

Prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e perfil de sensibilidade dos isolados de um hospital de ensino de Araras/SP

Prevalence of Healthcare-Associated Infections (HAIs) and Antimicrobial Susceptibility Profile of Isolates from a Teaching Hospital in Araras, São Paulo, Brazil

Geisiany Maria de Queiroz¹, Isabela Bertoli de Simone²

¹ Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras, Docente da Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras. Araras, SP, Brasil.

² Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras, Graduanda em Medicina. Araras, SP, Brasil.

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Araras/SP e analisar o perfil de sensibilidade das bactérias isoladas. **Método:** Para tanto, realizou-se a análise de laudos de exames microbiológicos obtidos de um hospital público de ensino, entre os meses de setembro a dezembro de 2021 e janeiro de 2022, localizado na cidade de Araras/SP. Além da determinação da prevalência de IRAS no hospital, foram avaliadas as variáveis: perfil de sensibilidade dos microrganismos prevalentes por setor hospitalar, faixa etária e sexo dos pacientes acometidos. **Resultados:** A taxa de prevalência de IRAS foi igual a 69,14% em relação a todos os setores hospitalares avaliados; os microrganismos prevalentes, por setor hospitalar, foram resistentes sobretudo a antimicrobianos betalactâmicos e carbapenêmicos e sensíveis à polimixina, com predominância de *Pseudomonas aeruginosa* na unidade de tratamento intensivo (UTI), *Escherichia coli* na enfermaria e *Klebsiella pneumoniae* na maternidade. Além disso, notou-se que as IRAS foram mais frequentes na faixa etária acima dos 50 anos e em mulheres. **Conclusão:** Os dados obtidos neste estudo apontam a necessidade de melhores medidas de proteção contra a disseminação de IRAS, especialmente na UTI, e sugerem a necessidade de maior promoção do uso racional de antimicrobianos.

Palavras-chave: Infecção hospitalar; Resistência microbiana a medicamentos; Teste de sensibilidade microbiana.

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the prevalence of healthcare-associated infections (HAIs) in a teaching hospital in Araras, São Paulo, Brazil, and to analyze the antimicrobial susceptibility profile of the bacterial isolates. **Methods:** A retrospective analysis was conducted using microbiological test reports collected between September and December 2021 and January 2022. The study also assessed the antimicrobial susceptibility profile of prevalent microorganisms by hospital unit, as well as patient age group and sex. **Results:** The overall prevalence of HAIs across the hospital units evaluated was 69.14%. Predominant microorganisms exhibited resistance primarily to β -lactam and carbapenem antibiotics, while remaining susceptible to polymyxin. *Pseudomonas aeruginosa* predominated in the intensive care unit (ICU), *Escherichia coli* in the general ward, and *Klebsiella pneumoniae* in the maternity ward. HAIs were more frequent among patients over 50 years old and females. **Conclusion:** The findings highlight the urgent need for improved infection control measures to prevent the spread of HAIs, especially in the ICU, and underscore the importance of promoting the rational use of antimicrobials.

Keywords: healthcare-associated infection; antimicrobial drug resistance; antimicrobial susceptibility testing.

Correspondência

Geisiany Maria de Queiroz

E-mail: geisiany.queiroz@slmandicararas.edu.br

Recebido em 22/07/2024 | Aprovado em 03/11/2024 | DOI: 10.21877/2448-3877.202400193.pt

INTRODUÇÃO

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são aquelas adquiridas no hospital, ou seja, que não estão presentes antes da hospitalização do paciente, podendo estar relacionadas a qualquer ambiente hospitalar. Desse modo, representam infecções que trazem enorme impacto durante a estadia hospitalar, sobretudo para o sistema de saúde, levando em consideração a duração da internação, custo e agravo observado no paciente. Além disso, pode haver ainda, aliado a este quadro, resistência dos microrganismos envolvidos e imunocomprometimento, o que resulta em aumento nos índices de mortalidade.⁽¹⁻³⁾

As IRAS têm se tornado uma preocupação mundial por prejudicarem os resultados clínicos em até 15% dos pacientes hospitalizados. Na Europa, por exemplo, cerca de 3,2 milhões de pacientes adquiriram algum tipo de IRA a cada ano; desse total, 37.000 morreram por consequência dessas infecções. Além disso, a seleção de cepas resistentes a diversos fármacos vem impedindo seu tratamento, colaborando para o aumento da incidência dessas infecções no ambiente hospitalar, especialmente, no que se refere à utilização inadequada de antimicrobianos.⁽⁴⁾

Outro fator complicador no caso de IRAS é que os microrganismos causadores são comumente endêmicos na instituição, e portanto, pode existir uma pressão seletiva desses microrganismos pelo uso de antimicrobianos de espectro estendido, levando à disseminação de mecanismos de resistência.⁽⁵⁾

Em países de média e baixa renda como, por exemplo, o Brasil, a frequência de infecções adquiridas na UTI (unidade de tratamento intensivo) é pelo menos 2 a 3 vezes maior do que em países desenvolvidos; e entre 5 e 10 vezes maior quando adquiridos em enfermarias, clínicas e durante cirurgias. Desse modo, as razões para o aumento de casos de IRAS precisam ser avaliadas com cautela para tomada de decisões eficientes, que possam reduzir estes números.⁽⁶⁾

Entre os problemas significativos estão a falta de pessoal treinado, de suprimentos e acesso a laboratórios de microbiologia e de infraestrutura adequada. Apesar de existir evidente carência de sistemas de vigilância e de pesquisas abrangentes em países como o Brasil, aliado ainda ao fato de que nem todas as unidades de saúde efetuam corretamente as notificações dos casos, nos últimos anos o cenário tem apresentado mudanças, com o aumento crescente de notificações, o que colabora com dados epidemiológicos referentes às IRAS.^(6,7)

Associado a este cenário, a resistência aos antimicrobianos tem sido considerada uma ameaça à saúde pública mundial. A crescente seleção de microrganismos multirresistentes leva a resultados clínicos insatisfatórios para pacientes nosocomiais e aumenta os custos associados à hospitalização. Nos últimos anos, tem sido observado relevante aumento nas taxas de resistência aos carbapenêmicos entre os bacilos Gram-negativos, sobretudo em patógenos como *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.^(8,9)

Em um estudo que avaliou o perfil epidemiológico molecular de isolados multirresistentes de *K. pneumoniae* em um hospital terciário brasileiro, utilizando o sequenciamento completo do genoma para identificar os mecanismos de resistência a antimicrobianos e sua relação com surtos de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), entre 2003 e 2012, os pesquisadores observaram uma ampla distribuição de genes codificadores de beta-lactamase entre os isolados. Quase todos os microrganismos apresentaram mutações em genes de porinas, resultando em aumento significativo da concentração inibitória mínima para carbapenêmicos. Além disso, foram identificados clones de alto risco e plasmídeos de resistência epidêmica ao longo do estudo, destacando a persistente presença de cepas KPC no ambiente hospitalar. Os pesquisadores concluíram que a transferência horizontal de genes de resistência entre clones selecionados pelo uso inadequado de antimicrobianos pode desempenhar um papel crucial na evolução dos surtos de KPC em hospitais brasileiros.⁽¹⁰⁾

Kiffer et al.⁽¹¹⁾ também analisaram as tendências de detecção de carbapenemases, utilizando dados da Rede Brasileira de Vigilância gerados por diversos hospitais. Entre 2020 e 2022, observaram aumentos expressivos na incidência de cepas produtoras de carbapenemases, com um aumento geral de 65,2% para enterobactérias, 77,7% para o complexo *A. baumannii* e 61,3% para *P. aeruginosa*. Esses achados foram também associados ao impacto da pandemia de COVID-19, que contribuiu para a mudança no perfil das carbapenemases e para o aumento de sua ocorrência ao longo dos anos.

Além dos cenários mencionados, também se destacam as infecções que surgem após doenças virais, conhecidas como infecções secundárias. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), essas infecções, adquiridas enquanto os pacientes estão hospitalizados, têm sua definição de vigilância relacionada às IRAS. Essas complicações são comuns e podem causar resultados adversos. Em epidemias anteriores, como a de influenza, muitas mortes foram causadas por pneumonia bacteriana secundária. Nesses casos de IRAS, é frequente a presença de microrganismos Gram-positivos e

fungos, além dos Gram-negativos, sendo todos fontes significativas de morbidade e mortalidade, conforme foi amplamente observado em pacientes hospitalizados com COVID-19. Sabe-se que o uso de medicamentos imunossupressores durante infecções virais está diretamente associado ao aumento do risco de desenvolvimento dessas IRAS.⁽¹²⁾

Neste contexto, nota-se como a ausência de estudos epidemiológicos relacionados às IRAS pode dificultar a tomada de decisões assertivas por parte dos profissionais da saúde envolvidos nas etapas de diagnóstico e tratamento desses pacientes. Por outro lado, estudos com essas características podem contribuir com a redução de custos em saúde pública e de quadros de morbidade e mortalidade relacionados a essas infecções. Neste sentido, este estudo investigou a prevalência de IRAS em um hospital de ensino de Araras/SP e analisou o perfil de sensibilidade dos microrganismos prevalentes em cada setor hospitalar.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo epidemiológico de abordagem descritiva, transversal e retrospectivo, incluindo laudos de exames microbiológicos de pacientes de um hospital público de ensino obtidos entre os meses de setembro a dezembro de 2021 e janeiro de 2022, localizado na cidade de Araras/SP.

Foram incluídos laudos provenientes de material biológico coletado nos diferentes ambientes hospitalares e excluídos todos os laudos cadastrados como material biológico cuja coleta fosse de origem comunitária.

Os microrganismos descritos nos laudos foram identificados por meio de coloração de Gram associada à identificação bioquímica empregando meio ágar Rugai.⁽¹³⁾ Os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizados pelo método de disco-difusão em ágar, de acordo com as normas BrCast.⁽¹⁴⁾

A prevalência foi estabelecida com base na quantidade de diagnósticos microbiológicos positivos em comparação a todos os laudos emitidos, provenientes de isolados nosocomiais, no mesmo período, ou seja, pelo cálculo da taxa de prevalência.

Foram analisadas ainda as seguintes variáveis: perfil de sensibilidade dos microrganismos prevalentes por setor

hospitalar, faixa etária e sexo dos pacientes acometidos pelas IRAS. Os dados foram analisados estatisticamente empregando ferramentas descritivas.

Ressalta-se que o responsável pelo laboratório, que tem a guarda dos laudos, permitiu o acesso salvaguardando os interesses dos pacientes quanto a sua privacidade e mediante apresentação de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa aprovado sob o número 46997421.0.0000.5374.

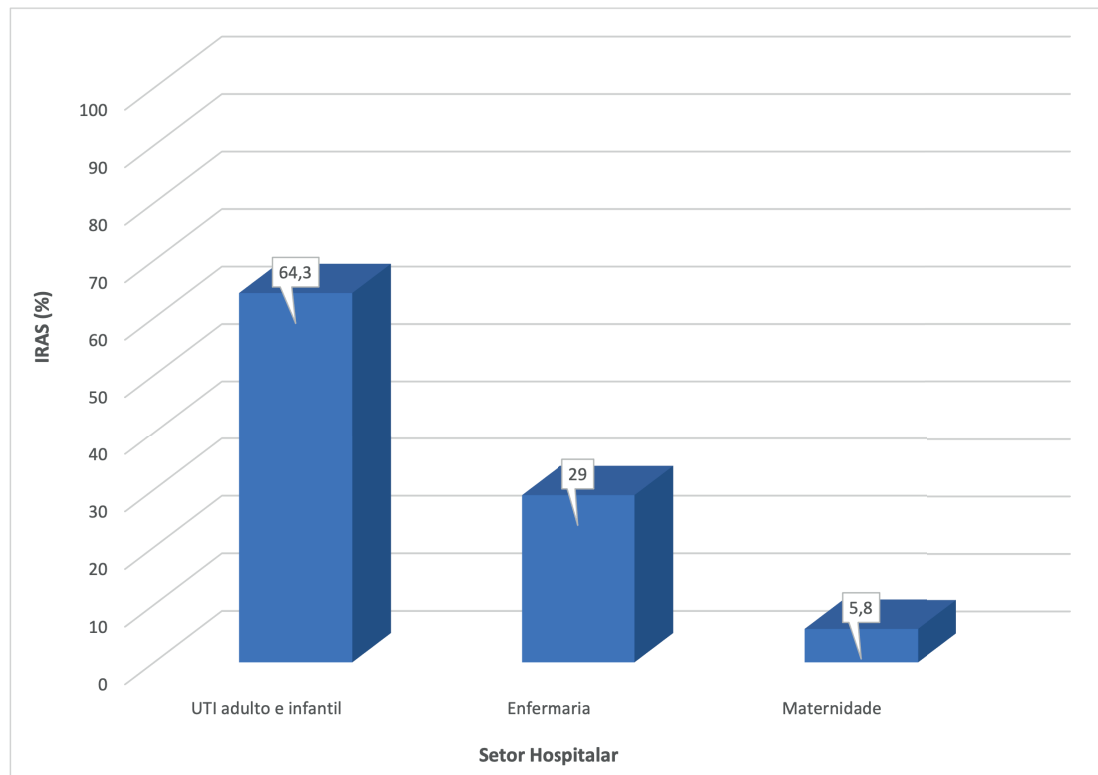
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos laudos obtidos de exames microbiológicos a partir dos setores hospitalares avaliados – UTI adulto e infantil, enfermaria e maternidade – observou-se uma taxa de prevalência de IRAS de 69,14%. Esse achado é relevante, considerando o impacto negativo das IRAS na recuperação dos pacientes e nos custos hospitalares.

Em um estudo multicêntrico realizado em diferentes hospitais públicos e privados no Brasil, Machado et al.⁽²⁾ relataram altas taxas de prevalência de IRAS, especialmente nas UTIs, que se mantiveram acima de 76,8% em todo o país. Esse estudo destacou que as IRAS são particularmente prevalentes em UTIs adultas no Brasil e muitas vezes diagnosticadas sem critérios microbiológicos adequados.

A elevada prevalência de IRAS, especialmente em UTIs, ressalta a necessidade urgente de torná-las prioridade na agenda de saúde pública do Brasil.⁽²⁾ É imperativo implementar protocolos rigorosos de controle de infecção, promover a educação contínua dos profissionais de saúde sobre práticas de prevenção e garantir o uso adequado de critérios microbiológicos para o diagnóstico de IRAS. A combinação dessas medidas pode ajudar a reduzir significativamente a incidência de IRAS e melhorar a segurança dos pacientes nos hospitais brasileiros.

Outros estudos brasileiros também ressaltam que o setor hospitalar com maior índice de amostras positivas para culturas realizadas a partir de amostras coletadas em diferentes ambientes hospitalares é a UTI,⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ e esses achados corroboram os dados encontrados em nosso estudo, conforme demonstrado na Figura 1.

**Figura 1**

Porcentagem de IRAS por setor hospitalar

Os resultados deste estudo, detalhados na Tabela 1, mostram ainda o perfil de sensibilidade dos isolados clínicos prevalentes, frente a diferentes antibióticos, por setor hospitalar. Foi observado que microrganismos Gram-negativos predominaram nos casos de IRAS em todos os setores hospitalares, com *Pseudomonas aeruginosa* prevalecendo nas UTIs adulto e infantil, *Escherichia coli* na enfermaria e *Klebsiella pneumoniae* na maternidade.

Pseudomonas spp. está entre as bactérias mais isoladas em pacientes hospitalizados, tendo significativa relevância para as notificações de IRAS nos estabelecimentos de saúde brasileiros. Essas infecções aumentam os custos hospitalares e a morbidade e mortalidade, representando um desafio significativo para muitos hospitais em países em desenvolvimento, como o Brasil.^(1,17,19)

Além disso, os isolados de *P. aeruginosa* nas UTIs mostraram baixa sensibilidade aos antibióticos betalactâmicos e moderada aos aminoglicosídeos, com algumas cepas apresentando resistência a carbapenêmicos. Dentre todos os antibióticos avaliados, somente a polimixina foi efetiva

contra todos os isolados. A presença endêmica de infecções por *Pseudomonas* spp. multirresistente é preocupante, pois esses microrganismos adquirem resistência a quase todos os antimicrobianos disponíveis.^(20,21)

Na enfermaria, observou-se predominância de isolados de *E. coli* com maior sensibilidade à maioria dos antimicrobianos avaliados, embora tenham sido identificados alguns isolados resistentes às tetraciclinas e fluoroquinolonas, antibióticos de amplo espectro.

A resistência às tetraciclinas ocorre mais comumente em razão do efluxo ou da proteção ribossômica, embora a degradação enzimática também tenha sido relatada, sendo este último mais frequentemente associado à resistência às tetraciclinas de última geração em cepas emergentes de *E. coli*.⁽²²⁾ Diferentes mecanismos de resistência às fluoroquinolonas também foram descritos em *E. coli*. Dados transcriptômicos revelaram que a resposta dos mutantes às fluoroquinolonas envolveu, sobretudo, formação de biofilme, alteração de motilidade celular, porinas, defesa contra estresse oxidativo e metabolismo energético. Essas alterações foram consequência

de mutações que conferiram resistência a fluoroquinolonas em diferentes níveis, sobretudo em razão da descarga desses antibióticos no ambiente.⁽²³⁾

É relevante destacar ainda que na maternidade um dos isolados de *K. pneumoniae*, espécie prevalente neste setor, mostrou sensibilidade apenas à polimixina. A crescente prevalência de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes, incluindo *K. pneumoniae*, representa um grave desafio nos ambientes hospitalares. A polimixina, um antibiótico altamente nefrotóxico e neurotóxico, havia sido retirada do uso médico, porém voltou a ser utilizada como o último recurso para tratar infecções causadas por esses bacilos resistentes a carbapenênicos, ou seja, devido à capacidade de essas bactérias expressarem enzimas KPC.^(10,24-26)

KPC, também conhecida como “superbactéria”, é extremamente relevante no contexto das infecções hospitalares. Um estudo realizado entre 2006 e 2016, que investigou a incidência de *K. pneumoniae* produtora de KPC em adultos

internados em hospitais das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, além do perfil de resistência aos antimicrobianos, revelou uma maior prevalência de isolados KPC na Região Sul. Em todas as regiões, observou-se ainda alta resistência, especialmente ao ertapeném, com quase 100% dos isolados mostrando resistência.⁽²⁷⁾ Nesse sentido, fica claro o quanto é fundamental a implementação de medidas rigorosas de precaução e controle para conter a disseminação desse mecanismo de resistência nos hospitais brasileiros.

Neste contexto, a prevalência de IRAS associadas à resistência aos antimicrobianos representa uma grave preocupação diante da limitação das opções terapêuticas disponíveis. Portanto, estratégias de monitoramento rigoroso, desenvolvimento de novos antimicrobianos e a promoção do uso racional de antibióticos são essenciais para mitigar os impactos negativos.⁽²⁸⁻³⁰⁾ Somente mediante uma abordagem multifacetada e colaborativa será possível enfrentar essa ameaça crescente à saúde pública.

Tabela 1

Perfil de resistência de isolados prevalentes em IRAS, por setor hospitalar.

Setor	Microrganismo Prevalente	Perfil de Resistência Antibióticos																				
		AMP	AMI	AZT	CFE	FEP	CAZ	CRO	CIP	CLO	MPM	ERT	GEN	IMI	LEV	NIT	NOR	OFL	VAN	PIT	POL	TET
UTI adulto e infantil	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	R	-	-	S	S	S	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	R	-	-	S	S	S	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	-	-	S	S	S	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	R	S	S	R	S	R	R	R	S	R	-	-	S	R	R	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S	-	-	S	S	R	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S	R	S	-	-	R	R	R	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R	-	-	-	S	-	R	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	-	-	S	S	S	S	S	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S	R	-	-	S	S	S	S	S	-
Enfermaria	<i>Escherichia coli</i>	R	S	S	S	S	-	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	-
	<i>Escherichia coli</i>	R	S	S	S	S	S	S	R	S	-	S	S	S	-	S	R	R	-	S	S	R
	<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S
	<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S
	<i>Escherichia coli</i>	R	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	R
	<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	-	-	S	S	-	S	S	S
	<i>Escherichia coli</i>	R	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S	R	S	S	R	-	S	S	R
	<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S	S	R	S	S	-	S	S	S
Maternidade	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	-	R	S	R
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S	S	S	S	-	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S	R	R	S	R	R	S	S	-	S	S	S	-	-	-	S	-	S	S	S

*AMP: ampicilina/ AMI: ampicilina/ AZT: aztreonam/ CFE: cefalexina/ FEP: cefepime/ CAZ: ceftazidima/ CRO: ceftriaxona/ CIP: ciprofloxacina/ CLO: cloranfenicol/ MPM: meropeném/ ERT: ertapeném/ GEN: gentamicina/ IMI: imipeném/ LEV: levofloxacina/ NIT: nitrofurantoína/ NOR: norfloxacina/ OFL: ofloxacina/ VAN: vancomicina/ PIT: piperacilina/tazobactam/ POL: polimixina/ PEN: penicilina/ TET: tetraciclina. R: microrganismo resistente/ S: microrganismo sensível.

Quanto à faixa etária e ao sexo, independentemente do setor hospitalar, a população mais acometida por IRAS foi entre 55 e 81 anos, mostrando uma prevalência no sexo feminino de 85,7%. Esses achados corroboram com outros estudos que apontam a idade como um importante fator de risco para infecções nosocomiais causadas por microrganismos multirresistentes. Com o envelhecimento, ocorre naturalmente uma redução das defesas imunológicas, aumentando a suscetibilidade a essas infecções. Além disso, as infecções associadas aos cuidados de saúde são comumente urinárias, que acometem mais mulheres devido a suas características anatômicas, e infecções de feridas cirúrgicas.^(31,32)

CONCLUSÃO

Os setores hospitalares com maior prevalência de IRAS e infecções com a presença de microrganismos com perfil de sensibilidade reduzido foram a UTI e a maternidade. Observou-se que, independentemente do setor, pacientes com mais de 50 anos e mulheres foram mais acometidos. Na UTI adulto, alguns pacientes foram infectados por mais de um microrganismo multirresistente, destacando a necessidade de melhores medidas de proteção contra a disseminação de infecções, sobretudo nesse setor. Além disso, a prevalência de microrganismos resistentes a diferentes classes de antimicrobianos sugere a necessidade de rastreios mais eficazes para determinar as causas e promover o uso racional de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

1. Padoveze MC, Fortaleza CMCB. Healthcare associated infections: Challenges to public health in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(6):995-1001.
2. Machado LG, Resende DS, Campos PA, Ferreira ML, Braga IA, Aires CAM, Boschirolu AM, et al. Infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: Prevalência multicêntrica e estudo caso-controle pareado. *Braz J Infect Dis*. 2022;26(Suppl 1):102252.
3. Gidey K, Gidey MT, Hailu BY, Gebreamlak ZB, Niriayo YL. Clinical and economic burden of healthcare-associated infections: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2023 Feb 23.
4. Chen X, Geng S, Zhu Y, Li Y, Yuan H, Jiang H. Impact of infection on healthcare costs and clinical outcomes in elderly hospitalized patients with multimorbidity. *Heliyon*. 2024 May 30;10(10).
5. Caselli E, Brusaferrero S, Coccagna M, Arnoldo L, Berloco F, Antonioli P, et al. Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. *PLoS One*. 2018;13(7).
6. Braga IA, Contijo-Filho PP, Ribas RM. Multihospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect*. 2018;99(3):318-324.
7. Barros IF, Santos MFRD, Reges KWP, Nunes LE, Vale PAPD. Análise epidemiológica das unidades hospitalares notificadoras de infecções associadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil. *Rev Multidiscip Saúde*. 2021;2(2):19.
8. ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2017. Brasília; 2017.
9. Martins WMBS, Toleman MA, Gales AC. Clinical utilization of bacteriophages: A new perspective to combat the antimicrobial resistance in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24:239-246.
10. Palmeiro JK, de Souza RF, Schörner MA, Passarelli-Araujo H, Grazziotin AL, Vidal NM, Venancio TM, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. *Front Microbiol*. 2019;10:1669.
11. Kiffer CRV, Rezende TFT, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, Arend LNVs, et al. A 7-year Brazilian national perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* complex and the impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on their occurrence. *Clin Infect Dis*. 2023 Jul 1;77(Suppl1):S37.
12. Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;104:287-92.
13. Fritzen R, et al. (1994). Ágar Rugai e ágar Rugai modificado para a identificação bioquímica de enterobactérias. *Revista de Microbiologia*, 25(2), 94-98.
14. BrCast. (2021). Documento de Consenso BrCAST/EUCAST: Normas para Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos – 2021. Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos. Disponível em: <https://www.brcast.org.br>
15. Menezes EA, Macedo FVV, Cunha FAA, Sena MSS, Paula MV. Perfil de infecção e resistência aos antimicrobianos de bacilos gram-negativos não fermentadores isolados no Laboratório de Patologia Clínica Dr. Edilson Gurgel da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza-CE. *Rev Bras Anal Clin*. 2004;36(4):209-12.
16. Araújo PL, Oliveira de Mendonça AE, Álvares de Medeiros R, Souza Neto VL, Teixeira Xavier Nobre T, Fernandes Costa IK. Prevalencia de la infección relacionada con la asistencia a la salud en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. *Enferm Glob*. 2018;17(52).
17. Tauffer J, Azevedo R, Lima AG, et al. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital público de ensino. *Rev Epidemiol Controle Infecç*. 2019;9(3):248-53.
18. Mesquita ASS, Pereira JFS, Santos DLN, Silva AP, Lopes CMM, Pitombeira FPS, Moraes LMS. Infecção relacionada à assistência à saúde em Unidade de Terapia Intensiva. *REAS*. 2023;23(8).
19. Santos MC, Ribeiro M. Bactérias de relevância clínica e seus mecanismos de resistência no contexto das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). *Rev Cientif UMC*. 2016;1(1):1-12.
20. Tanwar J, et al. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:541340.
21. Potron A, Poire L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):568-85.
22. Gasparrini AJ, Markley JL, Kumar H, et al. Tetracycline-inactivating enzymes from environmental, human commensal, and pathogenic bacteria cause broad-spectrum tetracycline resistance. *Commun Biol*. 2020;3:241.
23. Liang H, Zhang J, Hu J, Li X, Li B. Fluoroquinolone residues in the environment rapidly induce heritable fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. *Environ Sci Technol in Aquatic and Terrestrial Environments*. 2023;57(12).

24. Ardebili A, Izanloo A, Rastegar M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: Is it superior to polymyxin monotherapy? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(4):387-429.
25. Rout BP, Behera B, Sahu KK, Praharaj I, Otta S. An overview of colistin resistance: A breach in last line defense. *Med J Armed Forces India*. 2023;79(5):516-25.
26. Rubens RS, Arruda IdSA, Almeida RM, Nóbrega YKdM, Carneiro MdS, Dalmolin TV. Challenges in the Detection of Polymyxin Resistance: From Today to the Future. *Microorganisms*. 2024;12(1):101.
27. MarçalTVG, Costa LF, Nicoletti DR, Fernandes MTC, Amorin B, Hermes D. Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. *Saúde Coletiva*. 2021;11(62).
28. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, et al. Emergence of Plasmid-Mediated Colistin Resistance Mechanism MCR-1 in Animals and Human Beings in China: A Microbiological and Molecular Biological Study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:161-168.
29. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, Koulenti D. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics*. 2023;12(4):761.
30. Stocker M, Klingenberg C, Navér L, et al. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun*. 2023;14:2423.
31. Marchaim D, Kaye K. Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention. *UpToDate*. 2020.
32. Biscione A, Corrado G, Quagliozzi L, et al. Healthcare associated infections in gynecologic oncology: clinical and economic impact. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33:278-284.