAL et al., 2020a). Além das infecções por bactérias, os fungos também são importantes nas ICS, especialmente *Candida* spp. e normalmente estão associadas a um pior prognóstico (ISHIKANE et al., 2019; LEE et al., 2019). Já nas pneumonias, os principais agentes etiológicos são *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *S. aureus*. (HUNTER, 2006; PITTET et al., 2008). Estudos mais recentes relatam que entre os patógenos responsáveis por essas infecções em todo o mundo os BGNs não-fermentadores tem se destacado, principalmente aqueles com o perfil de multirresistência (DEKA et al., 2020; KANJ et al., 2022; LYNCH; CLARK; ZHANEL, 2022)

Vale ressaltar que pacientes internados em UTIs frequentemente passam por alterações em sua microbiota, com a aquisição das espécies mencionadas, já que essas espécies tem disseminação ampla nesse ambiente (BASSI et al., 2010). A colonização por esses patógenos

é um grande fator de risco para o desenvolvimento de IRAS e é agravada pela utilização de dispositivos invasivos e uso de antimicrobianos (KIENINGER; LIPSETT, 2009; RELLO et al., 2002; ROCHA et al., 2013). É de conhecimento que a utilização de ventilação mecânica (VM) e cateter venoso central (CVC) pode comprometer os mecanismos de defesa intrínsecos dos pacientes, além de serem facilitadores e carreadores de micro-organismos presentes nesses ambientes (KIENINGER; LIPSETT, 2009).

Esse cenário foi constatado por Sabino et al. (2020) na realização de um estudo na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) onde descreveram incidência de 56,1% de IRAS provocadas por BGNs e 33,7 % provocadas por cocos Gram-positivos; este último correspondendo ao causador da maioria dos episódios de sepse (55%). Além disso, o mesmo estudo divulgou um percentual de 60% de amostras de BGNs resistentes aos antimicrobianos. Nesse contexto, é nítido a importância da resistência bacteriana, principalmente por estar associada a um tempo de internação maior, maiores custos hospitalares e altos índices de morbidade e mortalidade nos pacientes críticos internados em UTIs (ALP; DAMANI, 2015; DE OLIVEIRA SANTOS et al., 2022; DUDECK et al., 2013).

A título de exemplo da importância e custos das IRAS foi realizado um estudo por Osme et al (2021) que estimaram o impacto financeiro dessas infecções em UTIs de hospitais universitários vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, através da simulação de Monte Carlo. Os autores constataram que pacientes com IRAS provocam custo direto extrade US\$ 13.892 em comparação com os não infectados e para cada 1% de aumento na prevalência de infecções, há um acréscimo US\$ 2.824.817 no custo direto considerando o número total de pacientes hospitalizados incluídos no estudo. Desse modo, esta análise fornece estimativas robustas e atualizadas mostrando que as IRAS representam um ônus financeiro significativo para o sistema de saúde brasileiro e contribuem para uma maior permanência dos pacientes internados.

Historicamente, a presença de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos é um problema grave em todo mundo (FOUNOU; FOUNOU; ESSACK, 2017; FUGA et al., 2020; ROSSI et al., 2019; ROYER et al., 2015). Nos EUA e Europa, há relatos no aumento de cepas resistentes, especificamente devido, por exemplo, a produção de  $\beta$ -Lactamases de espectro estendido (ESBL), cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase (KPC) e New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) (DE OLIVEIRA SANTOS et al., 2022; GAJDÁCS et al., 2020; GENÇ; KOLAYLI; ÖZÇELIK, 2022). As infecções causadas por micro-

organismos resistentes a múltiplas drogas são mais difíceis de tratar por proporcionarem a limitação nas opções terapêuticas disponíveis, além de provocarem aumento nos custos e estarem associadas a uma mortalidade mais alta (BRUSSELAERS; VOGELAERS; BLOT, 2011; VINCENT et al, 2009).

No Brasil, a emergência e disseminação dessas cepas são um problema de saúde pública, elevando consideravelmente a morbimortalidade e gastos no sistema de saúde (DE OLIVEIRA SANTOS et al., 2022; SULIS; SAYOOD; GANDRA, 2022; VANDRESEN et al., 2019). Esse cenário é ainda mais alarmante, uma vez que essas bactérias estão se disseminando rapidamente entre humanos, animais e nos diferentes ecossistemas (MADEC et al., 2017; VON WINTERSDORFF et al., 2016). Essa realidade vem sendo vivida não somente em nosso país, mas também em outras regiões do globo, como evidenciado em publicações nacionais e internacionais, onde mostram que diversas cepas, principalmente BGNs, codificam novos e abrangentes mecanismos de resistência que estão sendo associadas não somente em infecções graves, mas também ambientes não hospitalares (BRAGA et al., 2018; ROSSI GONÇALVES et al., 2016; SELLERA et al., 2016).

Micro-organismos multirresistentes aos antimicrobianos (*S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* resistentes à carbapenêmicos), sem dúvida nenhuma, representam um alerta de risco no desenvolvimento de infecções em pacientes críticos (ALLEN et al., 2010; DHILLON; CLARK, 2009; TRILLA, 1994). Nos últimos anos, observa-se um aumento importante na incidência de IRAS causadas por esses patógenos, com destaque para *A. baumannii* e *K. pneumoniae* entre os gram-negativos e MRSA e *Enterococcus* sp. entre os gram-positivos, como consequência da habilidade dessas espécies desenvolverem mecanismos contra todas as opções terapêuticas disponíveis, seja pela seleção de cepas com mutações em genes cromossômicos e/ou plasmidiais ou por transferência horizontal de genes (GOOTZ, 2010; HOU et al., 2015; TANWAR et al., 2014).

A presença de enzimas carbapenemases e outras enzimas que hidrolisam imipenem, meropenem, cefosporinas e outras penicilinas, como meio de resistência em BGNs são bastante comuns (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008; QUEENAN; BUSH, 2007). Esse mecanismo pode ser facilmente disseminado por meio dos elementos genéticos móveis (plasmídeos) (GOOTZ, 2010), e uma das principais carbapenemases é a KPC, que se encontra disseminada mundialmente (RUIZ-GARBAJOSA et al., 2013) e pode ser encontrada em diversos clones disseminados pelo Brasil (ANDRADE et al., 2011; CHEN et al., 2014;

NICOLETTI et al., 2012). No Brasil, cepas produtoras de KPC tem mostrado rápida expansão e persistência em ambientes hospitalares (ARAÚJO et al., 2018). Exemplificando esse cenário, um estudo conduzido por Rodrigues et al (2022) para determinar a epidemiologia molecular de cepas que codificam KPC em três hospitais públicos no país, mostra que 88,9% dos isolados expressavam o gene.

A KPC é uma das carbapenemases mais importantes (NAAS; DORTET; IORGA, 2016). Atualmente, mais de 20 variantes de KPC já foram relatadas mundialmente (NAAS; DORTET; IORGA, 2016; PALZKILL, 2018), sendo reportada de forma endêmica nos EUA, Grécia, Polônia, Itália, China, Taiwan, Israel, Colômbia, Argentina e no Brasil, e de maneira esporádica em países Europeus, da Ásia e da Oceania (PITOUT et al., 2019). Além disso, muitas publicações têm documentado a rápida disseminação e endemicidade de *K. pneumoniae* produtora de KPC em todas as regiões do Brasil, muitas vezes associadas com surtos de IRAS (GALES et al., 2012; RODRIGUES et al., 2021; SELLERA et al., 2021; TOLENTINO et al., 2019).

Assim, a prevalência de *K. pneumoniae* tem sido fortemente documentada, como por exemplo, no estudo feito na América Latina durante os anos de 2008 a 2010, *K. pneumoniae* esteve entre os principais agentes Gram-negativos em ICS (12,3%) precedido apenas por *E. coli*. Em se tratando de pneumonia, *K. pneumoniae* foi o quarto agente etiológico mais detectado (10,2%) (GALES et al., 2012). No Brasil, esse estudo também reportou altas taxas de resistência entre *Klebsiella* spp., principalmente susceptibilidade reduzida ao azetronam (46,4%), cefuroxima (52,3%), ceftriaxona (52,5%), ceftazidima (40%), cefepime (36,3%), ciprofloxacina (41,3%) e tobramicina (40,8%) (GALES et al., 2012).

Outro micro-organismo problema no nosso país é o *A. baumannii*. Na América Latina, por exemplo, a presença dessa espécie com o fenótipo de resistência aos carbapenêmicos estão entre os maiores do mundo, sendo o Brasil (56%) e a Argentina (60%) os mais afetados (ROSENTHAL et al., 2014). Em um recente estudo, Kanafani et al. (2018) relataram que os sítios de infecção por *A. baumannii* mais comuns são o trato respiratório (53,1%), seguido por feridas operatórias (18,8%), sangue (15,6%) e urina (10,2%). Neste mesmo estudo, os autores relataram índice de mortalidade de 22% em pacientes internados em UTI, associado com idade avançada, trauma, câncer e uso de 16 procedimentos invasivos. Entretanto, no que se refere a infecções graves, como pneumonia e bacteremia, o índice de mortalidade geralmente é mais elevado, variando de 40% a 60% (HUANG et al., 2019; RUSSO et al., 2019). Já no Brasil, as infecções por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos são altamente

prevalentes, como evidenciado pelo estudo de Rossi e colaboradores (2017), o qual apontou aumento de 30% a 70% dessas infecções no período entre 2010 e 2014.

Outras enzimas importantes passaram a ser identificadas nesses microrganismos, como as carbapenemases do tipo oxacilinases (OXA) que incluem enzimas com capacidades hidrolíticas menores contra os carbapenêmicos, contudo não menos importantes (RIVERA-IZQUIERDO et al., 2021). Desse seu isolamento, esta enzima é observada mundialmente (RIVERA-IZQUIERDO et al., 2021; SEKAR, 2013). No Brasil, OXA-23 é a principal oxacilinase responsável pela resistência aos carbapenêmicos em amostras hospitalares de *A. baumannii* (CARVALHO et al., 2009; DALLA-COSTA et al., 2003; MARTINS et al., 2009; MOSTACHIO et al., 2009; ROYER et al., 2015).

Outro fator a ser destacado é que a produção de  $\beta$ -lactamases são um dos meios mais frequentemente utilizados por *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, conferindo-a resistência aos carbapenêmicos (QUEENAN; BUSH, 2007). Os mecanismos de resistência nessas espécies são muito diversificados, e incluem: inativação/alteração da droga, alteração do sítio ativo, hiper expressão de bombas de efluxo, sistema de modificação de lipopolissacarídeo (LPS) e perda de porinas (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017). Esses mecanismos estão associados com elementos genéticos móveis ou não, tais como integrons, transposons e plasmídeos, que podem facilitar a captura, acumulação e disseminação de genes de resistência (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017).

As metalo- $\beta$ -lactamases (MBL) também são frequentemente associadas com a resistência aos antibióticos nas duas espécies (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020; WU et al., 2019). Desde seu aparecimento, 24 variantes desta enzima já foram identificadas e a produção de NDM tem sido relatada em várias espécies, incluindo *Acinetobacter* spp. e *Klebsiella* spp. (WU et al., 2019). No Brasil, o sucesso e a disseminação desses clones de alto risco tem sido detectados, desse modo o país está sob ameaça iminente na alta prevalência de NDM (ANDRADE; WOODFORD; DARINI, 2014).

Em síntese, a carga de IRAS causadas por bactérias multirresistentes é muito maior em UTIS, devido as suas peculiaridades como: presença de pacientes gravemente enfermos, em uso intenso de procedimentos invasivos, mais oportunidades para disseminação de microrganismos devido ao contato profissional-paciente mais intenso, baixa adesão a higienização das mãos (característica observada nos hospitais brasileiros), pouca disponibilidade de equipamentos e materiais e sem menor importância uso intenso de antimicrobianos (ALP;

DAMANI, 2015; ROSENTHAL et al., 2014). A alta taxa de IRAS e a ausência ou a baixa qualidade de laboratórios de diagnóstico nos países em desenvolvimento incentivam o uso excessivo de antimicrobianos tanto para o tratamento de infecções. Essa prática tem efeitos prejudiciais, pois esse uso indiscriminado gera maior incidência de micro-organismos resistentes (ALDEYAB et al., 2012).

A literatura mostra que a microbiota hospitalar tem sido modulada ao longo dos anos, especialmente pelo uso expressivo dos antibióticos (DORON; DAVIDSON, 2011; RUIZ et al., 2018). No Brasil, esse problema fica ainda mais evidente, em que a prescrição de determinados antimicrobianos em UTIs é muito maior do que em países da Europa e América do Norte (MEYER et al., 2013; MOREIRA et al., 2013; PORTO et al., 2020; ROSENTHAL et al., 2020b). Estudos importantes têm sido realizados na região sudeste do Brasil, evidenciando o alto consumo de antimicrobianos nos hospitais (BRAGA et al., 2019a; MOREIRA et al., 2013; ROSSI et al., 2016)

Dados de Braga (2019) demonstraram que 62,0% dos pacientes hospitalizados em 35 UTIs no estado de Minas Gerais estavam em uso de antimicrobianos (62,0%) e o uso empírico foi extremamente elevado (60,3%). Em particular, essa pesquisa ainda revelou o uso regular de carbapenêmicos, e um alto consumo de antimicrobianos de amplo espectro, principalmente de cefalosporinas em hospitais não universitários (64,4%) e de polimixinas em hospitais universitários (65,0%). Da mesma maneira, o estudo de Dantas et al. (2017), realizado de um hospital universitário de grande porte, entre maio de 2009 a dezembro de 2012, reportou alto consumo de antimicrobianos, particularmente ceftriaxona, cefepima e meropenem.

Quando comparamos esses resultados com estudos em países desenvolvidos, como a Itália, percebemos a discrepância entre o consumo em países de baixa e média renda e os países desenvolvidos (VICENTINI et al., 2020). Desse modo, o alto consumo de antimicrobianos tem sido relacionado à maior incidência de bactérias multirresistentes em regiões mais limitadas, podendo exercer papel fundamental na pressão seletiva exercida por esses medicamentos (MENG; LI; YAO, 2022; MIGLIARA et al., 2021).

Em síntese, é extremamente relevante o estudo da epidemiologia de IRAS em nosso país, principalmente, aquelas causadas por bactérias multirresistentes, visto as dificuldades na execução de projetos nacionais e a escassez de informações na literatura. A primeira avaliação de amplitude nacional que se tem conhecimento no Brasil, é um estudo feito por Prade et al

(1995), que identificou prevalência de 15,0% de taxas de IRAS em 99 hospitais terciários. Outros trabalhos multicêntricos que merecem destaque quanto ao controle e prevenção de IRAS são: Starling; Couto; Pinheiro (1997), Rosenthal et al. (2010), Padoveze et al. (2010), Fortaleza et al. (2017) e Braga et al. (2018).

Entre os anos de 2011 e 2013 foi executado por Fortaleza e colaboradores (2017) o projeto IRAS-Brasil, com o objetivo de identificar a carga de infecções e os recursos para o controle de IRAS em hospitais de diferentes complexidades em 10 estados do Brasil. Foram incluídos no estudo 152 hospitais e a prevalência geral de IRAS foi de 10,8%, sendo a região Norte do país a que apresentou maior predomínio (12,2%), seguido pela região seguido pela região Centro-Oeste (11,3%), região Sudeste (10,2), Nordeste (9,3%) e Sul (8,3%). Em relação ao tipo de infecção, a pneumonia foi a mais frequente (3,6%), seguida por infecções de corrente sanguínea (2,9%), infecções do sítio cirúrgico (1,5%) e infecções do trato urinário (1,4%), sendo que a maior frequência das síndromes infecciosas foi encontrada em recém-nascidos, lactantes e idosos.

Já o estudo multicêntrico realizado em 28 UTIs localizadas no estado de Minas Gerais no Brasil, mostrou prevalência superior de IRAS (51,2%) comparada com EUA (6,1%) e Europa (48,4%), mas semelhantes a outros estudos brasileiros (ALBERTI et al., 2002; BRAGA et al., 2018; LISBOA et al., 2007a; RICHARDS et al., 2000; SILVA et al., 2012a; VINCENT, 2009). Esta investigação também revelou que pneumonia foi tipo de infecção mais frequente, seguido por infecções da corrente sanguínea e infecções do trato urinário, que juntas representaram 90,8% de todas as infecções nosocomiais (BRAGA et al., 2018).

Padoveze e Fortaleza (2014) discutiram sobre os desafios para a saúde pública no Brasil em relação as IRAS e reconhecem que somente um efetivo sistema de vigilância epidemiológica em âmbito nacional poderá definir a real magnitude do problema no Brasil. Os autores descrevem que apenas em 2001, a ANVISA iniciou o diagnóstico de controle de infecções no país e os achados apontaram questões muito importantes de vulnerabilidade estrutural no controle de IRAS. Foi constatado que 1/3 dos hospitais não possuíam suporte de laboratório de microbiologia e requisitos essenciais, como a presença da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), não eram atendidos. Mesmo que as ações governamentais para o controle de IRAS tenham se iniciado na década de 1980 e a ANVISA aja ativamente na regulação dos sistemas de vigilância desde sua fundação, vê-se que ainda é um sistema precário e difícil adesão e o diálogo entre os segmentos governamentais, instituições, trabalhadores e sistemas de saúde, é crucial para a superação dos desafios.

Dada a devida importância, este estudo propõe ajudar a preencher as lacunas do conhecimento da epidemiologia das IRAS no Brasil e considera este um passo fundamental para a sistematização das ações desenvolvidas na vigilância, notificação do agravo a saúde e na melhoria da qualidade nos hospitais brasileiros. Além disso, os resultados da pesquisa podem embasar políticas para a prevenção e controle de infecções em diversas instituições.

## 2 OBJETIVOS

Dada a importância da realização de estudos epidemiológicos e multicêntricos que possam mensurar a atual situação e magnitude das IRAS no Brasil além da disseminação de genes de resistência em cepas de *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, são propostos os seguintes objetivos:

- Determinar a prevalência pontual de IRAS em UTIs de adultos clínico-cirúrgicas e coronarianas em instituições de características diversas nas 5 regiões do Brasil.
- Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS através de estudo caso-controle pareado nos pacientes internados no dia correspondente.
- Caracterizar o perfil de uso de antimicrobianos entre hospitais de diferentes tipos e portes.
- Reportar as tendências no uso de procedimentos invasivos entre os pacientes incluídos no estudo
- Determinar a presença dos principais genes de resistência a carbapenêmicos na detecção de *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> e *bla*<sub>OXA-143</sub> em *A. baumannii*, bem como *bla*<sub>KPC</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub> em *Klebsiella* spp.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 HOSPITAIS E UNIDADES DE ESTUDO

Tratou-se de um estudo transversal e multicêntrico, delineado para a inclusão de UTIs de adultos clínico-cirúrgicas (UCCs) e coronarianas (UCO), representativas de hospitais públicos, universitários e privados, localizados nas 5 regiões geopolíticas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul)

#### 3.2 SELEÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DAS INSTITUIÇÕES COPARTICIPANTES

No total, o estudo incluiu 39 hospitais do país e a meta amostral incluiu representatividade regional, com o levantamento das cidades incluídas nas regiões de planejamento brasileiras que possuíam hospitais com UTIs de Adultos. Desse total, 28 hospitais incluídos foram do estado de Minas Gerais e a coleta desses dados foi realizada pela Doutora Iolanda Alves Braga e sua equipe, durante a execução do seu doutorado. As demais 11 instituições estavam distribuídas em outras regiões do país, sendo: 3 na região Norte, 5 no Nordeste, 2 no Centro-Oeste e 1 na região Sul

Inicialmente, foi efetuado um levantamento dos hospitais que possuíam UTI de adultos nas principais cidades do país. Sucedeu-se a seleção de algumas instituições randomicamente e, posteriormente, o contato via telefone e/ou e-mail com a equipe de Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) ou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada um dos hospitais para apresentação do projeto. Foram encaminhados carta de apresentação do trabalho a ser desenvolvido (APÊNDICE A), cópia do projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B) para a avaliação dos gestores e equipes envolvidas.

Este estudo foi aprovado pelo CEP da Universidade Federal de Uberlândia sob o número CAAE: 88387817.0.0000.5152 em 02/02/2019 (ANEXO A). Em todas as etapas da realização, foram seguidas fielmente a confidencialidade e não maleficência dos hospitais coparticipantes, como proposto no projeto.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS HOSPITAIS E DOS PACIENTES

Foram incluídos no estudo os hospitais que possuíam UTIs de Adultos e que os gestores assinaram anuência e o TCLE para autorização da pesquisa. Todos os pacientes que estavam internados nas UTIs de Adultos no dia do estudo e maiores de 18 anos foram incluídos. Por outro lado, foram excluídos os hospitais que não possuíam UTIs de Adultos ou que os gestores não forneceram a documentação exigida.

### 3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado inquérito de prevalência de IRAS em duas etapas: a primeira de fevereiro a dezembro de 2016 e a segunda de fevereiro a dezembro de 2019. Foram avaliados os diferentes sítios anatômicos, bem como a etiologia, d. Os dados coletados dos pacientes internados (APÊNDICE C) incluíram: características demográficas, tempo de internação, doença de base e comorbidades, cirurgia, trauma, uso de dispositivos invasivos, antimicrobianos, os resultados de cultura dos últimos 15 dias de internação e o diagnóstico de IRAS realizado pelo médico assistente e/ou pela equipe do SCIH. A coleta dos dados foi realizada a partir dos prontuários dos pacientes e informações fornecidas pela equipe de controle. As informações coletadas foram incluídas em um banco de dados disponibilizado para se obter a prevalência total das IRAS nos diferentes hospitais, estratificada por quantidade de leitos, por etiologia e por síndrome infecciosa, seguindo os padrões de uso de antimicrobianos.

Os hospitais que mantinham ou colaboravam com universidades para a formação dos profissionais de saúde foram classificados como hospitais universitários (HU), os demais foram agrupados como hospitais não-universitários (HNU). Além disso, foram categorizados quanto ao número de leitos: <200 leitos (pequeno porte), 200-400 leitos (médio porte) e >400 leitos (grande porte). Desse modo, obtivemos durante a coleta quais eram os antimicrobianos utilizados, qual era sua finalidade (empírica, tratamento de infecção ou profilática), os resultados de cultura microbiológica e não obstante, caso o objetivo terapêutico fosse profilático, dados adicionais registrados nas últimas 24 horas foram considerados.

Comparou-se estatisticamente a prevalência do uso de antimicrobianos e para isto, os hospitais selecionados foram estratificados quanto ao seu tipo e porte, a saber: HNU <200 leitos (Estrato 1); HNU 200-400 leitos (Estrato 2); HNU >400 leitos (Estrato 3); HU <200 leitos (Estrato 4); HU 200-400 leitos (Estrato 5) e HU >400 leitos (Estrato 6).

### 3.5 SELEÇÃO DOS CASOS

Foi conduzido um estudo caso-controle pareado baseado na prevalência pontual de um dia para determinar os fatores de risco entre os grupos. Para o pareamento foram selecionados apenas as UTIs onde a coleta de dados foi realizada pelo executor principal deste trabalho, totalizando-se 17 unidades. Os pacientes casos foram aqueles que tiveram IRAS diagnosticadas e adquiridas na UTI até o dia correspondente, constatadas pelos profissionais de saúde responsáveis. Pelo menos 1 caso foi selecionado em cada uma das UTIs incluídas na pesquisa de prevalência e o pareamento foi realizado na proporção de 1:1 nos pacientes que

atenderam aos critérios estabelecidos. O pareamento foi realizado considerando os pacientes de cada UTI avaliada.

### 3.6 SELEÇÃO DOS CONTROLES

Os controles foram os pacientes sem IRAS que correspondiam as especificações determinadas: precisariam estar internados na mesma unidade do paciente caso e não terem adquirido infecção até o dia correspondente, mesmo com a probabilidade futura de desenvolvê-la durante o período total de internação. Os controles foram pareados de acordo com o sexo, a idade, o motivo da internação (clínico, trauma ou cirúrgico) e o tempo total de internação antes do diagnóstico de IRAS (tempo de risco). Para eliminar o viés quanto ao tempo de risco, o tempo total de internação dos controles até o dia correspondente deveria ser maior ou igual ao intervalo entre a data de admissão e a data de infecção dos casos (LÜ et al., 2018). Além disso, os controles precisariam ter a mesma faixa etária dos pacientes casos e a diferença entre eles poderia ser de  $\pm 10$  anos.

### 3.7 DEFINIÇÕES

- **Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde:** infecções cuja aquisição está relacionada a um procedimento assistencial ou ao internamento. Em termos cronológicos, quando não há evidência clínica ou laboratorial de infecção na admissão do paciente, considera-se IRAS aquelas cujos sintomas ocorrem em 48 horas após a admissão (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008).
- **Infecção comunitária:** infecções notificadas no momento da admissão do paciente na unidade, desde que não esteja relacionada com internação anterior no mesmo hospital (ANVISA, 2013).
- **Tratamento empírico inicial:** uso de antimicrobianos antes que o teste de susceptibilidade *in vitro* seja conhecido, iniciado dentro de 24h após a coleta da cultura (DAIKOS et al., 2014).
- ***A. baumannii* e *K. pneumoniae* multirresistentes (MDR):** resistência a pelo menos um agente antimicrobiano dentro de 3 ou mais categorias: Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina e netilmicina), Carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem), Fluorquinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino), Penicilinas antipseudomonas/Inibidores de  $\beta$ -lactamases (piperacilina-tazobactam, ticarcilina-ácido clavulânico), Cefalosporinas de espectro ampliado (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidima e cefepime), Inibidores da via do Folato (sulfametoxazol-trimetoprima), Penicilinas/Inibidores de  $\beta$ -lactamases (ampicilina-sulbactam),

Polimixinas (colistina e polimixina B), Tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) (MAGIORAKOS et al., 2012).

### 3.8 CEPAS BACTERIANAS, IDENTIFICAÇÃO E ARMAZENAMENTO

A identificação das cepas de *A. baumannii* e *Klebsiella* spp. e a susceptibilidade antimicrobiana foram fornecidas pelos hospitais ou laboratórios terceirizados, quando realizados. As cepas avaliadas são providas de diferentes materiais clínicos recuperados de 4 hospitais localizados em diferentes regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) entre os anos de 2019 e 2022.

As amostras de *A. baumannii* e *Klebsiella* spp. isoladas foram encaminhadas para o Laboratório de Microbiologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), e cultivadas em *Tryptic Soy Agar* (TSA) pela técnica de esgotamento para obtenção de cultura pura e, posteriormente, armazenadas em tubos criogênicos contendo caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) acrescido de 15% de glicerol, seguindo-se incubação a 37°C por 24 horas. A suspensão resultante foi estocada a temperatura de -80°C (PROCOP et al., 2018).

### 3.9 TÉCNICAS MOLECULARES

#### 3.9.1 Extração de DNA dos isolados

A extração por lise térmica foi realizada segundo Jin e colaboradores (2009). As amostras foram cultivadas em ágar MacConkey por 18-24 horas, colônias puras foram ressuspensas em 1mL de tampão TE [1x] e centrifugadas a 12000xg por 2 minutos. O sobrenadante foi descartado e o pellet ressuspensado em 1mL de tampão TE. Essa última etapa foi repetida. Os tubos foram aquecidos (100°C) por 10 minutos em termo bloco, centrifugados a 12000xg por 2 minutos e o sobrenadante com DNA recuperado. O DNA extraído foi quantificado por espectrofotometria (Nanodrop®) e armazenado a -20°C no freezer até o momento da utilização.

#### 3.9.2 Detecção genotípica de genes para carbapenemases e oxacilinas por Multiplex PCR para *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*

O método de multiplex PCR (Polymerase Chain Reaction) descrito por Woodford et al. (2006) e Higgins, Lehmann e Seifert (2010) foi utilizado para avaliar a presença dos genes que codificam oxacilinas (*bla<sub>OXA-51</sub>*, *bla<sub>OXA-23</sub>*, *bla<sub>OXA-24</sub>*, *bla<sub>OXA-58</sub>* e *bla<sub>OXA-143</sub>*) em *A. baumannii* e carbapenemases (*bla<sub>KPC</sub>* e *bla<sub>NDM-1</sub>*) em *Klebsiella* spp. Os reagentes utilizados para um volume final de reação de 50µL estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Reagentes para realização da PCR para gentes de oxacilinas e carbapenemases

Reagentes	Volume
GoTaq® Green Master Mix	12,5 µL
<i>Primer forward</i> (20µM)	0,5 µL
<i>Primer reverse</i> (20µM)	0,5 µL
Produto da extração do DNA (10ng/µL)	1,0 µL
Água ultrapura autoclavada	q.s.p.µL

A detecção dos genes das oxacilinas e outras carbapenemases foi conduzida pela técnica de multiplex PCR, a partir dos primers listados nas tabelas 2 e 3, respectivamente. A amplificação foi realizada no Eppendorf Mastercycler, programado de acordo com as seguintes condições: desnaturação inicial a 95°C por 2 minutos; seguido de 30 ciclos com desnaturação a 95°C por 30 segundos; anelamento a 51° por 1 minuto, extensão a 72°C por 1 minuto, e extensão final a 72°C por 5 minutos.

A eletroforese foi corrida a 100V por cerca de 90 minutos em agarose 1,5%, no tampão de corrida TBE [0,5x]. O gel foi corado com 5 µL de SYBER® Safe(AppliedBiosystems) para cada 100 mL de tampão e fotografado utilizando o sistema de fotodocumentação L-Pix EX (Loccus Biotecnologia).

Tabela 2 – Sequências dos primers utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de oxacilinas em *Acinetobacter baumannii*

Gene alvo	Primer	Sequência (5'-3')	Tamanho do amplicon (pb)	Controle positivo
<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	OXA23-F	GATCGGATTGGAGAACCAGA	501	<i>A. baumannii</i>
	OXA23-R	ATTTCTGACCGCATTTCAT		24922/OXA-23
<i>bla</i> <sub>OXA-24</sub>	OXA24-F	GGTTAGTTGGCCCCCTAAA	246	<i>A. baumannii</i>
	OXA24-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT		27892/OXA-24
<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	OXA 51-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	353	<i>A. baumannii</i>
	OXA 51-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG		ATCC19606
<i>bla</i> <sub>OXA-143</sub>	OXA 143-R	TGGCACTTTCAGCAGTTCCT	149	<i>A. baumannii</i>
	OXA 143-F	TAATCTTGAGGGGGCCAACC		10578/OXA-143

Tabela 3 – Sequências dos primers utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de carbapenemases em *Klebisella pneumoniae*

Gene alvo	Primer	Sequência (5'-3')	Tamanho do amplicon (pb)	Controle positivo
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	NDM-1-F	GGGCAGTCGCTTCCAACGGT	475	<i>K. pneumoniae</i>
	NDM-1-R	GTAGTGCTCAGTGTCGGCAT		Kp 05/PA
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	KPC-F	GTATCGCCGTCTAGTTCTGCTG	860	<i>K. pneumoniae</i>
	KPC-R	GTTGACGCCCAATCCCTCGA		Kp 740/11

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações entre dois grupos foram realizadas usando o teste t de Student para as variáveis com distribuição normal (testes D'Agostino e Lilliefors) e o teste U de Mann-Whitney, quando não apresentaram distribuição normal. Os testes Qui-quadrado ( $X^2$ ) e Exato de Fisher foram utilizados para avaliar as relações entre variáveis qualitativas. Para variáveis com significância estatística ( $p < 0,05$ ), foi realizada Regressão Logística Múltipla. O software BioEstat® 5.0 (Tefé, AM, Brasil) foi utilizado para as análises.

#### 4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo, 39 hospitais distribuídos nas cinco regiões do Brasil. No total, foram contabilizadas 45 unidades clínico-cirúrgicas (UCC) e 12 unidades coronarianas (UCO), que juntas, totalizaram 8.096 leitos hospitalares, sendo 651 de UCCs (8,0%) e 144 (1,8%) de UCOs. Quanto a distribuição de instituições coparticipantes por regiões temos: 3 no Norte, 5 no Nordeste, 2 no Centro-Oeste, 28 no Sudeste e 1 no Sul. A maioria dos hospitais está localizada na região Sudeste, especificamente no estado de Minas Gerais devido a uma melhor adesão à realização do projeto, porém considerou-se que todas as regiões foram representadas.

Na tabela 4 está a prevalência obtida no dia correspondente a coleta nos dois tipos de UTIs analisadas. Foram incluídos no estudo 550 pacientes de UCCs e 114 pacientes de UCOs e a taxa geral de ocupação de leitos foi de 83,5% (N=664 pacientes totais/795 leitos totais de UTI), 38,9% (N=214/550) dos pacientes hospitalizados tinham pelo menos uma infecção diagnosticada, sendo 88,8% (N=190/214) adquiridas na unidade. Ao analisar as IRAS por região, a região Norte e a Sudeste, tiveram os maiores índices, com 34,0% (N=16/47) e 56,8% (N=188/331), respectivamente. Quanto a prevalência nas UTIscoronarianas, 25,4% (N=29/114) dos pacientes tiveram pelo menos um episódio infeccioso, sendo que 82,7% (N=24/29) foram adquiridas nessa unidade.

Tabela 4 – Prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas nas diferentes regiões do Brasil

Regiões	Número de hospitais	Pacientes admitidos na UTI <sup>1</sup>		Pacientes com IRAS <sup>2</sup> (%)		Pacientes com IRAS adquiridas na UTI (%)	
		UCC <sup>3</sup>	UCO <sup>4</sup>	UCC	UCO	UCC	UCO
Norte	3	47	12	16 (34,0)	5 (41,7)	13 (81,2)	4 (80,0)
Nordeste	5	99	24	19 (19,2)	3 (12,5)	13 (68,4)	2 (66,7)
Centro-Oeste	2	60	0	14 (23,3)	0	13 (92,8)	0
Sudeste	28	331	78	188 (56,8)	21 (26,9)	147 (78,2)	18 (85,7)
Sul	1	13	0	4 (30,8)	0	4 (100,0)	0
Total	39	550	114	214 (38,9)	29 (25,4)	190 (88,8)	24 (82,7)

<sup>1</sup>UTI: Unidade de Terapia Intensiva

<sup>2</sup>IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

<sup>3</sup>UCC: Unidade Clínico-Cirúrgica

<sup>4</sup>UCO: Unidade Coronariana

A tabela 5 apresenta as frequências dos episódios de IRAS adquiridas nas UTIs, de acordo com o sítio. Foram encontrados 269 episódios de infecção em 214 pacientes

infectados. Em ambas as unidades, a pneumonia foi a infecção mais prevalente com 54,1% (N=132/244) nas UCCs e 56,0% (N=14/25) nas UCOs, seguidas de infecções de corrente sanguínea (ICS) com 32,8% (N=79/244) e 28,0% (N=7/25), respectivamente. A distribuição dos episódios por região seguiu o mesmo padrão.

Os micro-organismos mais frequentes na etiologia das IRAS adquiridas nas UTIs também foram investigados e estão apresentados na tabela 6. No total de 269 episódios, foram diagnosticados 177 micro-organismos (65,8%). Os mais prevalentes foram os bacilos Gram-negativos (BGN), correspondendo a 34,6% (N=93/269) do total de patógenos documentados. Nas UCCs as cepas mais comuns foram os *Staphylococcus Coagulase- Negativos* (SCoN) (14,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,8%) e *Acinetobacter baumannii* (11,2%). Nessa Unidade, a etiologia das pneumonias foram os BGNs não-fermentadores, que corresponderam 28,0% (N=37/132 episódios) dos patógenos encontrados, já nas ICSs, os SCoN representaram um pouco mais (54,3%) da metade do micro-organismos encontrados. Já nas UCOs, apenas 28,0% (N=7/25 episódios) das infecções possuíam critério microbiológico. No geral, o micro-organismo mais frequente foi o *Staphylococcus aureus* (42,8%) e a distribuição de agentes infecciosos em pneumonias e ICSs foi semelhante aos encontrados nas UCCs. Observou-se no total de infecções que a *Candida spp* representou 7,0%.

Tabela 5 – Episódios de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas em diferentes regiões do Brasil

Regiões	Total de episódios adquiridos na UTI		Pneumonia (%)		Infecção de corrente sanguínea (%)		Infecção do trato urinário (%)	
	UCC <sup>2</sup>	UCO <sup>3</sup>	UCC <sup>3</sup>	UCO <sup>4</sup>	UCC	UCO	UCC	UCO
Norte	17	5	8 (47,0)	4 (80,0)	6 (35,3)	0	2 (11,8)	0
Nordeste	17	2	8 (47,0)	0	7 (41,2)	2 (100,0)	2 (11,8)	0
Centro-Oeste	14	0	9 (64,3)	0	5 (35,7)	0	0	0
Sudeste	186	18	100 (53,8)	10 (55,5)	60 (32,2)	5 (27,8)	24 (12,9)	1 (5,5)
Sul	10	0	7 (70,0)	0	1 (10,0)	0	1	0
Total	244	25	132 (54,1)	14 (56,0)	79 (32,8)	7 (28,0)	29 (11,9)	1 (4,0)

<sup>1</sup>IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

<sup>2</sup>UCC: Unidade Clínica-Cirúrgica

<sup>3</sup>UCO: Unidade Coronariana

Outras Infecções – UCC: Sítio Cirúrgico (19); Pele (4); UCO: Sítio Cirúrgico (3)

Tabela 6 – Frequência dos micro-organismos mais comuns em infecções relacionadas à assistência à saúde adquiridas em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas no Brasil

(continua)

	Total de IRAS <sup>1</sup>	Infecção de corrente sanguínea	Pneumonia
UTI clínico-cirúrgica <sup>2</sup>			
Pacientes com IRAS, N	190	79	130
Número de micro-organismos identificados, N	170	70	65
Micro-organismos (N) - %	SCoN <sup>3</sup> (42) – 24,7%	SCoN <sup>5</sup> (38) – 54,3%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (18) – 27,7%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (24) – 14,1%	<i>Escherichia coli</i> (6) – 8,6%	<i>Acinetobacter baumannii</i> (16) – 24,6%
	<i>Staphylococcus aureus</i> (20) – 11,8%	<i>Staphylococcus aureus</i> (6) – 8,6%	<i>Staphylococcus aureus</i> (10) – 15,4%
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (19) – 11,2%	<i>Acinetobacter baumannii</i> (5) – 7,1%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5) – 7,7%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15) – 8,8%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4) – 5,7%	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (3) – 4,6%
	<i>Escherichia coli</i> (14) – 8,2%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4) – 5,7%	SCoN <sup>6</sup> (3) – 4,6%
	<i>Candida</i> spp. (12) – 7,0%	<i>Enterococcus faecalis</i> (2) – 2,8%	<i>Proteus mirabilis</i> (2) – 3,1%
	<i>Enterobacter cloacae</i> (6) – 3,5%	<i>Proteus mirabilis</i> (1) – 1,4%	<i>Enterobacter cloacae</i> (2) – 3,1%
	<i>Enterococcus faecalis</i> (4) – 2,3%	<i>Serratia marcescens</i> (1) – 1,4%	<i>Citrobacter freundii</i> (2) – 3,1%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (2) – 1,2%	<i>Pseudomonas strutzeri</i> (1) – 1,4%	<i>Candida tropicalis</i> (2) – 3,1%
	Outros bacilos Gram-negativos <sup>4</sup> (12) – 7,0%	<i>Klebsiella oxytoca</i> (1) – 1,4%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1) – 1,5%
		<i>Enterobacter cloacae</i> (1) – 1,4%	<i>Raoultella ornithinolytica</i> (1) – 1,5%
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1) – 1,4%	

Tabela 6 – Frequência dos micro-organismos mais comuns em infecções relacionadas à assistência à saúde adquiridas em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgicas e coronarianas no Brasil

	Total de IRAS <sup>1</sup>	Infecção de corrente sanguínea	Pneumonia
UTI coronariana <sup>2</sup>			
Pacientes com IRAS <sup>1</sup> , N	24	5	11
Número de micro-organismos identificados, N	7	3	2
Micro-organismos (N) - %	<i>Staphylococcus aureus</i> (3) – 42,8%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) – 33,3%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) – 50,0%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (2) – 28,6%	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1) – 33,3%	<i>Staphylococcus aureus</i> (1) – 50,0%
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1) – 14,3%	<i>Staphylococcus aureus</i> (1) – 33,3%	
	<i>Candida albicans</i> (1) – 14,3%		

<sup>1</sup>IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

<sup>2</sup>UTI: Unidade de Terapia Intensiva

<sup>3</sup> *Staphylococcus* coagulase-negativo: *Staphylococcus epidermidis* (14), *Staphylococcus hominis* (8), *Staphylococcus haemolyticus* (7), *Staphylococcus capitis* (1), não identificados (12)

<sup>4</sup>*Pseudomonas strutzeri* (1), *Klebsiella oxytoca* (1), *Proteus mirabilis* (3), *Raoultella ornithinolytica* (1), *Citrobacter freundii* (2), *Serratia marcescens* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (3)

<sup>5</sup>*Staphylococcus epidermidis* (11), *Staphylococcus hominis* (8), *Staphylococcus haemolyticus* (7), *Staphylococcus capitis* (1), não identificados (11)

<sup>6</sup>*Staphylococcus epidermidis* (3)

Foram determinados as características e fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS através de um estudo caso-controle pareado (1:1), com a seleção de 50 pares, conforme descrito na metodologia. Conforme determinado os critérios selecionados para o pareamento não apresentaram diferença significativa entre os grupos e a taxa de sucesso dos pares em relação a cada uma das características determinantes variaram entre 56,0% e 86,0%, conforme apresentado na tabela 7.

Tabela 7 – Índice de sucesso das variáveis pareadas para fatores de risco em pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde, casos e controles, em unidades de terapia intensiva no Brasil

Variáveis	Total de pares, N	Número de pares alcançados, N	Sucesso alcançado (%)	P value
Motivo da hospitalização	50	41	82.0	0.3284 <sup>1</sup>
Sexo	50	43	86.0	0.6787 <sup>1</sup>
Idade	50	29	58.0	0.4969 <sup>3</sup>
Tempo de risco	50	28	56.0	0.6439 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qui-quadrado; <sup>2</sup>t de Student, <sup>3</sup>Mann-Whitney

No total de casos e controles pareados, os pacientes foram relativamente jovens (57,0% apresentavam menos de 65 anos), 34,2% estavam em uso de três ou mais dispositivos invasivos e 57,2% dos pacientes foram tratados com antibióticos de amplo espectro, como Carbapenêmicos (21,3%) e Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (20,2%). Houve predominância de pacientes do sexo masculino e em pacientes que apresentaram IRAS observou-se média de dias de internação mais prolongado (aproximadamente 23 dias) quando comparado aos que não desenvolveram IRAS (aproximadamente 16 dias). Os resultados do estudo caso *versus* controles pareados em relação aos fatores de risco estão descritos na tabela 8. Foi observada diferença significativa entre os pacientes com neoplasia, em uso de cateter venoso central, ventilação mecânica, traqueostomia e nutrição enteral. Os pacientes em uso de antimicrobianos para tratamento profilático e a média de antimicrobianos prescritos, também apresentaram diferença importante em relação a seu consumo.

De acordo com o modelo de regressão logística, a neoplasia foi fator independente para o risco de desenvolvimento de IRAS (*odds ratio* [OR], 13,9559; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,07-182,80; P=0,0446) e a profilaxia com uso de antibióticos como fator de proteção no grupo controle (OR, 0,0296; 95% IC, 0,00-0,38; P=0,0071).

Tabela 8 – Características e fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS utilizando estudo caso-controle de prevalência pontual em unidades de terapia intensiva no Brasil

(continua)

Variáveis	Total pacientes pareados <i>N</i> = 100 (%)	Casos pareados <i>N</i> = 50 (%)	Controles pareados <i>N</i> = 50 (%)	Análise estatística	
				Univariada P value	Multivariada P value [OR (95% IC)]
<b>Idade</b>					
18 - 64 anos	57 (57,0)	28 (56,0)	29 (58,0)	1,0000	
≥ 65 anos	43 (43,0)	22 (44,0)	21 (42,0)		
Tempo de internação, média de dias	19,6	22,9	16,3	0,0929	
<b>Comorbidades</b>					
Doença cardíaca	13 (13,0)	3 (6,0)	10 (20,0)	0,0744	
Hipertensão arterial sistêmica	38 (38,0)	21 (42,0)	17 (34,0)	0,5365	
DPOC <sup>1</sup>	7 (7,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	0,7180	
Diabetes	31 (31,0)	15 (30,0)	16 (32,0)	1,0000	
Neoplasia	8 (8,0)	7 (14,0)	1 (2,0)	0,0326	0,0446 [13,9559 (1,07-182,80)]
AVC <sup>2</sup>	16 (16,0)	7 (14,0)	9 (18,0)	0,7850	
Doença renal crônica	13 (13,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	1,0000	
Doenças hepáticas	3 (3,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1,0000	
Politrauma	18 (18,0)	9 (18,0)	9 (18,0)	0,7948	
HIV <sup>3</sup>	4 (4,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	0,6173	
<b>Fatores de risco clínicos e hospitalares</b>					
Cirurgia	42 (42,0)	18 (36,0)	24 (48,0)	0,3110	
Cateter venoso central	62 (62,0)	34 (68,0)	28 (56,0)	0,0027	0,4599 [1,4681 (0,53-4,07)]
Cateter venoso periférico	7 (7,0)	2 (4,0)	5 (10,0)	0,4360	
Cateter urinário	63 (63,0)	36 (72,0)	27 (54,0)	0,0975	
Ventilação mecânica	64 (64,0)	39 (78,0)	25 (50,0)	0,0068	0,2180 [1,1968 (0,34-4,22)]
Traqueostomia	27 (27,0)	19 (38,0)	8 (16,0)	0,0243	0,7801 [1,1968 (0,34-4,22)]
Dreno cirúrgico	14 (14,0)	5 (10,0)	9 (18,0)	0,3873	
Hemodiálise	7 (7,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	0,7180	
Nutrição enteral/parenteral	58 (58,0)	35 (70,0)	23 (46,0)	0,0258	0,1422 [2,2363 (0,76-6,55)]

Tabela 8 – Características e fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS utilizando estudo caso-controle de prevalência pontual em unidades de terapia intensiva no Brasil

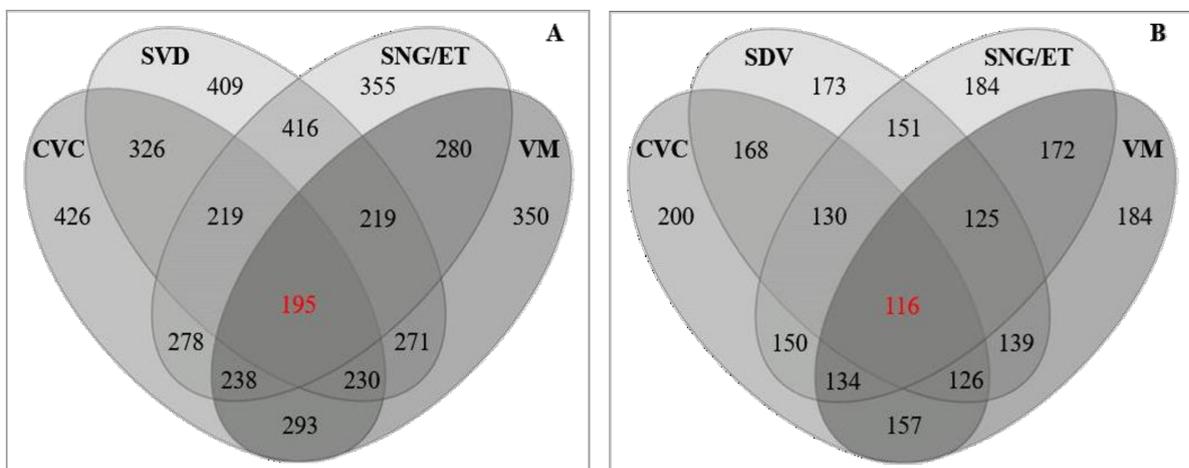
(conclusão)

<i>Terapia antimicrobiana</i>					
Uso de antimicrobianos	62 (62,0)	50 (100,0)	12 (24,0)	<0,0001	
Antimicrobianos prescritos, média	1,1	1,9	0,5	<0,0001	
Tratamento empírico	28 (28,0)	28 (56,0)	0	<0,0001	
Tratamento de infecções	21 (21,0)	21 (42,0)	0	<0,0001	
Uso profilático	13 (13,0)	1 (2,0)	12 (24,0)	0,0029	0,0071 [0,0296 (0,00-0,38)]

<sup>1</sup>Doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>2</sup>Acidente vascular cerebral<sup>3</sup>*Human immunodeficiency virus*

Um resumo dos pacientes com dispositivos invasivos e seu uso concomitante é apresentado na Figura 1. As combinações mais observadas foram de sonda vesical de demora (SDV) e sonda nasogástrica (SNG), com 416 combinações considerando todos os pacientes incluídos na pesquisa (Fig.3A). Em contrapartida, nos pacientes com IRAS (Fig.3B), as associações com SNG e ventilação mecânica (VM) foram as mais contabilizadas. Quando se trata do uso simultâneo dos quatro dispositivos invasivos (CVC, SDV, SNG e VM), no total, 29,7% (N=195/664) dos pacientes apresentavam esse tipo de combinação, e dos infectados, 47,7% (N=116/243). É importante destacar o uso simultâneo de CVC e VM no total e em relação aos pacientes com IRAS, onde 44,1% (N=293/664) e 64,6% (N=157/243), respectivamente, usavam ambos os dispositivos.

Figura 1 - Diagrama de Venn de quatro conjuntos dos dispositivos invasivos mais frequentes e seu uso concomitante.



Prevalência pontual de 664 pacientes (A) e 234 pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde (B). CVC: cateter venoso central, SDV: sonda vesical de demora, SNG/ET: sonda nasogástrica/enteral, VM: Ventilação Mecânica

Além dos resultados citados até aqui, também foi explorado o perfil de consumo de antimicrobianos em diferentes tipos de hospitais e entre as regiões do Brasil. Os dados estão demonstrados na tabela 9. Dos 664 pacientes incluídos no estudo, 66,9% (N=444/664) recebiam pelo menos um antimicrobiano. Hospitais com mais de 400 leitos e hospitais com menos de 200 leitos foram os que apresentaram as maiores taxas de consumo de antimicrobianos com 67,4% (N=118/176) e 71,5% (N=181/235) respectivamente. Já o uso de terapia inicial empírica foi mais comum em hospitais com menos de 200 leitos, administrados em 60,5% (N=115/190) dos pacientes infectados e 57,3% (N=153/267) em hospitais não- universitários. Cerca de um terço dos infectados receberam tratamento antimicrobiano direcionado a IRAS/infecção comunitária e apenas 34,5% dessas aplicações utilizaram critériomicrobiológico. Destaca-se ainda que as prescrições de antimicrobianos fundamentadas na identificação micro-organismo é ainda menor em hospitais não-universitários e instituições de pequeno porte.

Cerca de metade dos pacientes tratados com antimicrobianos receberam-no de forma combinada, principalmente os atendidos em hospitais não-universitários (60,9%, N=145/238) e hospitais de grande porte (63,5%, N=71/118). O total de pacientes submetidos a administração profilática foi em 27,1% (N=98/444).

As classes de antibióticos mais comumente prescritas nas UTIs foram os carbapenêmicos (18,5%, N=142/767) e as Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (17,8%, N=134/767). Por outro lado, os mais consumidos em HU, além dos Carbapenêmicos, foram os Glicopeptídeos (19,7%, N=48/244). Já em HNU, os tratamentos administrados com mais frequência, seguiram o mesmo padrão encontrado em relação ao total de UTIs. Considerando as instituições por sua capacidade de leitos, os antimicrobianos mais consumidos foram: Carbapenêmicos (24,2%, N=64/264) e Cefalosporinas de amplo espectro (16,3%, N=43/264) em hospitais de pequeno porte; Cefalosporinas de amplo espectro (19,7%, N=52/264) e  $\beta$ -Lactâmicos associados a inibidores (14,0%, N=37/264) em hospitais de médio porte e Glicopeptídeos (18,0%, N=43/239) e Carbapenêmicos (17,6%, N=42/239) nas instituições de grande porte. Além disso, a frequência total na prescrição de tratamento antifúngico foi de 9,0% (N=69/767). A Proporção de antimicrobianos prescritos por tipo de hospital em unidades de terapia intensiva no Brasil está descrita na tabela 10.

Tabela 9 – Visão geral das taxas de prevalência de antibióticos por tipo de hospital em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil

Tipos de hospitais	Leitos de UTI <sup>1</sup> , N (%)	Pacientes, N (%)	Prescrição de antibióticos, N (%)	Prescrição de antifúngicos, N (%)	Pacientes tratados com antimicrobianos, N (%)	Pacientes com IRAS <sup>2</sup> e/ou IAC <sup>3</sup> , N (%)	Tratamento direcionado, N (%)	Tratamento empírico com antibióticos, N (%)	Uso profilático, N (%)	Critério Microbiológico, N (%)	Pacientes com combinação de antimicrobianos, N (%)
<i>Hospitais</i>	794	664/794 (83,6)	698 (100,0)	69 (100,0)	444/664 (66,9)	388/664 (58,4)	135/388 (34,8)	211/388 (54,4)	98/444 (27,1)	134/388 (34,5)	220/444 (49,5)
HU <sup>4</sup>	236/794 (29,7)	212/236 (89,8)	218/698 (31,2)	26/69 (37,7)	206/212 (97,2)	121/212 (57,1)	52/121 (43,0)	58/121 (48,0)	74/206 (35,9)	56/121 (46,3)	75/206 (36,4)
HNU <sup>5</sup>	558/794 (70,3)	452/558 (81,0)	480/698 (68,8)	43/69 (62,3)	238/452 (52,6)	267/452 (59,1)	83/267 (31,1)	153/267 (57,3)	24/238 (10,1)	78/267 (29,2)	145/238 (60,9)
<i>Leitos</i>											
< 200	332/794 (41,8)	253/332 (76,2)	239/698 (34,2)	25/69 (36,2)	181/253 (71,5)	190/253 (75,1)	40/190 (21,0)	115/190 (60,5)	15/181 (8,3)	41/190 (21,6)	69/181 (38,1)
200 – 400	272/794 (34,2)	235/272 (86,4)	244/698 (35,0)	20/69 (29,0)	145/235 (61,7)	107/235 (45,5)	66/107 (61,7)	59/107 (55,1)	33/145 (22,7)	46/107 (43,0)	76/145 (52,4)
>400	190/794 (23,9)	176/190 (92,6)	215/698 (30,8)	24/69 (34,8)	118/176 (67,4)	91/176 (51,7)	29/91 (31,9)	37/91 (40,6)	50/118 (42,4)	47/91 (51,6)	75/118 (63,5)

<sup>1</sup>UTI: Unidade de Terapia intensiva

<sup>2</sup>IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

<sup>3</sup>IAC: Infecções Adquiridas na Comunidade

<sup>4</sup>HU: Hospitais Universitários

<sup>5</sup>HNU: Hospitais Não-Universitários

Tabela 10 – Proporção de antimicrobianos prescritos por tipo de hospital em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil

Tipos de hospitais	Carbapenêmicos, Cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração, N (%)		Aminoglicosídeos, N (%)	Glicopeptídeos, N (%)	Combinação de β-Lactâmicos com inibidor, N (%)	Fluorquinolonas, N (%)	Polimixinas, N (%)	Outros antimicrobianos <sup>2</sup> , N (%)	Antifúngicos, N (%)
	<i>Hospitais</i> <sup>1</sup>	142/767 (18,5)	134/767 (17,8)	29/767 (3,8)	100/767 (13,0)	104/767 (13,5)	32/767 (4,2)	41/767 (5,3)	116/767 (15,1)
HU <sup>3</sup>	53/244 (21,7)	47/244 (19,3)	11/244 (4,5)	48/244 (19,7)	36/244 (14,7)	11/244 (4,5)	17/244 (7,0)	21/244 (8,6)	26/244 (10,6)
HNU <sup>4</sup>	89/523 (17,0)	87/523 (16,6)	18/523 (3,4)	52/523 (9,9)	68/523 (13,0)	21/523 (4,0)	24/523 (4,6)	79/523 (15,1)	43/523 (8,2)
<i>Leitos</i>									
< 200	64/264 (24,2)	43/264 (16,3)	9/264 (3,4)	23/264 (8,7)	34/264 (12,9)	16/264 (6,0)	9/264 (3,4)	40/264 (15,1)	25/264 (9,5)
200 – 400	36/264 (13,6)	52/264 (19,7)	14/264 (5,3)	32/264 (12,1)	37/264 (14,0)	7/264 (2,6)	14/264 (5,3)	43/264 (16,3)	20/264 (7,6)
>400	42/239 (17,6)	39/239 (16,3)	6/239 (2,5)	43/239 (18,0)	33/239 (13,8)	9/239 (3,1)	18/239 (7,5)	33/239 (13,8)	24/239 (10,0)

<sup>1</sup>Antimicrobianos prescritos de acordo com sua classe farmacológica/ Antimicrobianos totais prescritos

<sup>2</sup>Cefalosporinas de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração (30); Penicilinas (4); Macrolídeos (17); Sulfonamidas (9); Tetraciclina (2); Lincozamidas (29); Oxazolidinonas (2); Lipopeptídeos cíclicos (3); Glicilicilinas (2); Metronidazol (18)

<sup>3</sup>HU: Hospitais Universitários

<sup>4</sup>HNU: Hospitais Não-Universitários

A tabela 11 apresenta os resultados das frequências de IRAS adquiridas nas UTIs e consumo de antimicrobianos entre os diferentes tipos de hospitais incluídos no estudo. As UTIs de adultos que mais administraram antimicrobianos pertenciam a HNU <200 leitos (estrato 1) e HNU >400 leitos (estrato 3) Anteriormente, viu-se que a prevalência pontual de IRAS adquiridas na UTI foi de 88,8% no dia correspondente, porém entre os perfis hospitalares estratificados, a frequência variou entre 74,5% e 100,0%. Já o consumo de antimicrobianos ficou entre 50,9% e 100,0% e ao compararmos os percentuais de medicamentos aplicados entre os estratos, apresentaram-se diferenças significativas ( $P < 0,05$ ) entre os estratos: 1 e 2, 2 e 3, 1 e 5, 3 e 5, 1 e 6, 3 e 6, 5 e 6.

Tabela 11 – Prevalência pontual do uso de antimicrobianos de acordo com o tipo de hospital em unidades de terapia intensiva no Brasil

Estratos <sup>1</sup>	Prevalência de IRAS <sup>2</sup> adquiridas na UTI <sup>3</sup> , %	Prevalência do uso de antimicrobianos, %	P value				
			Estrato 2	Estrato 3	Estrato 4	Estrato 5	Estrato 6
Todas as UTIs	88,1	66,9					
Estrato 1	79,8	92,7	<0,0001	0,1189	0,3939	<0,0001	<0,0001
Estrato 2	82,9	63,4		<0,0001	0,4204	0,1599	0,3120
Estrato 3	100,0	100,0			0,3158	0,0033	0,0200
Estrato 4	100,0	83,3				0,2048	0,6718
Estrato 5	78,6	50,9					0,0230
Estrato 6	74,5	70,8					

<sup>1</sup>Estrato 1: hospital não-universitário < 200 leitos; Estrato 2: hospital não-universitário 200-400 leitos; Estrato 3: hospital não-universitário > 400 leitos; Estrato 4: hospital universitário < 200 leitos; Estrato 5: hospital universitário 200-400 leitos; Estrato 6: hospital universitário > 400 leitos

<sup>2</sup>IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

<sup>3</sup>UTI: Unidade de Terapia intensiva

A Tabela 12 apresenta os motivos do uso mais frequentes de antimicrobianos em pacientes com IRAS nas UTIs de adultos. No geral, o tratamento foi direcionado principalmente para pneumonia (46,0%, N=198/430) e ICS (32,3%, N=139/430). Ao comparar as razões de uso entre hospitais não-universitários e universitários, alguns fatores mostraram-se significativamente diferentes entre os grupos: os episódios de pneumonias e infecções de corrente sanguínea, além dos tratamentos empírico e profilático.

Tabela 12 – Razões mais frequentes para o uso de antimicrobianos em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil

Razões para o uso direcionado	Total de episódios	Hospitais não-universitários	Hospitais Universitários	Análise Univariada
	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	P value
Episódios de IRAS <sup>1</sup> /IAC <sup>2</sup>	430 (100,0)	255 (100,0)	175 (100,0)	
Pneumonia	198/430 (46,0)	132/255 (51,8)	66/175 (37,7)	0,0056
Infecção de corrente sanguínea	139/430 (32,3)	70/255 (27,4)	69/175 (39,4)	0,0123
Infecção de trato urinário	57/430 (13,2)	27/255 (10,9)	30/175 (17,1)	0,0681
Outras infecções <sup>3</sup>	36/430 (8,4)	26/255 (10,2)	10/175 (5,7)	0,1412
Razões de tratamento	Pacientes em uso de antimicrobianos	Hospitais não-universitários	Hospitais Universitários	Análise Univariada
	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	P value
Tratamento de infecções <sup>4</sup>	135/444 (30,4)	83/238 (34,9)	52/206 (25,2)	0,0360
Tratamento empírico <sup>5</sup>	211/444 (47,5)	153/238 (64,3)	58/206 (28,1)	<0,0001
Tratamento profilático <sup>6</sup>	98/444 (22,1)	24/238 (10,1)	74/206 (35,9)	<0,0001

<sup>1</sup>IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

<sup>2</sup>IAC: Infecções Adquiridas na Comunidade

<sup>3</sup>Partes moles (1), líquido peritoneal (2), líquido pleural (2), sítio cirúrgico (23), pele (7); líquor (1)

<sup>4</sup>Pacientes em tratamento de infecções com antimicrobianos/ Total de pacientes tratados com antimicrobianos

<sup>5</sup>Pacientes em tratamento empírico com antibióticos/ Total de pacientes tratados com antimicrobianos

<sup>6</sup>Pacientes em Uso profilático de antibióticos/ Total de pacientes tratados com antimicrobianos

As figuras 2 e 3 relatam a prevalência de consumo de antimicrobianos e quais foram os antibióticos mais prescritos nas 5 regiões do país. O tratamento empírico prevaleceu em quase metade (47,3%) dos pacientes tratados, com maiores índices nas regiões Norte (57,1%) e Sudeste (53,4%). Nas regiões Sul e Nordeste, o tratamento direcionado a infecções foi prevalente com frequências de 64,3% (N=9/14) e 50,3% (N=49/97), respectivamente (Fig.2).

Em todas as regiões (Fig.3), exceto Sul e Centro-Oeste, os Carbapenêmicos foram os antibióticos com maior representação entre todas as prescrições. As Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram mais frequentemente utilizadas no Centro-Oeste (19,4%, N=14/72) e os  $\beta$ -Lactâmicos associados a inibidores (31,6%, N=6/19) no Sul. Além disso, na região Sul observou-se maior consumo de Polimixinas (10,5%, N=2/19). No total, Carbapenêmicos (19,2%), Cefalosporinas de amplo espectro (18,3%) e B-Lactâmicos associados a inibidores (14,2%) foram os mais prevalentes no Brasil.

Figura 3 - Razões do uso de antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva de adultos nas diferentes regiões do Brasil.

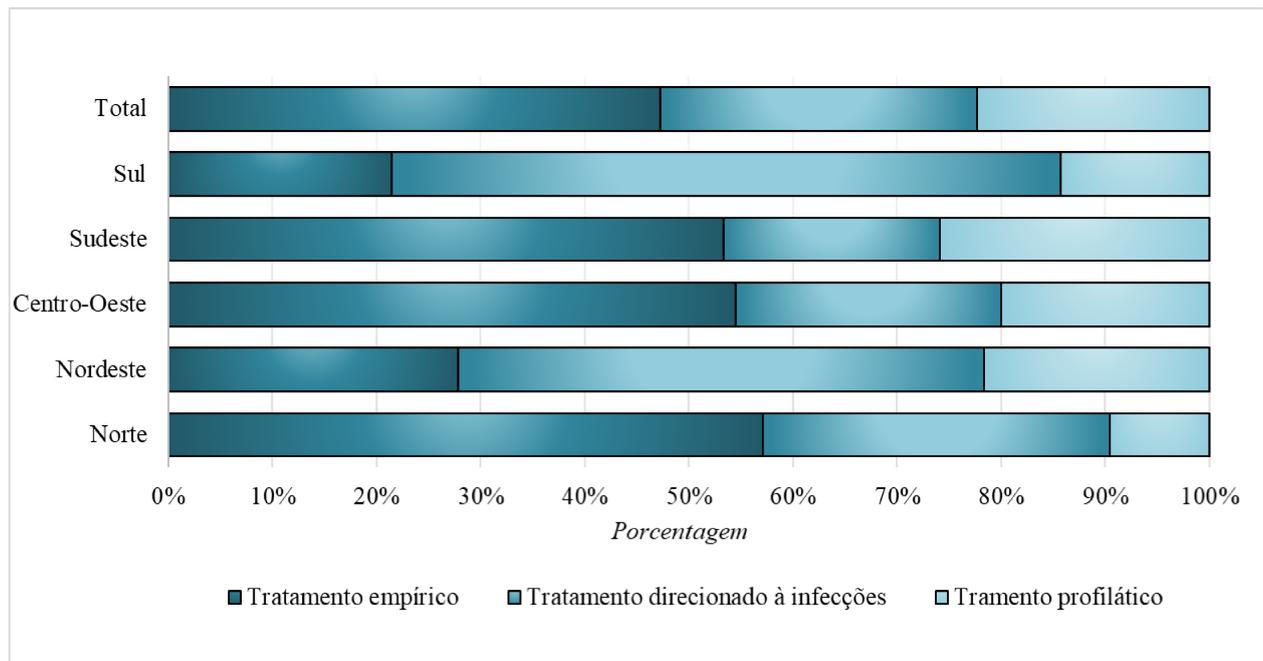
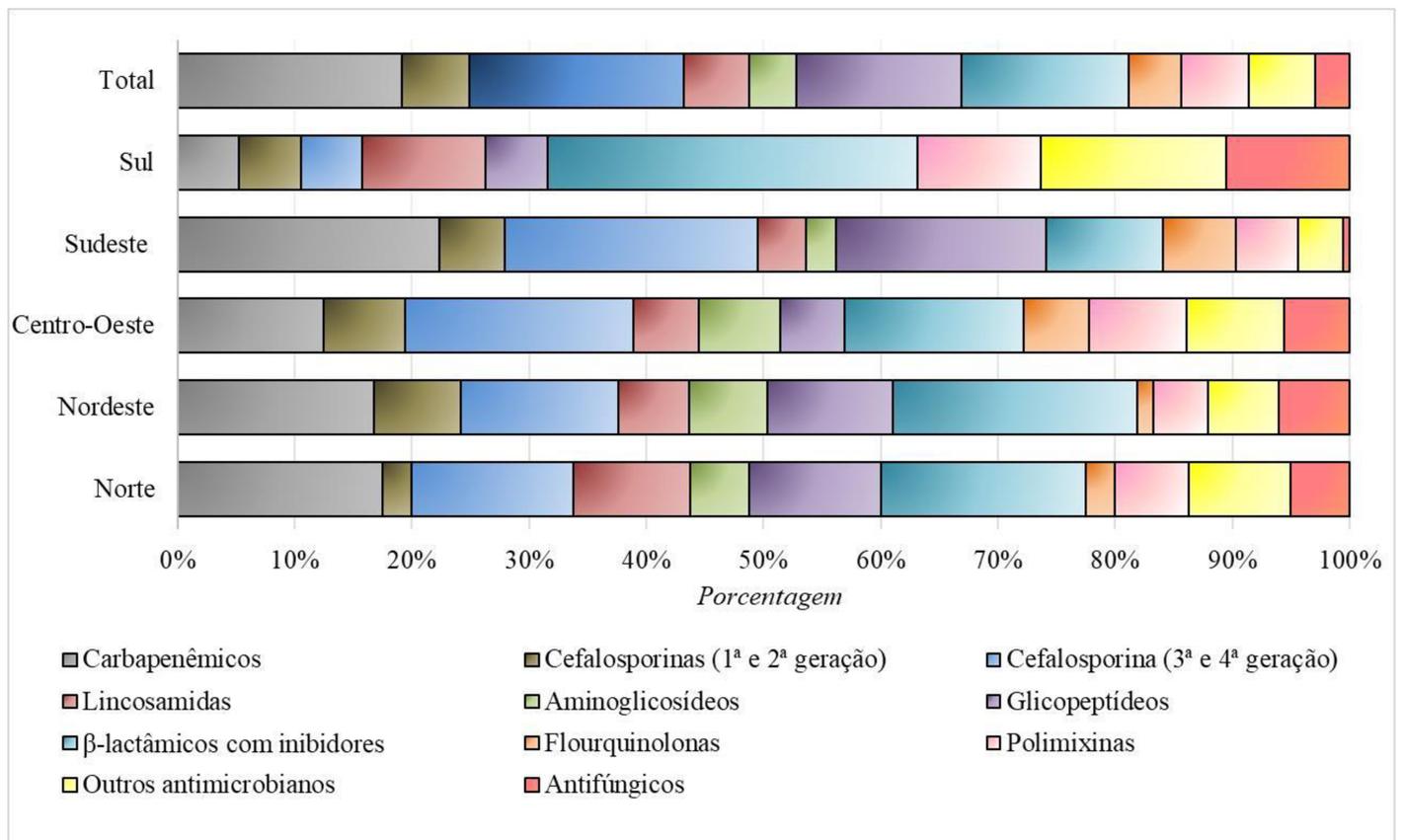


Figura 2 - Proporção de antimicrobianos prescritos em unidades de terapia intensiva de adultos de hospitais de diferentes regiões do Brasil.



Outros antimicrobianos - Norte: Tetraciclina (1), Macrolídeos (2), Oxazolidinonas (3), Lipopeptídeos (1);  
 Nordeste: Rifampicina (3), Glicilciclina (1), Oxazolidinonas (1), Macrolídeos (2), Nitrofuranos (1),  
 Centro-Oeste: Macrolídeos (3), Etambutol (1), Glicilciclina (1), Sulfamidas (1); Sudeste: Macrolídeos (9),  
 Glicilciclina (1); Sul: Macrolídeos (2), Glicilciclina (1)

Todas as amostras de *A. baumannii* e *K pneumoniae* recuperadas dos hospitais das diferentes regiões do país, foram analisadas para a presença dos genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> e *bla*<sub>OXA-143</sub> e *bla*<sub>KPC</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub>, respectivamente. A tabela 13 resume a caracterização de 25 cepas de *A. baumannii*. De acordo com a PCR, todas as amostras foram negativas para os genes *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> e *bla*<sub>OXA-143</sub> e todas foram positivas para *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-51</sub>. Todas apresentam perfil de multirresistência, e sua grande maioria foi proveniente de secreção traqueal (62,5%, N=20/32).

A tabela 14 resume a caracterização de 12 espécies de *Klebsiella* spp. A PCR identificou em *K. pneumoniae* os genes *bla*<sub>KPC</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub> para 41,7% e 16,7 % das amostras, respectivamente. Adicionalmente, a amostra 24 foi negativa a todos os genes testados para esta espécie. Já nas cepas de *K. oxytoca* (164 - 167), foram constatados ambos os genes, correspondendo a 33,3% das espécies adicionadas a pesquisa.

Tabela 13 – Caracterização das amostras de *Acinetobacter baumannii* quanto aos genes *bla*<sub>OXA51</sub> e *bla*<sub>OXA23</sub>, provenientes de unidades de terapia intensiva de adultos de três regiões do Brasil

(continua)

Amostras	Data de Isolamento	Região do Brasil	Genes de identificação e resistência	Sítio de Infecção
7426	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Sangue
13554	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
14561	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
14606	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
14647	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
14736	2021	Nordeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
8	2020	Norte	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
118F	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Fezes
27LB	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Lavado broncoalveolar
20S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
21S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção de ferida
22S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
40S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
43S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Pele
47S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Ponta de cateter
59S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
68S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Ponta de cateter
84S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
86S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
87S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
91S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção de ferida
101S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
114S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Secreção traqueal
118S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Pele
132S	2019	Centro-Oeste	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	Ponta de dreno

Tabela 13 – Caracterização das amostras de *Acinetobacter baumannii* quanto aos genes *bla<sub>OXA51</sub>* e *bla<sub>OXA23</sub>*, provenientes de unidades de terapia intensiva de adultos de três regiões do Brasil (conclusão)

Amostras	Data de Isolamento	Região do Brasil	Genes de identificação e resistência	Sítio de Infecção
145S	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>OXA-23</sub></i> <sup>+</sup>	Secreção traqueal
146S	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>OXA-23</sub></i> <sup>+</sup>	Secreção traqueal
194S	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>OXA-23</sub></i> <sup>+</sup>	Secreção traqueal
134U	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>OXA-23</sub></i> <sup>+</sup>	Urina
196U	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>OXA-23</sub></i> <sup>+</sup>	Urina

Tabela 14 – Caracterização das amostras de *Klebsiella* spp. quanto aos genes *bla<sub>KPC</sub>* e *bla<sub>NDM-1</sub>*, provenientes de unidades de terapia intensiva de três regiões do Brasil

Amostras	Data de Isolamento	Região do Brasil	Genes de identificação e resistência	Sítio de Infecção
7871 <sup>1</sup>	2021	Nordeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Sangue
1 <sup>1</sup>	2019	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Urina
2 <sup>1</sup>	2019	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Ponta de cateter
4 <sup>1</sup>	2019	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Swab nasal
5 <sup>1</sup>	2020	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Urina
6 <sup>1</sup>	2020	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Swab nasal
7 <sup>1</sup>	2020	Norte	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>-</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Urina
24 <sup>1</sup>	2019	Centro-Oeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>-</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>-</sup>	Secreção traqueal
164 <sup>2</sup>	2022	Sudeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Ponta de cateter
165 <sup>2</sup>	2022	Sudeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Sangue
166 <sup>2</sup>	2022	Sudeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Sangue
167 <sup>2</sup>	2022	Sudeste	<i>bla<sub>KPC</sub></i> <sup>+</sup> , <i>bla<sub>NDM-1</sub></i> <sup>+</sup>	Sangue

<sup>1</sup>Amostras *Klebsiella pneumoniae* de UTI de adultos

<sup>2</sup>Amostras *Klebsiella oxytoca* de UTI neonatal

## 5 DISCUSSÃO

A escassez de dados de vigilância multicêntrica e pesquisas abrangentes de prevalência em países de baixa e média renda é preocupante (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Vários países tentam medir a carga e os determinantes das IRAS, no entanto, a adesão e a confiabilidade dos dados são um grande desafio nos países em desenvolvimento (ALLEGIANZI et al., 2011; NOGUEIRA JUNIOR et al., 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as IRAS estão entre os principais eventos que favorecem os altos índices de mortalidade e morbidade entre os pacientes hospitalizados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) e estima-se que pelo menos 10% das pessoas internadas de países em desenvolvimento irão adquiri-las em algum momento durante seu processo de tratamento e estadia hospitalar (ERDEM et al., 2014). Em muitos desses países, existem diversos obstáculos na aplicação de medidas de controle e prevenção de IRAS, podendo-se destacar: a limitação e má distribuição dos recursos financeiros disponibilizados para este fim e a relação estreita entre a falta de diagnóstico microbiológico (pela ausência de laboratórios) e o uso imoderado de antimicrobianos (ALLEGIANZI et al., 2011; VILAR-COMPTÉ; CAMACHO-ORTIZ; PONCE-DE-LEÓN, 2017).

Em UTIs, as IRAS tornam-se um problema ainda mais preocupante. Pacientes internados nessas unidades estão mais propensos a adquirir essas infecções devido a gravidade clínica do paciente, as doenças de base subjacentes, a presença de múltiplos dispositivos invasivos e a administração de múltiplos medicamentos, principalmente, agentes antimicrobianos de amplo espectro que contribuem na seleção de cepas bacterianas cada vez mais resistentes (ALP; DAMANI, 2015). Tais fatores impactam diretamente os indicadores epidemiológicos nas UTIs que apontam uma alta proporção de infecções, com taxas superiores a 30% nos países em desenvolvimento (ALP; DAMANI, 2015), sendo estas, taxas significativamente maiores do que mostram estudos europeus (3,0% - 30,7%) (ERDEM et al., 2014; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014; SMIDDY; MURPHY, 2013; SUETENS et al., 2018) e Norte-americanos (3,0% - 11,9%) (GROHSCOPF et al., 2002; MAGILL et al., 2014a).

As diferenças entre as taxas observadas podem ser explicadas pela diversidade de capacidade e infraestrutura das unidades críticas, a quantidade de profissionais da saúde disponíveis, treinamento especializado em controle e prevenção, bem como, características dos pacientes de cada região e as variações nas definições de vigilância usadas nesses países

(BRUSSELAERS; VOGELAERS; BLOT, 2011). Em países como o Brasil, as regiões geográficas também são distintas entre si e apresentam variações quanto a suas condições de saúde, especialmente em setores públicos, além de diferenças econômicas, culturais e demográficas (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013). Entretanto, observamos nesse estudo que embora existam essas diferenças, a prevalência de IRAS foi semelhantemente alta nas diferentes regiões do país, com destaque para a região Sudeste.

Neste estudo de prevalência pontual, realizado em 39 centros coparticipantes no Brasil, a taxa geral de IRAS em UCCs foi de 38,9%, tão alto quanto dos dados apresentados na literatura em países de baixa e média renda (BRAGA et al., 2018; FORTALEZA et al., 2017; ROSENTHAL et al., 2006). Entretanto, quando analisamos a prevalência de IRAS adquiridas nas UTIs observamos uma situação realmente preocupante, com prevalência extremamente alta (88,8%). Esses indicadores elevados também foram relatados por Braga et al (2018), em que mostrou prevalência de 79,4%. Em síntese, a prevalência dessas infecções foi alta e semelhante nas diferentes regiões do país, com frequência um pouco menor na região Nordeste. Nossos dados reforçam de forma contundente que os indicadores epidemiológicos de IRAS são substancialmente mais elevados no Brasil, com taxas de 2 a 20 vezes mais altas que em países desenvolvidos como Estados Unidos (4,0% - 6,0%) (MAGILL et al., 2012, 2014b), Europa (5,9% - 56,5%) (AYOBAMI et al., 2019; RIPABELLI et al., 2019; SALEEM et al., 2019; ZINGG et al., 2019) e Ásia (29,5% - 31,5%) (LE et al., 2016; PHU et al., 2016) mostrando a importância de estudos multicêntricos nesses países.

Além disso, considerando apenas os hospitais públicos avaliados neste estudo, observou-se taxa de IRAS alarmante em UCCs de adultos (79,5%). Isso reflete claramente o que está acontecendo com as IRAS nas UTIs brasileiras, conforme publicado anteriormente (BRAGA et al., 2018; LISBOA et al., 2007b; SILVA et al., 2012a). Somado a isso, com o advento da pandemia de COVID-19, a literatura mostrou que as taxas de infecções associadas à assistência à saúde aumentaram em 15,0% países em desenvolvimento (GHALI et al., 2021; ROSENTHAL et al., 2022).

As UTIs clínico-cirúrgicas são o tipo de unidade mais comum e suas taxas de infecções podem ser influenciadas dependendo do tipo (universitário, público ou privado) e porte hospitalar onde estão inseridas (ABUBAKAR et al., 2020; DEPTUŁA et al., 2015). Comumente, hospitais universitários com mais de 200 leitos possuem prevalência e incidência de IRAS mais elevadas (FORTALEZA et al., 2017), no entanto, nosso estudo aponta que os

hospitais não-universitários de grande porte se sobressaíram, com frequência de infecções adquiridas na UTI em 91,4% dos casos, apesar de não serem instituições de ensino, a maior parte eram hospitais públicos. Pelos resultados obtidos aqui, talvez seja o momento de olharmos para os hospitais de pequeno porte (menos de 200 leitos). Esses hospitais representam uma parcela importante no Brasil, cerca de 2/3 (ANVISA, 2017), e como discutimos são cenários importantes do intenso uso de antimicrobianos sem critério microbiológico.

Embora as UCCs, tenham um tamanho limitado, é um setor que contribui significativamente na aquisição de IRAS em hospitais como um todo (FRIDKIN; WELBEL; WEINSTEIN, 1997). Apesar dos avanços na medicina e melhores condições no tratamento de pacientes, essas unidades induzem à internação de indivíduos cada vez mais graves e imunocomprometidos e proporciona a disseminação e contaminação de micro-organismos, principalmente os resistentes a antimicrobianos (ALLEGIANZI et al., 2011; PITTET et al., 2008). Ademais, a carência em recursos humanos, associados a precariedade em estrutura física, em especial em localidades com recursos limitados, e ao desconhecimento de medidas de prevenção e controle, contribuem para essa realidade (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Foi considerado preocupante pela nossa equipe, a frequência de infecções causadas por BGNs naquelas com critério microbiológico uma vez que estes micro-organismos estão associados a uma maior mortalidade por estarem relacionados com a alta taxa de resistência bacteriana (BAIOU et al., 2021).

Estudos de vigilância nacionais ou multicêntricos são mais escassos em países de baixa e média renda, como indicados por Allegranzi et al. (2011), e normalmente não representam a situação real de IRAS no país. No Brasil, tem-se pouco conhecimento em avaliações de amplitude nacional até o momento, podendo-se destacar os de Prade et al (1995) e Fortaleza et al (2017), que identificaram uma prevalência de IRAS de 15,0% e 10,8%, respectivamente, considerando hospitais terciários de todas as regiões. Quando se trata de estudos multicêntricos em UTIs, os registros ficam ainda mais escassos, porém recentemente um trabalho de importante destaque foi o realizado por Braga et al (2018) e mostra que em UTIs clínico-cirúrgicas apresentam uma prevalência de 51,2%. Desse modo, nossos resultados provenientes de UTIs em regiões diversas, contribuem no conhecimento sobre a realidade brasileira que precisa ser enfrentada e salienta a necessidade de incentivos mais significativos a estudos multicêntricos de vigilância para o desenvolvimento de melhorias no controle de IRAS.

Ainda sobre esse assunto, nosso estudo incluiu a avaliação de 12 unidades coronarianas, onde a prevalência de infecções foi de 25,4% (N=29/114), sendo significativamente maior das encontradas em países desenvolvidos, que giram em torno de 4,0% a 10,0% (BOUZA et al., 2006; LIU; ZHANG; ZHAI, 2021; MICHALOPOULOS et al., 2006). As IRAS acabam representando a complicação não cardíaca mais importante após procedimentos e cirurgias cardiovasculares, com morbidade e mortalidade significativas (DE SANTO et al., 2008; MICHALOPOULOS et al., 2006). As infecções de sítio cirúrgico nesses pacientes apresentam impacto significativo em sua recuperação, além de custos mais expressivos em relação a outras cirurgias (KOLLEF et al., 1997). No nosso estudo, observamos alta frequência de episódios em sítio cirúrgicos nas UTIs coronarianas (12,0%) em decorrência de procedimentos cardiovasculares, prevalência esta, superior a encontradas na literatura (4% - 9%) (DE SANTO et al., 2008; JIANG et al., 2018; MICHALOPOULOS et al., 2006).

Outro aspecto analisado foram os episódios de infecções. Um estudo de prevalência realizado Vincent e colaboradores (2009) em UTIs de diversos países, demonstra que as pneumonias (63,55) e ICS (15,1%) foram as mais importantes. No Brasil, na investigação realizada por Braga e colaboradores (2018), estes mesmos sítios foram os mais frequentes, com índices de 53,0% em pneumonias e 27,6% em sepSES. Nossos resultados confirmam que o pulmão (54,1%) e o sangue, foram os sítios com maior número de episódios confirmados e que além de serem as mais frequentes em UTIs, são de pior prognóstico e proporcionam um impacto significativo nos níveis de mortalidade em pacientes hospitalizados, especialmente em países em desenvolvimento (CAIRNS; REILLY; BOOTH, 2010; DE LEÓN-ROSALES et al., 2000; VINCENT et al., 1995)

Atrelados a isso, os fatores de risco contribuem na piora do paciente e na alta prevalência dessas infecções (VINCENT, 2009). A literatura aponta que as comorbidades, a gravidade da doença e a imunossupressão são fatores chave no aumento das taxas de IRAS, além dos procedimentos médicos invasivos e o uso de antimicrobianos (ÁLVAREZ-LERMA et al., 2007; APOSTOLOPOULOU et al., 2013; VINCENT, 2009). Em nossa pesquisa, os fatores clássicos que foram mais significativos na comparação entre casos e controles: o uso de cateter venoso central, ventilação mecânica, o uso de sonda nasogástrica/enteral, o uso geral de antimicrobianos e o câncer. Embora a neoplasia tenha sido um fator independente para o risco de IRAS, o uso de antimicrobianos mostrou-se um problema de saúde importante que atinge todos os pacientes criticamente hospitalizados, principalmente quanto a seu uso

inapropriado. A alta frequência de dispositivos também se mostrou um grande risco nessas unidades, pois favorece a colonização e consequente infecção de micro-organismos (KAYE et al., 2010; RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN, 2009).

Detectamos ainda em nosso estudo um alto índice de dispositivos invasivos, principalmente em pacientes infectados. Os resultados sugerem que a aplicação de procedimentos concomitantes, favorece a aquisição de IRAS, sobretudo na utilização simultânea de CVC e VM, sendo esses, dispositivos associados significativamente à aquisição de sepSES e pneumonias, respectivamente (COUTO et al., 2006; XU et al., 2019). A literatura também indica que o risco na aquisição de infecções aumenta à medida que o paciente é submetido a esses mecanismos de tratamento por tempo prolongado (COUTO et al., 2006; GOULD et al., 2010). Ademais, os dados mostrados no estudo caso-controle pareado, revelam que os equipamentos invasivos foram mais expressivos nos pacientes hospitalizados que adquiriram IRAS,

Baseados nas infecções com critério microbiológico, a predominância de Gram-negativos é a mais significativa (34,6%), conforme registrados nos últimos anos em regiões de baixa e média renda (DIAS et al., 2021; ISKANDAR et al., 2021; SANDS et al., 2021). Em relação ao surgimento e disseminação de microrganismos, alguns fatores são também importante na epidemiologia das infecções nesses países, incluindo: (1) pacientes graves internados em UTIs, que são frequentemente expostos a inúmeros dispositivos invasivos e uso intenso de terapia empírica inadequada, como mencionado anteriormente; (2) a mobilidade social atual, com a facilidade de fazer viagens aéreas internacionais; (3) má implementação das práticas de prevenção e controle de infecção pela falta de recursos, humanos, tanto em qualidade e termos quantitativos e, finalmente, não menos importante; (4) saúde em países em desenvolvimento são afetados pela pobreza extrema, instabilidade política e doenças que podem ser de menor importância nas nações industrializadas; (5) micro-organismos como COVID-19 e clones de alto risco de bactérias multirresistentes com melhor adaptação ao ambiente e capacidade de difusão, têm uma vantagem seletiva (ALP; DAMANI, 2015; DE WAELE; DHAESE, 2019; HOUGHTON et al., 2020; RIBAS et al., 2020; ROSENTHAL et al., 2022). De modo geral, os BGNs encontrados foram os agentes causadores de pneumonias e infecções no trato urinário (69,8%, N=67/96), situação semelhante aos relatos encontrados na América Latina e outros países em desenvolvimento (38,0% - 92,0%) (ROSENTHAL et al., 2020a). Quanto as espécies predominantes, os *Staphylococcus* coagulase-negativo foram os mais diagnosticados (24,7%), decorrentes das infecções de corrente sanguínea,

particularmente aquelas relacionadas ao uso de cateter venoso central, seguindo a tendência mundial quanto a presença desse patógeno em UTIs (VINCENT et al., 2020).

A aplicação antimicrobiana em UTIs é muito importante para o tratamento dessas adversidades (MONIZ; COELHO; PÓVOA, 2021). No entanto, pacientes com cepas multirresistentes, principalmente aos carbapenêmicos, são mais propensos a receber terapia inicial inapropriada em relação aos contaminados com micro-organismos sensíveis devido a limitação nas alternativas de tratamento (ALKOFIDE et al., 2020). Existe uma forte relação entre a escolha da medicação inicial empírica e a mortalidade em pacientes críticos com infecções graves (TABAH et al., 2020). Nossos achados mostram que o tratamento empírico por região é um fator agravante para esse risco, sendo que essa terapia inicial variou entre 21,4% e 57,1%, mais expressivos dos que os encontrados em outros países (BASSETTI et al., 2020; RAMAN et al., 2015). Nesse sentido, é imprescindível o descalonamento de antimicrobianos, considerando que o fenótipo de multirresistência resulta em piores prognósticos (TABAH et al., 2020). Nesse processo, é realizada a substituição de um antibiótico de amplo espectro para outro de espectro mais estreito, ou ainda a feita interrupção de um ou mais antimicrobianos em terapias combinadas (TABAH et al., 2020).

As infecções causadas por bactérias resistentes a múltiplas classes de antimicrobianos tem se tornado cada vez mais comum, vem sendo discutida em todo o mundo e consiste em um dos mais sérios problemas de saúde da atualidade (ALANIS, 2005). Em 2015, o Plano de Ação Global em Resistência Microbiana teve como dois dos seus objetivos: melhorar a consciência e a compreensão da resistência antimicrobiana e otimizar a utilização de agentes antimicrobianos na saúde humana e animal (MENDELSON; MATSOSO, 2015). Essa foi uma tentativa de controlar a disseminação de micro-organismos multirresistentes selecionados pelo uso intenso e judicioso de antimicrobianos.

Historicamente, a resistência bacteriana tem sido mencionada como um grande problema, particularmente nas UTIs (FRIDKIN, 2001). Estudos brasileiros que avaliaram a epidemiologia de IRAS em UTI causada por micro-organismos multirresistentes mostraram que essas infecções são altamente prevalentes, principalmente aquelas causadas por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KCP), *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos (CAMPOS et al., 2019; ROSSI et al., 2019; URZEDO et al., 2021)

Visto a gravidade da resistência aos carbapenêmicos em UTIs e sua disseminação em países em desenvolvimento como o Brasil, recuperamos amostras de *A. baumannii* e *Klebsiella* spp. resistentes aos carbapenêmicos em algumas instituições coparticipantes, visto

a ampla disseminação desses micro-organismos no país. Em nosso estudo, todas as amostras de *A. baumannii* analisadas tiveram a presença do amplicom *bla*<sub>OXA-23</sub>. A alta prevalência desse gene foi registrada nos trabalhos feitos em diversas regiões do Brasil, onde sua frequência foi entre 70,0% e 94,2% nas cepas multirresistentes (CHAGAS et al., 2014; DALLA-COSTA et al., 2003; NEVES et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2019). Além disso, um estudo feito por Royer et al (2015), realizado na UTI de um hospital universitário em Minas Gerais, mostra que todos os isolados dessa cepa tiveram a presença do gene, assim como nosso estudo. Podemos inferir que a resistência em *A. baumannii* por *bla*<sub>OXA-23</sub> está amplamente disseminada no território brasileiro e que o cuidado na administração empírica de antimicrobianos de amplo espectro e a agilidade no diagnóstico microbiológico dessa espécie, são imprescindíveis no combate e controle de IRAS nas UTIs.

A maioria dos isolados de *Klebsiella* spp. avaliados neste estudo apresentaram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos com destaque para a presença do gene *bla*<sub>KPC</sub>. Nossos dados justificam a ameaça global das Enterobactérias produtoras de carbapenemases, devido ao alto índice de resistência que esse gene proporciona, especialmente em países como o Brasil (FUGA et al., 2020). Estudos dessa resistência na região Sul, detectaram prevalência em 80,0% de *bla*<sub>KPC</sub> em isolados clínicos (LORENZONI et al., 2017), corroborando os dados deste estudo, onde encontramos uma ocorrência de 83,3% para esse gene. Adicionalmente, a frequência que encontramos destaca a constante permanência desse fenótipo e mostra que, para *Klebsiella* spp., continua sendo a principal carbapenemase desde sua primeira detecção no Brasil em 2006 na cidade de Recife-PE (ALVES et al., 2018; CABRAL et al., 2015; SCAVUZZI et al., 2016).

Já a ocorrência de *bla*<sub>NDM-1</sub> em 50,0% dos isolados analisados neste estudo é preocupante e evidencia o avanço desse fenótipo no país. Rossi et al. (2018) foram um dos primeiros a relataram a presença desse gene em isolados clínicos de *K. pneumoniae* em dois pacientes internados em um hospital público em Minas Gerais. Um estudo multicêntrico realizado por da Silva et al (2019) detectou *bla*<sub>NDM-1</sub> em diferentes espécies de BGNs isolados de nove estados brasileiros. Além disso, outro estudo realizado no Nordeste detectou a ocorrência desse gene em 25% dos isolados de *K. pneumoniae* (FIRMO et al., 2020). A presença ambos os genes, *bla*<sub>KPC</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub> merece destaque, devido ao agravamento proporcionado pelo acúmulo desses mecanismos genéticos de resistência em um único grupo (OLIVEIRA et al., 2020). No Brasil, o acúmulo de determinantes de resistência já foi registrado em um estudo conduzido em um hospital universitário na região Sul, em que

detectaram a presença dos dois genes em espécies de *Klebsiella* spp. em isolados de colonização (NAVA et al., 2019). Nossos resultados encontraram esse perfil em cepas de *Klebsiella oxytoca* em uma UTI neonatal, sendo uma amostra proveniente de colonização e outras três de sepse graves, desse modo, reforçamos que a necessidade da vigilância constante das IRAS, uma vez que esses micro-organismos podem carrear a disseminação e a acumulação desses mecanismos de resistência dentro do ambiente hospitalar.

Um problema recorrente em países de recursos limitados é a escassez e a demora na identificação bacteriana e no perfil de resistência (OKEKE et al., 2005). Isto é um reflexo resultante da falta de laboratórios de microbiologia nos hospitais e/ou da qualidade dos existentes, proporcionando alto índice de IRAS sem a definição de critério microbiológico (ALLEGIANZI et al., 2011; VILAR-COMPTÉ; CAMACHO-ORTIZ; PONCE-DE-LEÓN, 2017). Nossos dados mostram que 65,5% dos infectados não possuíam cultura no dia correspondente e 54,4% estavam em tratamento empírico, salientando que o impacto e o encorajamento recorrente no uso excessivo de antibióticos de amplo espectro se tornam cada vez mais preocupante.

A preocupação com o uso racional de antimicrobianos cresce a cada ano e o CDC estima que 30% dos pacientes hospitalizados recebem tratamento desnecessário ou inadequado (CDC, 2019). O uso indiscriminado de antibióticos tem sido reconhecido como a principal causa no aumento da resistência de cepas microbianas, através da pressão seletiva que exercem sobre elas e que conseqüentemente, limitam progressivamente as opções terapêuticas existentes (BARLAM et al., 2016). Em regiões da América Latina, cerca de 75% dos antibióticos são prescritos erroneamente e a resistência tem sido observada em cerca de 50% dos microrganismos isolados (VERSPORTEN et al., 2016, 2018).

Evidenciando o alto índice de consumo de antimicrobianos, um relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2018, demonstra que a média de consumo diário de antimicrobianos no Brasil foi de 22,7%, sendo a maior nos países da América Latina. O país é seguido pela Bolívia (19,6%), Paraguai (19,38%) e Costa Rica (14,2%). Além disso, os resultados mostraram que as taxas em países europeus podem ser até quatro vezes menores do que nesses países em desenvolvimento (VERSPORTEN et al., 2018). O alto uso de antibióticos em UTIs, pode ser justificado pela alta prevalência de infecções hospitalares causadas por patógenos multirresistentes (GARCÍA-BETANCUR et al., 2021). Infelizmente, em nosso país, o problema é muito significativo entre os BGNs, devido à sua

adaptabilidade e desenvolvimento de mecanismos de resistência cada vez mais eficientes (GARCÍA-BETANCUR et al., 2021).

Para complicar ainda mais esse cenário, a demora na disponibilidade da cultura microbiológica e na identificação da cepa, bem como o teste de suscetibilidade *in vitro*, também apresentam grande impacto no regime antimicrobiano (MAURER et al., 2017). Dessa forma, a literatura evidencia que a falta de laboratórios microbiológicos na maioria dos hospitais do país e, portanto, a não identificação hábil das espécies e seus perfis de resistência, impactam diretamente no crescimento de tratamentos inadequados que desencadeiam altas taxas de mortalidade (BRAGA et al., 2019b). Esse problema foi fortemente evidenciado neste estudo através do percentual de diagnóstico microbiológico associado ao alto uso de tratamento empírico, como já mencionado.

Pacientes em UTIs muitas vezes necessitam do uso de antibióticos de amplo espectro para tratamento empírico, o que, por sua vez, apresenta alguns riscos importantes (NG et al., 2016). O tratamento empírico, em particular, é uma tarefa árdua e seu uso adequado é cada vez mais desafiador devido à multirresistência no ambiente hospitalar (NG et al., 2016). Os profissionais de saúde muitas vezes enfrentam um dilema: prescrever um tratamento empírico de amplo espectro que possa contribuir para o desenvolvimento de resistência, ou usar antimicrobianos de estreito espectro que podem não ser eficazes contra o agente causador?

Essa decisão é fundamental para a melhora do paciente e diferentes estratégias podem ser adotadas pelo profissional, determinadas de acordo com a endemicidade de espécies e de seus perfis de resistência em cada um dos hospitais e/ou regiões. Em nosso estudo, apesar da mudança dos padrões entre as regiões, os resultados apresentados nas figuras implicam que o uso de antimicrobianos de amplo espectro continua sendo a base do tratamento de infecções no cenário brasileiro, sendo os carbapenêmicos (19,2%), as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (18,3%) e os  $\beta$ -lactâmicos com inibidores (14,2%) os mais utilizados, semelhantes aos encontrados em estudos de países de baixa e média renda (BRAGA et al., 2019b; CURCIO et al., 2009; DOS SANTOS et al., 2007). O alto uso de carbapenêmicos em UTIs é relatado em estudos nacionais (BRAGA et al., 2019b; DOS SANTOS et al., 2007; FURTADO et al., 2019; ROSSI et al., 2019) e internacionais (CURCIO et al., 2011; GHANSHANI et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011), desse modo, cepas resistentes a esse antibiótico, como *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, estão emergindo nos últimos anos, designando poucas opções terapêuticas remanescentes.

Vale destacar que nossos achados indicam que, na região Centro-Oeste, o uso de cefalosporinas de amplo espectro foi mais prevalente (19,4%). Essa incidência justifica-se pela elevada taxa de tratamento empírico no dia correspondente (54,5%), uma vez que antibióticos de espectro estendido são as escolhas mais comuns para a terapêutica inicial (ALKOFIDE et al., 2020). Adicionalmente, o uso excessivo desse medicamento pode explicar a alta resistência bacteriana encontrada por Mota e colaboradores (2018), em estudo realizado em uma UTI nesta região, em que 51,9% dos BGNs eram resistentes a cefalosporinas de 3ª geração, e 43,0% eram resistentes a cefalosporinas de 4ª geração. Tais fatores influenciam na seleção de enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), o que dificulta o tratamento e restringe as alternativas de combate aos micro-organismos, além de aumentar o tempo de internação e mortalidade hospitalar (BOYLE; ZEMBOWER, 2015).

Em contrapartida, na região Sul, o padrão de prescrições não foi semelhante ao das outras localidades. Em nosso estudo nota-se um maior número de pacientes com tratamento direcionado a infecções (64,3%), bem como, um maior índice no diagnóstico microbiológico (69,2%, N= 9/13), explicando assim o motivo de  $\beta$ -Lactâmicos com inibidores, polimixinas e antifúngicos, serem mais expressivos nessa região do que nas demais. Sabe-se que as combinações de  $\beta$ -Lactâmicos/inibidores são importantes no combate a Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, uma vez que o arsenal terapêutico disponível se torna cada vez mais escasso, assim o uso racional é essencial (LIU et al., 2021).

Um fator diretamente associado ao consumo antimicrobiano é a epidemiologia de IRAS provocadas por micro-organismos multirresistentes. Estudos brasileiros que avaliaram a prevalência de infecções em UTIs indicam que as infecções causadas por BGNs multirresistentes são altamente comuns (BRAGA et al., 2018). Como nosso trabalho indica, as ações seguidas quanto ao esquema antimicrobiano de amplo espectro, principalmente em esquemas empíricos, têm causado o surgimento de cepas cada vez mais resistentes nas UTIs brasileiras. Como consequência, deve-se destacar que o tratamento para BGNs multirresistente é mais escasso, sendo a polimixina a única opção de tratamento em casos de pneumonia e sepse grave (ZAVASCKI et al., 2007).

As polimixinas são os agentes mais ativos contra micro-organismos resistentes aos carbapenêmicos e, como provável consequência do aumento de seu uso, os relatos de BGNs resistentes a esse grupo vem aumentando. Rossi et al. (2018) relatou um importante surto de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em um hospital terciário na região Sudeste e detectou que 39,1% dos isolado eram resistentes a Colistina/Polimixina e os associou ao

consumo prévio desse medicamento. Ao observarmos o consumo desse antimicrobiano no país, Braga et al. (2019) apontaram uma prevalência de 5,1% em UTIs. Encontramos no nosso estudo um aumento nesse consumo em determinadas regiões: Sul (10,5%), Centro-Oeste (8,3%) e Norte (6,3%). Percebemos assim, que ao longo do tempo as polimixinas estão sendo mais prescritas no Brasil e temos a preocupação de clones com essa resistência possam ser disseminados rapidamente. Adicionalmente, em um recente estudo indica que no período pandêmico da COVID-19, o consumo de polimixinas aumentou em média 17,5 vezes (DE CARVALHO HESSEL DIAS et al., 2022).

Em síntese, este estudo de prevalência nacional fornece dados alarmantes sobre a prevalência de IRAS em UTIs de adultos brasileiras principalmente em casos de pior prognóstico (sepse e pneumonia) bem como do uso de antibióticos. Ressaltando que o tratamento empírico foi expressivo nesses pacientes.

As perspectivas hoje nos hospitais de todo o país são sombrias, no que se refere as IRAS. Os resultados desse estudo apontam a necessidade urgente de estratégias de saúde pública com o objetivo de melhorar os programas de vigilância e prevenção de infecções no país, principalmente aquelas causadas por microrganismos multirresistentes. Reforçamos que a implantação de práticas de prevenção e controle mais efetivas bem como o uso mais judicioso de antimicrobianos deve ser prioridade no Brasil.

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem melhor compreensão da epidemiologia de IRAS nas regiões do Brasil em UTIs de adultos. O estudo permitiu as seguintes conclusões:

- ✓ Esse estudo fornece uma “fotografia” da situação das IRAS em UTIs de adultos no Brasil, com alta carga dessas infecções, principalmente as adquiridas na unidade, tanto em unidades clínico-cirúrgicas, como coronarianas, independentemente do tipo do hospital ou região.
- ✓ As pneumonias e as sepses são as infecções mais frequentes independente da região.
- ✓ Coletivamente, nossos dados confirmam achados prévios recentes de que a etiologia das IRAS no Brasil é predominantemente causada por bacilos Gram-negativos.
- ✓ Apenas a neoplasia mostrou-se como um fator independente no risco de infecções, porém a presença de dispositivos invasivos concomitantes, destacando-se o uso de CVC e VM, podem explicar em parte o porquê de pneumonias e sepses serem as principais infecções.
- ✓ O diagnóstico microbiológico não foi uma realidade no nosso país, com frequências abaixo do esperado principalmente nos hospitais não-universitários e com menos de 200 leitos.
- ✓ Elevada frequência (endemicidade) do fenótipo *bla*<sub>OXA23</sub> nos isolados de *A. baumannii*, onde todas as cepas apresentavam o gene, independentemente da região do país.
- ✓ Elevada frequência do fenótipo *bla*<sub>KPC</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub> nos isolados de *Klebsiella* spp. e a emergência do acúmulo de mecanismos de resistência em cepas que apresentaram os dois genes concomitantemente.
- ✓ O maior desafio das políticas públicas no controle e prevenção de IRAS no Brasil deve estar voltada para ações que são abrangentes o suficiente para se aplicar em hospitais de categorias e portes diferentes nas diferentes regiões do país.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUBAKAR, U. et al. Public policies on healthcare associated infections: A case study of three countries. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 139–144, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00722-9>
- ALANIS, A. J. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? **Archives of Medical Research**, [S. l.], v. 36, n. 6, p. 697–705, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>
- ALBERTI, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 108–121, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>
- ALDEYAB, M. A. et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 74, n. 1, p. 171–179, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04161.x>
- ALKOFIDE, H. et al. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence, Treatments, and Outcomes – A Retrospective Cohort Study. **Infection and Drug Resistance**, [S. l.], v. 13, p. 4653–4662, 2020. <https://doi.org/10.2147/IDR.S283488>
- ALLEGIANZI, B.; PITTET, D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 305–315, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.04.019>
- ALLEGIANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 377, n. 9761, p. 228–41, 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
- ALLEN, H. K. et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 251–259, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2312>

ALP, E.; DAMANI, N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. **Journal of infection in developing countries**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 1040–5, 2015. <https://doi.org/10.3855/jidc.6832>

ÁLVAREZ-LERMA, F. et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. **Medicina Intensiva**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 6–17, 2007. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74764-2](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74764-2)

ALVES, D. P. et al. Enterobacter cloacae harbouring blaKPC-2 and qnrB-1 isolated from a cystic fibrosis patient: a case report. **New Microbes and New Infections**, [S. l.], v. 25, p. 49–51, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.06.010>

ANDRADE, L. N. et al. Dissemination of bla KPC-2 by the Spread of Klebsiella pneumoniae Clonal Complex 258 Clones (ST258, ST11, ST437) and Plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae Species in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 55, n. 7, p. 3579–3583, 2011. <https://doi.org/10.1128/AAC.01783-10>

ANDRADE, L. N.; WOODFORD, N.; DARINI, A. L. C. International gatherings and potential for global dissemination of São Paulo metallo- $\beta$ -lactamase (SPM) from Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 196–197, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.006>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde** Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde: p. 1-84, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde: p. 1-96, 2017.

APOSTOLOPOULOU, E. et al. Surveillance of Device-Associated Infection Rates and Mortality in 3 Greek Intensive Care Units. **American Journal of Critical Care**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. e12–e20, 2013. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013324>

ARAÚJO, B. F. et al. Hypervirulence and biofilm production in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated in Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 67, n. 4,

p. 523–528, 2018. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000711>

ASSEFA, M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. **Pneumonia**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 4, 2022.

<https://doi.org/10.1186/s41479-022-00096-z>

AYOBAMI, O. et al. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. **Emerging Microbes & Infections**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1747–1759, 2019. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1698273>

BAIOU, A. et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 110, p. 165–171, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.027>

BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 62, n. 10, p. e51–e77, 2016.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>

BASSETTI, M. et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections.

**International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 56, n. 6, p. 106–184, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106184>

BASSI, G. L. et al. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia?

**Current Opinion in Infectious Diseases**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 171–177, 2010.

<https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328337241a>

BERTONCHELI, C. M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 577–599,

2008. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400005>

BOUZA, E. et al. Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008).

**Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 224–230, 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.06.019>

BOYLE, D. P.; ZEMBOWER, T. R. Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. **Urologic Clinics of North America**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 493–505, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.005>

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**, [S. l.], v. 99, n. 3, p. 318-324, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>

BRAGA, I. A. et al. Using point prevalence survey to define burden of antimicrobial use among 35 adult intensive care units in Brazil. **Infectious Diseases**, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 459-462, 2019. a. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1581371>

BRUSSELAERS, N.; VOGELAERS, D.; BLOT, S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. **Annals of Intensive Care**, [S. l.], v. 1, p. 47, 2011. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-47>

CABRAL, A. B. et al. Detection of bla KPC-2 in *Proteus mirabilis* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 94–95, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0152-2014>

CAIRNS, S.; REILLY, J.; BOOTH, M. Prevalence of healthcare-associated infection in Scottish intensive care units. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 76, n. 4, p. 308-310, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.05.010>

CAMPOS, P. A. et al. Early Dissemination of IncQ1 Plasmids in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* CG258. **Microbial Drug Resistance**, [S. l.], v. 25, n. 8, p. 1257–1259, 2019. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0123>

CARVALHO, K. R. et al. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying blaOXA-23 collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 25–28, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.12.009>

CHAGAS, T. P. G. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): countrywide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79).

**Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 79, n. 4, p. 468–472, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.006>

CHEN, L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding.

**Trends in Microbiology**, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 686–696, 2014. DOI: 10.1016/j.tim.2014.09.003.

<https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.003>.

COLLINS, A. S. Preventing Health Care–Associated Infections. *In: Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2008. cap. 42. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2683/#\\_NBK2683\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2683/#_NBK2683_pubdet_). Acesso em: 19 jul. 2022.

COUTO, R. C. et al. Risk Factors for Nosocomial Infection in a Neonatal Intensive Care Unit.

**Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 571–575, 2006.

<https://doi.org/10.1086/504931>

CURCIO, D. et al. Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: An observational study. **Journal of Chemotherapy**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 527–534, 2009.

<https://doi.org/10.1086/504931>

CURCIO, D. J. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. **Revista Argentina de Microbiologia**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 203–211, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S0325-75412011000300007>

DA SILVA, I. R. et al. Distribution of Clinical NDM-1- Producing Gram-Negative Bacteria in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 394–399, 2019.

<https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0240>

DAIKOS, G. L. et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of

Carbapenems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 2322–2328,

2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>

DALLA-COSTA, L. M. et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical**

**Microbiology**, [S. l.], v. 41, n. 7, p. 3403–3406, 2003.

<https://doi.org/10.1128/JCM.41.7.3403-3406.2003>

DE CARVALHO HESSEL DIAS, V. M. et al. Trend analysis of carbapenem- resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 120, p.43–47, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.11.011>

DE LEÓN-ROSALES, S. P et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. **Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 1316-1321, 2000.

<https://doi.org/10.1097/00003246-200005000-00010>

DE OLIVEIRA SANTOS, J. V. et al. Panorama of Bacterial Infections Caused by Epidemic Resistant Strains. **Current Microbiology**, [S. l.], v. 79, n. 6, p. 175, 2022.

<https://doi.org/10.1007/s00284-022-02875-9>

DE SANTO, L. S. et al. Microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery: an 18-month prospective tertiary care centre report. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 666–672, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.046>

DE WAELE, J. J.; DHAESE, S. Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 89–97, 2019.

<https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1568239>

DEKA, S. et al. High Prevalence of Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Surgical Site Infection in a Tertiary Care Hospital of Northeast India. **Cureus**, [S. l.], 2020.

<https://doi.org/10.7759/cureus.12208>

DEPTUŁA, A et al. Risk factors for healthcare-associated infection in light of two years of experience with the ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infection and antimicrobial use in Poland. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 90, n. 4, p. 310–315, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.03.005>

DHILLON, R.; CLARK, J. Infection in the intensive care unit (ICU). **Current Anaesthesia & Critical Care**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 175–182, 2009. DOI:

10.1016/j.cacc.2009.01.003. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2009.01.003>

DIAS, V. M. de C. H. et al. Active surveillance of carbapenem-resistant Gram-negative healthcare-associated infections in a low-middle-income country city. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 101540, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101540>

DORON, S.; DAVIDSON, L. E. Antimicrobial Stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 86, n. 11, p. 1113–1123, 2011. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>

DOS SANTOS, E. F et al. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 355–9, 2007. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702007000300011>

DUDECK, M. A et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 41, n. 12, p.1148–1166, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.09.002>

ELIOPOULOS, G. M.; COSGROVE, S. E.; CARMELI, Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 36, n. 11, p. 1433–1437, 2003. <https://doi.org/10.1086/375081>

ERDEM, H. et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran - A prospective multicenter point prevalence study. **Journal of Infection**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 131-140, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.11.001>

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). ECDC Surveillance Report: **Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-termcare facilities**. Stockholm: ECDC, 2013. p. 1-57.

Disponível em:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2013.pdf>. Acesso em:

20/07/2022

FIRMO, E. F. et al. Association of *bla*NDM-1 with *bla*KPC-2 and aminoglycoside-modifying enzyme genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens*

clinical isolates in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [S. l.], v. 21, p. 255–261, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.026>

FORTALEZA, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 96, n. 2, p. 139–144, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

FOUNOU, R. C.; FOUNOU, L. L.; ESSACK, S. Y. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 12, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>

FRIDKIN, S. K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. **Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 64–68, 2001. <https://doi.org/10.1097/00003246-200104001-00002>

FRIDKIN, S. K. et al. Magnitude and Prevention of Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 479–496, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70366-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70366-4)

FUGA, B. et al. Novel small IncX3 plasmid carrying the blaKPC-2 gene in high-risk *Klebsiella pneumoniae* ST11/CG258. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 96, n. 2, p. 114900, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114900>

FURTADO, D. M. F et al. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S. l.], v. 10, n. 0, p. 1–8, 2019. <https://doi.org/10.5123/S2176-6223201900041>

GAJDÁCS, M et al. Detection of VIM, NDM and OXA-48 producing carbapenem resistant Enterobacterales among clinical isolates in Southern Hungary. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, [S. l.], v. 67, n. 4, p. 209–215, 2020. <https://doi.org/10.1556/030.2020.01181>

GALES, A. C. et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagnostic microbiology and infectious disease**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 354–60, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>

GARCÍA-BETANCUR, J. C. et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, [S. l.], v. 19, n.2, p. 197–213, 2021. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>

GENÇ, S.; KOLAYLI, F.; ÖZÇELİK, E. Y. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K. pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 192–198, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.009>

GHALI, H et al. Trends of Healthcare-associated Infections in a Tunisian University Hospital and Impact of COVID-19 Pandemic. **INQUIRY: The Journal of HealthCare Organization, Provision, and Financing**, [S. l.], v. 58, p. 004695802110679, 2021. <https://doi.org/10.1177/00469580211067930>

GHANSHANI, R. et al. Epidemiological study of prevalence, determinants, and outcomes of infections in medical ICU at a tertiary care hospital in India. **Lung India**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 441, 2015. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.164155>

GONÇALVES, I. R. et al. First case of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 of the same pulsotype of multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Minas Gerais, Brazil. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 431–432, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.04.016>

GOOTZ, T. D. The Global Problem of Antibiotic Resistance. **Critical Reviews™ in Immunology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 79–93, 2010. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i1.60>

GOULD, C. V. et al. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 319–326, 2010. <https://doi.org/10.1086/651091>

GROHSKOPF, L. A. et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 140, n. 4, p. 432–438, 2002. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122499>

HIGGINS, P. G.; LEHMANN, M.; SEIFERT, H. Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 305, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.014>

HORAN, T. C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 36, n. 5, p. 309-332, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

HOU, X. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 759–768, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140138>

HOUGHTON, C. et al. Barriers and facilitators to healthcare workers' adherence with infection prevention and control (IPC) guidelines for respiratory infectious diseases: a rapid qualitative evidence synthesis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2020, n. 8, 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013582>

HUANG, Y. et al. *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Clinical Efficacy of Combined Antimicrobial Therapy and in vitro Drug Sensitivity Test Results. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 10, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00092>

HUNTER, J. D. Ventilator associated pneumonia. **Postgraduate Medical Journal**, [S. l.], v. 82, n. 965, p. 172–178, 2006. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036905>

ISHIKANE, M. et al. The impact of infectious disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. e0215996, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215996>

ISKANDAR, K. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 63, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00931-w>

JIANG, W. et al. Morbidity and Mortality of Nosocomial Infection after Cardiovascular Surgery: A Report of 1606 Cases. **Current Medical Science**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 329–335, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1883-4>

KANAFANI, Z. A. et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* species: a seven-year experience from a tertiary care center in Lebanon. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 9, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0297-6>

KANJ, S. S. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], p. 106633, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106633>

KAYE, K. S. et al. Suction Regulators: A Potential Vector for Hospital-Acquired Pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 772–774, 2010. <https://doi.org/10.1086/653820>

KAYE, K. S.; POGUE, J. M. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S. l.], v. 35, n. 10, p. 949–962, 2015. <https://doi.org/10.1002/phar.1636>

KIENINGER, A. N.; LIPSETT, P. A. Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **Surgical Clinics of North America**, [S. l.], v. 89, n. 2, p. 439–461, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.11.001>

KOLLEF, M.; BURNHAM, C. Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Emerging Diagnostic Technologies. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 38, n. 03, p. 253–263, 2017. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599224>

KOLLEF, M. et al. The Impact of Nosocomial Infections on Patient Outcomes Following Cardiac Surgery. **Chest**, [S. l.], v. 112, n. 3, p. 666–675, 1997. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.666>

LE, N. K. et al. High prevalence of hospital-acquired infections caused by gram-negative carbapenem resistant strains in Vietnamese pediatric ICUs. **Medicine**, [S. l.], v. 95, n. 27, p. e4099, 2016. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004099>

LEE, R. A. et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Clinical Management and Mortality in Patients with Candidemia. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 68, n. 9, p. 1585–1587, 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy849>

LISBOA, T. et al. Prevalência de infecção nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio

Grande do Sul. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S. l.], v. 19, n. 4, 2007. a.

<https://doi.org/10.1590/s0103-507x2007000400002>

LIU, Y. et al. Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. **Theranostics**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 4910–4928, 2021.

<https://doi.org/10.7150/thno.56205>

LIU, Z.; ZHANG, X.; ZHAI, Q. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery. **Medicine**, [S. l.], v. 100, n. 4, p. e24162, 2021.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024162>

LO, E. et al. Strategies to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in AcuteCare Hospitals. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 29, n. S1, p. S41– S50, 2008. <https://doi.org/10.1086/591066>

LORENZONI, V. V. et al. Evaluation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 50, n. 5, p.685–688, 2017.

<http://doi.org/10.1590/0037-8682-0209-2017>

LÜ, Y. et al. A multi-center nested case-control study on hospitalization costs and length of stay due to healthcare-associated infection. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 99, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0386-1>

LYNCH, J. P.; CLARK, N. M.; ZHANEL, G. G. Infections Due to *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* Complex: Escalation of Antimicrobial Resistance and Evolving Treatment Options. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 43, n. 01, p. 097–124, 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741019>

MADEC, J. Y. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 23, n. 11, p. 826–833, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.013>

MAGILL, S. S. et al. Prevalence of Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals in Jacksonville, Florida. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 283–291, 2012. <https://doi.org/10.1086/664048>

MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 370, n. 13, p. 1198-2008, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAKI, G.; ZERVOS, M. Health Care–Acquired Infections in Low- and Middle-Income Countries and the Role of Infection Prevention and Control. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 827–839, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.04.014>

MARTINS, A. F. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme: Dissemination in Southern Brazil. **Infection**, [S.l.], v. 37, n. 5, p. 474–476, 2009. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9003-9>

MATHUR, P. Prevention of Healthcare-Associated Infections in Low- and Middle-Income Countries: The ‘Bundle Approach’. **Indian Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 155–162, 2018. [https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM\\_18\\_152](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_152)

MAURER, F. P. et al. Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinical microbiology laboratory: implications for patient care and antimicrobial stewardship programs. **Infectious Disease Reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2017. <https://doi.org/10.4081/idr.2017.6839>

MENDELSON, M.; MATSOSO, M. P. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. **South African Medical Journal**, [S. l.], v.105, n. 5, p. 325, 2015. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9644>

MENG, M.; LI, Y.; YAO, H. Plasmid-Mediated Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Soil. **Antibiotics**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 525, 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040525>

MEYER, E. et al. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 303, n. 6–7, p.

388–395, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.04.004>

MICHALOPOULOS, A. et al. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 456–460, 2006. a.

<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.035>

MIGLIARA, G. et al. Prior Antibiotic Therapy and the Onset of Healthcare-Associated Infections Sustained by Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients: A Nested Case–Control Study. **Antibiotics**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 302, 2021.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics10030302>

MONIZ, P.; COELHO, L.; PÓVOA, P. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. **Advances in Therapy**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 164–179, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-1558-w>

[w](#)

MOREIRA, M. R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical- surgical intensive care unit. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 39–44, 2013.

<https://doi.org/10.1590/0037-868216722013>

MOSTACHIO, A. K. et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding oxacillinases and metallo- $\beta$ -lactamases in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 58, n. 11, p. 1522–1524, 2009.

<https://doi.org/10.1099/jmm.0.011080-0>

MOTA, F. S. da; OLIVEIRA, H. A. de; SOUTO, R. C. F. Profile and prevalence of antimicrobial resistance of negative-Gram bacteria isolated from intensive care patients. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S. l.], v. 50, n. 3, 2018.

<https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800740>

NAAS, T.; DORTET, L.; IORGA, B. I. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. **Current drug targets**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. 1006–28, 2016.

<https://doi.org/10.2174/1389450117666160310144501>

NAVA, R. G. et al. New sequence type in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring the bla<sub>NDM-1</sub>-encoding gene in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 79, p. 101–103, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.012>

NAVON-VENEZIA, S.; KONDRATYEVA, K.; CARATTOLI, A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 41, n. 3, p. 252–275, 2017. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>

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. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 556–563, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.004>

NG, T. M. et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e0153696, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153696>

NICOLETTI, A. G. et al. Clonal Complex 258, the Most Frequently Found Multilocus Sequence Type Complex in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Brazilian Hospitals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 56, n. 8, p. 4563–4564, 2012. <https://doi.org/10.1128/AAC.00219-12>

NOGUEIRA-JUNIOR, C. et al. Characterization of epidemiological surveillance systems for healthcare-associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 1, 2014. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00044113>

OKEKE, I. N. et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and status. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 5, n. 8, p. 481–493, 2005. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70189-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70189-4)

OLIVEIRA, E. A. de. High rate of detection of OXA-23-producing *Acinetobacter* from two general hospitals in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 52, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2019>

OLIVEIRA, E. M. de. High plasmid variability, and the presence of IncFIB, IncQ, IncA/C, IncHI1B, and IncL/M in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with bla<sub>KPC</sub> and bla

NDM from patients at a public hospital in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 53, 2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0397-2020>

OSME, S. F. et al. Financial impact of healthcare-associated infections on intensive care units estimated for fifty Brazilian university hospitals affiliated to the unified health system. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 117, p. 96–102, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.012>

PADOVEZE, M. C. et al. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 76, n. 4, p. 311–315, 2010. <https://doi.org/1016/j.jhin.2010.07.005>

PADOVEZE, M. C. et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. **American journal of infection control**, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 74–9, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.004>

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 995–1001, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004825>

PALZKILL, T. Structural and Mechanistic Basis for Extended-Spectrum Drug-Resistance Mutations in Altering the Specificity of TEM, CTX-M, and KPC  $\beta$ -lactamases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [S. l.], v. 5, 2018. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00016>

PHU, V. D. et al. Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in Vietnamese adult intensive care units. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e0147544, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147544>

PITOUT, J. D. D. et al. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 33, n. 1, 2019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-19>

PITTET, D. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 68, n. 4, p. 285–292, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.12.013>

PORTO, A. P. M. et al. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 104, n. 2, p. 165–171, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.10.016>

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: The Versatile  $\beta$ -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, [*S. l.*], v. 20, n. 3, p. 440–458, 2007.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>

RAMAN, G. et al. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 15, n. 1, p. 395, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1123-5>

RELLO, J. et al. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. **Chest**, [*S. l.*], v. 122, n. 6, p. 2115–2121, 2002.

<https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2115>

RIBAS, R. M. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and healthcare-associated infections: Emerging and future challenges for public health in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [*S. l.*], v. 37, p. 101675, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101675>

RICHARDS, M. J. et al. Nosocomial Infections in Combined Medical-Surgical Intensive Care Units in the United States. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [*S. l.*], v. 21, n. 8, p. 510-515, 2000. <https://doi.org/10.1086/501795>

RIPABELLI, G. et al. Healthcare-associated infections point prevalence survey and antimicrobials use in acute care hospitals (PPS 2016–2017) and long-term care facilities (HALT-3): a comprehensive report of the first experience in Molise Region, Central Italy, and targeted in. **Journal of Infection and Public Health**, [*S. l.*], v. 12, n. 4, p. 509–515, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.060>

RITCHIE, D. J.; ALEXANDER, B. T.; FINNEGAN, P. M. New Antimicrobial Agents for Use in the Intensive Care Unit. **Infectious Disease Clinics of North America**, [*S. l.*], v. 23, n. 3, p. 665–681, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.010>

RIVERA-IZQUIERDO, M. et al. OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. **Antibiotics**, [*S. l.*], v. 10, n. 1, p. 89, 2021. <https://10.3390/antibiotics10010089>

ROCHA, L. A. et al. Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of *Staphylococcus aureus* in

intensive care units. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 41, n. 12, p.1236–1240, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.04.009>

RODRIGUES, A. C. S. et al. Molecular Epidemiology of bla KPC-Encoding *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Public Hospitals in Midwest of Brazil. **Microbial Drug Resistance**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 1–6, 2022. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0289>

RODRIGUES, Y. C. et al. The Spread of NDM-1 and NDM-7-Producing *Klebsiella pneumoniae* Is Driven by Multiclonal Expansion of High-Risk Clones in Healthcare Institutions in the State of Pará, Brazilian Amazon Region. **Antibiotics**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 1527, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121527>

ROSENTHAL, V. D. et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 145, n. 8, p. 582–591, 2006. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

ROSENTHAL, V.D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 95- 104.e2, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.12.004>

ROSENTHAL, V. D. et al. The impact of COVID-19 on health care–associated infections in intensive care units in low- and middle-income countries: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 118, p. 83–88, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.041>

ROSENTHAL, V. D.; MAKI, D. G.; GRAVES, N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. **American Journal of Infection Control**, [S.l.], v. 36, n. 9, p. e1–e12, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.06.003>

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. **American journal of infection control**, [S. l.], v. 42, n. 9, p. 942–56, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.05.029>

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module.

**American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 423–432, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>

ROSSI, F. et al. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 98–101, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.011>

ROSSI, I. et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 94, n. 4, p. 322–329, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>

ROSSI, I. et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 47, n. 12, p. 1431–1435, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.07.009>

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. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 350–357, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.03.009>

RUIZ-GARBAJOSA, P. et al. Multiclonal dispersal of KPC genes following the emergence of non-ST258 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in Madrid, Spain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 68, n. 11, p. 2487–2492, 2013.

<https://doi.org/10.1093/jac/dkt237>

RUIZ, J. et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. **Medicina Intensiva (English Edition)**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 266–273, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.medine.2017.07.004>

RUSSO, A. et al. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. **Journal of Infection**, [S. l.], v. 79, n. 2, p. 130–138, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.017>

SABINO, S. S. et al. Infections and antimicrobial resistance in an adult intensive care unit in a Brazilian hospital and the influence of drug resistance on the thirty-day mortality among patients with bloodstream infections. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 1–4, 2020.

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0106-2019>

SALEEM, Z. et al. Point prevalence surveys of health-care- associated infections: a systematic review. **Pathogens and Global Health**, [S. l.], v. 113, n.4, p. 191–205, 2019. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>

SANDS, K. et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. **Nature Microbiology**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 512–523, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00870-7>

SANTORO, A. et al. Epidemiology and Risk Factors Associated with Mortality in Consecutive Patients with Bacterial Bloodstream Infection: Impact of MDR and XDR Bacteria. **Open Forum Infectious Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 11, 2020. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa461>

SAWA, T.; KOOGUCHI, K.; MORIYAMA, K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. **Journal of Intensive Care**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 13, 2020. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>

SCAVUZZI, A. M. L.; ALVES, Luiz Carlos; VERAS, Dyana Leal; BRAYNER, Fábio André; LOPES, Ana Catarina Souza. Ultrastructural changes caused by polymyxin B and meropenem in multiresistant *Klebsiella pneumoniae* carrying bla KPC-2 gene. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 65, n. 12, p. 1370–1377, 2016. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000367>

SEKAR, U. OXA-181 Beta Lactamase is not a Major Mediator of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, [S.l.], 2013. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5884.3379>

SELLERA, F. P. et al. *Escherichia coli* carrying IncX4 plasmid-mediated mcr-1 and bla CTX-M genes in infected migratory *Magellanic penguins* (*Spheniscus magellanicus*). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], p. dkw543, 2016. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw543>

SELLERA, F. P. et al. Detection of IncN-pST15 one-health plasmid harbouring bla KPC- 2 in a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated from an infected dog, Brazil. **Transboundary and Emerging Diseases**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 3083–3088, 2021. <https://doi.org/10.1111/tbed.14006>

SHAHIDA, S. M. et al. Hospital Acquired Infections in Low- and Middle-Income Countries: Root Cause Analysis and the Development of Infection Control Practices in Bangladesh. **Open Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 06, n. 01, p. 28–39, 2016.

<https://doi.org/10.4236/ojog.2016.61004>

SILVA, E. et al. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: A subanalysis of EPIC II study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S. l.], v.24, n. 2, p. 143–150, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200008>

SMIDDY, M. P.; MURPHY, O. M. The use of point prevalence surveys of healthcare-associated infection to identify risk factors and facilitate infection prevention and control planning. **Healthcare Infection**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 162-167, 2013.

<https://doi.org/10.1071/HI13022>

STARLING, C. E. F.; COUTO, B. R. G. M.; PINHEIRO, S. M. C. Applying the centers for disease control and prevention and national nosocomial surveillance system methods in Brazilian hospitals. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 303–311, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(97\)90022-5](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(97)90022-5)

SUETENS, C. et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: Results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. **Eurosurveillance**, [S. l.], v. 23, n. 46, 2018. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>

SULIS, G.; SAYOOD, S.; GANDRA, S. Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 147–160, 2022. <https://doi.org/1080/14787210.2021.1951705>

TABAH, A. et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patient. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 245–265, 2020.

<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>

TANWAR, J. et al. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, [S. l.], v. 2014, p. 1–7, 2014.

<https://doi.org/10.1155/2014/541340>

TOLENTINO, F. M. et al. Endemicity of the High-Risk Clone *Klebsiella pneumoniae* ST340 Coproducing QnrB, CTX-M-15, and KPC-2 in a Brazilian Hospital. **Microbial Drug Resistance**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 528–537, 2019.

<https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0006>

TRILLA, A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 20, n. S3, p. S1–S4, 1994. <https://doi.org/10.1007/BF01745243>

URZEDO, J. E. et al. The rising problem of hospital antimicrobial resistance and the challenges of antibiotic prescription in Brazil. **Journal of Chemotherapy**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. 358–359, 2021. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1853976>

VANDEWOUDE, K. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 269–276, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.006>

VANDRESEN, D. et al. Community Origin and Previous Use of Antimicrobials Increase the Risk of Nosocomial Multidrug-resistant Bacteria Colonisation in the Intensive Care Unit in a Brazilian Hospital. **The Open Public Health Journal**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 449–454, 2019. <https://doi.org/10.2174/1874944501912010449>

VERSPORTEN, A. et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. e619–e629, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4)

VERSPORTEN, A. et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 71, n. 4, p. 1106–1117, 2016. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv418>

VICENTINI, C. et al. Point prevalence data on antimicrobial usage in Italian acute-care hospitals: Evaluation and comparison of results from two national surveys (2011–2016). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 579–584, 2020. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.18>

VILAR-COMPTE, D.; CAMACHO-ORTIZ, A.; PONCE-DE-LEÓN, S.

Infection Control in Limited Resources Countries: Challenges and Priorities. **Current Infectious Disease Reports**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 20, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0572-y>

VINCENT, J. L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, [S. l.], v. 302, n. 21, p. 2323, 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

VINCENT, J. L. et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v. 323, n. 15, p. 1478-1487, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>

VINCENT, J. L. et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 274, n. 8, p. 639-644, 1995. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530080055041>

VON-WINTERSDORFF, C. J. H. et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 7, 2016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>

WOODFORD, N. et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 351–353, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004>

WORLD HEALTH ORGANIZATION, (WHO). Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, [S. l.], 2011. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507_eng.pdf). Acesso em: 28/07/22

WU, W. et al. NDM Metallo- $\beta$ -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 32, n. 2, 2019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-18>

XU, Y. et al. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients receiving mechanical ventilation. **Clinical Interventions in Aging**, [S. l.], v. 14, p. 1027– 1038, 2019. <https://doi.org/10.2147/CIA.S197146>

ZARAGOZA, R.; RAMÍREZ, P.; LÓPEZ-PUEYO, M. J. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 320–327, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>

ZAVASCKI, A. P. et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 60, n. 6, p. 1206–1215, 2007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm357>

ZINGG, W. et al. National point prevalence survey on healthcare-associated infections in acute care hospitals, Switzerland, 2017. **Eurosurveillance**, [S. l.], v. 24, n. 32, 2019.

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.1800603>

## APÊNDICE A – CARTA DE APRESENTAÇÃO DO PROJETO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
 Instituto de Ciências Biomédicas  
 6.1.1.1  
 Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia  
 Aplicadas



Prezado Diretor,

Solicito a sua aprovação para participação do Hospital no projeto de pesquisa “**Monitoramento Multicêntrico de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde e do seu custo em Unidades de Terapia Intensiva em Hospitais de Referência em Minas Gerais e no Brasil: Impacto da multirresistência**”, que tem como coordenadores Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosineide Marques Ribas (Professora associada e pesquisadora no Laboratório de Microbiologia Molecular ICBIM/UFU) e o Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho (Professor titular e pesquisador no Laboratório de Microbiologia Molecular ICBIM/UFU).

O projeto se trata de um estudo multicêntrico de prevalência e disseminação de micro-organismos multirresistentes de infecções relacionadas à saúde (IRAS) em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em diversos estados brasileiros. O projeto já foi aprovado pela FAPEMIG processo APQ 03476-13 (Programa Pesquisa para o SUS). O trabalho tem como um de seus objetivos fornecer subsídio para política nacional na prevenção de IRAS. O seu hospital foi indicado como o hospital participante no projeto de pesquisa. Como referido no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo comitê de ética, será mantido total sigilo quanto ao hospital coparticipante da pesquisa.

Encaminho o projeto aprovado pela FAPEMIG com o respectivo TCLE para o gestor hospitalar e o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP 2.844.144 – 25/08/2018). Esperamos contar com a aprovação para a realização do projeto junto a vossa instituição permaneço à disposição para o envio de outras informações que julgar relevantes.

Cordialmente,

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosineide Marques Ribas  
 Professora Associada/ Pesquisadora UFU  
 rosi\_ribas@yahoo.com.br

Paulo Pinto Gontijo-Filho  
 Professor Titular/ Pesquisador UFU  
 gontijofilho@ufu.br

## APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
 Instituto de Ciências Biomédicas  
 Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Prezado(a) senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Monitoramento Multicêntrico de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde e do seu custo em Unidades de Terapia Intensiva em Hospitais de Referência em Minas Gerais e no Brasil: Impacto da multirresistência”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas; Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho; Prof. Dr. Deivid Willian da Fonseca Batistão e Prof. Dra. Sabrina Royer; Pós-doutoranda Dra. Paola Amaral de Campos; doutorandos: Luiz Gustavo Machado; Bruna Fuga Araújo; Melina Lorraine Ferreira; Iara Rossi Gonçalves; técnicas: Dra. Cristiane Silveira Brito e Lícia Luddendorf Queiroz, todos membros integrantes da Universidade Federal de Uberlândia (UFU); Iolanda Alves Braga (Enfermeira/Gerente HC-UFU); Simone Franco Osme (Farmacêutica Membro CCIH HC-UFU) e Jane Eire Urzedo (Enfermeira CCIH HC-UFU).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Luiz Gustavo Machado e poderá ser encaminhado em arquivo no formato PDF, assinado e carimbado para o e-mail [machado.luz@gmail.com](mailto:machado.luz@gmail.com), ou ainda entregue no dia da visita à instituição.

Na sua participação, você receberá visitas dos pesquisadores, nas quais serão avaliados todos os pacientes internados na UTI de adultos e Unidade Coronariana (caso a instituição tenha), onde serão coletados dados sobre as doenças de base, procedimentos invasivos, uso de antimicrobianos e resultados de exames microbiológicos nos prontuários dos pacientes internados, realizando-se assim um inquérito pontual de prevalência de IRAS nesta instituição. Durante o inquérito serão selecionados alguns pacientes, como casos e controles, e utilizaremos o tempo de internação na unidade e alguns fatores de risco para IRAS como critérios comparativos para o cálculo dos custos hospitalares, toda a metodologia será feita apenas tendo como base os valores que são disponibilizados pelo SUS. Oportunamente, serão coletadas amostras de cepas já isoladas de *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa. O deslocamento, estadia e alimentação do participante em decorrência unicamente da coleta de dados serão cobertos pela pesquisa.

O risco do trabalho é a identificação dos participantes da pesquisa. No entanto a equipe de pesquisa destaca e se responsabiliza pela privacidade e a confidencialidade das informações manuseadas e obtidas, bem como pela formação e utilização de banco de dados. Os benefícios serão a determinação da prevalência pontual das IRAS em UTIs de hospitais representativos no Brasil; quantificar o impacto das IRAS sobre os custos hospitalares e avaliar a disseminação de clones de alto risco entre as linhagens de *K. pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, ..... de ..... de 20....

---

Pesquisador: Luiz Gustavo Machado

Avenida Pará, 1720, Bloco 2B, Sala 210, Umuarama, Uberlândia-MG

E-mail: machado.lug@gmail.com

Telefone: (34) 3225-8574

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Assinatura do participante da pesquisa

## APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Idade: \_\_\_\_ Sexo: F  M  Número do leito: \_\_\_\_\_  
 Data da internação no hospital: \_\_/\_\_/\_\_ Data da internação na UTI: \_\_/\_\_/\_\_  
 Número de leitos de UTI: \_\_\_\_\_ Número de leitos no hospital: \_\_\_\_\_  
 ID do hospital: \_\_\_\_\_ Região de planejamento \_\_\_\_\_  
 Classificação UTI:  cirúrgica/  coronariana/ ( ) neurológica/ ( ) geral  
 Classificação Hospital:  universitário/  público/ ( ) privado

Diabetes		Neoplasia		<b>Especificar:</b>
DPOC		Insuficiência cardíaca		
AVC		Obesidade		
HIV positivo		Politrauma		
Insuficiência hepática		Transplante		
Insuficiência renal		Outra		

Infecção no momento da admissão: S ( ) N ( ).

Especificar infecção comunitária 1: \_\_\_\_\_

Especificar infecção comunitária 2: \_\_\_\_\_

**Dispositivos invasivos**

CVC  NP

SNG/SNE  HEMO

SVD  VM

DRENO  TR

Outros:  Especificar: \_\_\_\_\_

Cirurgia: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

**IRAS - Topografia:**

Sítio 1: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_ agente etiológico isolado: S ( ) N ( )

Mic \_\_\_\_\_ Isolamento: \_\_/\_\_/\_\_

**Antibiograma:**

Amoxicilina	Cefoxitina	Gentamicina	Rifampicina
Amoxicilina/Clav	Ceftazidima	Imipenem	Sulfazotrin
Ampicilina	Ceftriaxone	Levofloxacina	Sulfametoxazol
Aztreonam	Ciprofloxacina	Meropenem	Tigeciclina
Benzilpenicilina	Colistina	Nitrofurantoina	Teicoplanina
Cefalotina	Clindamicina	Oxacilina	Tetraciclina
Cefepime	Ertapenem	Pipe/Tazo	Vancomicina
Cefotaxima	Eritromicina	Polimixina	

Outros: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO A – APROVAÇÃO TO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 <p><b>UFU</b> Comitê de Ética em Pesquisas</p>	<p><b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA/MG</b></p>	 <p><b>Plataforma Brasil</b></p>
<p><b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b></p>		
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p>		
<p><b>Título da Pesquisa:</b> Monitoramento Multicêntrico de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde e do seu custo em Unidades de Terapia Intensiva em Hospitais de Referência em Minas Gerais e no Brasil: Impacto da multirresistência</p>		
<p><b>Pesquisador:</b> Rosineide Marques Ribas</p>		
<p><b>Área Temática:</b></p>		
<p><b>Versão:</b> 3</p>		
<p><b>CAAE:</b> 88387817.0.0000.5152</p>		
<p><b>Instituição Proponente:</b> Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG</p>		
<p><b>Patrocinador Principal:</b> FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS</p>		
<p><b>DADOS DO PARECER</b></p>		
<p><b>Número do Parecer:</b> 2.844.144</p>		
<p><b>Apresentação do Projeto:</b></p>		
<p>Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.821.793, de 14 de agosto de 2018.</p>		
<p>Segundo as pesquisadoras:</p>		
<p>*Segundo os pesquisadores, a proposta é continuar a vigilância epidemiológica em Minas Gerais bem como ampliar a análise para outros estados brasileiros para que se possa consolidar os resultados com o maior número de UTIs e avaliar agora os custos das infecções por micro-organismos multirresistentes nessas unidades. Será ampliado a caracterização por epidemiologia molecular, a disseminação clonal dos bacilos Gram negativos, particularmente <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> nesses hospitais. Em relação aos microrganismos, os mesmos já se encontram estocados em no laboratório para análises futuras, ou seja a maioria das cepas já foram coletadas em diferentes hospitais no Brasil. Esses dados são de grande interesse uma vez que esses micro-organismos estão entre os principais agentes de infecções hospitalares, além de apresentar resistência a um grande número de antimicrobianos e permanecer por longos períodos no ambiente. O estudo permite verificar se as amostras isoladas têm relação com clones emergentes de outras regiões e poderá fornecer subsídios para política nacional de prevenção e controle de IRAS e estabelecer</p>		