

Artigo Original

Open Access

## Avaliação da suscetibilidade bacteriana aos carbapenêmicos por cepas isoladas de pacientes em uma unidade de terapia intensiva adulto

Keila Takano OLIVIERI<sup>1</sup> , Vedilaine Aparecida MACEDO<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio/São Paulo

Autor correspondente: Olivieri TK, keila26.takano@hotmail.com

Submetido em: 23-09-2022 Reapresentado em: 05-04-2023 Aceito em: 13-04-2023

Revisão por pares duplo-cego

### Resumo

**Objetivo:** Descrever a susceptibilidade bacteriana aos antimicrobianos da classe carbapenêmicos, prescritos aos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto de um hospital público em São Paulo. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo através dos laudos de liberação de tratamento com carbapenêmicos e consultas a exames laboratoriais, incluindo 81 laudos e 129 culturas de 70 pacientes. A coleta de dados foi baseada nos pacientes internados em UTI adulto de um Hospital Público Municipal que receberam antimicrobianos da classe carbapenêmicos, no período de julho a setembro de 2021. **Resultados:** Um total de oitenta e um laudos de liberação para tratamento com carbapenêmicos na unidade de terapia intensiva adulto foram analisados. Entre os pacientes, o sexo masculino foi predominante com 53 (65,4%). A idade média dos pacientes no estudo foi  $63 \pm 15$  anos. Em 59 (72,8%) dos laudos foram utilizados o meropenem e nos outros 22 (27,2%) casos foram prescritos o imipenem. A terapia empírica foi relatada na maioria dos laudos (57/81), sendo que em 3 laudos não havia a informação preenchida e em 21 deles os tratamentos foram prescritos de forma específica. Em vinte e quatro culturas foram identificadas bactérias gram-positivos e em quarenta e seis culturas foram identificados gram-negativos. A *Klebsiella pneumoniae* foi o patógeno mais prevalente, sendo identificado em 15 amostras, seguido pela *Pseudomonas aeruginosa* (12). A resistência ao meropenem foi identificada em 15 amostras dos gram-negativos, já para o imipenem 16 cepas de gram-negativos foram resistentes. **Conclusão:** Os resultados deste estudo indicaram alta taxa de resistência aos carbapenêmicos para *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Assim, é necessário a atualização periódica dos protocolos de terapia empírica com base no conhecimento da microbiota nosocomial, para prevenção contra a resistência bacteriana, visto que as bactérias desenvolvem constantemente novos mecanismos de resistência aos antimicrobianos.

**Palavras-chaves:** Antibioticoterapia, resistência bacteriana, uso racional de antimicrobianos, carbapenêmicos, unidade de terapia intensiva.

## Evaluation of bacterial susceptibility to carbapenems of strains isolated from patients in an adult intensive care unit

### Abstract

**Objective:** To describe bacterial susceptibility to carbapenems prescribed to inpatients in the adult intensive care unit (ICU) at public hospital in São Paulo. **Methods:** This is a descriptive and retrospective study of the release reports of treatment with carbapenems and consultations to laboratory tests, including 81 reports and 129 cultures from 70 patients. Data collection was based on patients admitted to the adult intensive care unit of a Municipal Public Hospital who received carbapenem antibiotics from July to September 2021. Results: A total of eighty-one reports for carbapenem treatment in the intensive care unit were analyzed. Male sex prevailed (65.4%). The mean age of patients in the study was  $63 \pm 15$  years. In 59 (72.8%) of the reports, meropenem was used and in the other 22 (27.2%) cases imipenem-cilastatin was prescribed. Empirical therapy was reported in most reports (57/81), 3 reports were incompleting, and 21 reports were specific therapy. In twenty-four cultures, gram-positive bacteria were identified and in forty-six cultures, gram-negative bacteria were identified. *Klebsiella pneumoniae* was the most prevalent pathogen identified in 15 samples, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (12). Resistance to meropenem was identified in 15 gram-negative samples, while 16 gram-negative strains were resistant to imipenem. Conclusion: The results of this study indicated a high prevalence of *Klebsiella pneumoniae* followed by *Acinetobacter baumani*, and a high rate of resistance to carbapenems. Thus, it is necessary to periodically update empirical therapy protocols based on the knowledge of the nosocomial microbiota, to prevent bacterial resistance, because the development of resistance mechanisms against antimicrobial compounds is constant.

**Keywords:** Antibiotic therapy, bacterial resistance, rational use of antimicrobials, carbapenems, intensive care unit.



## Introdução

A antibioticoterapia é um dos tratamentos mais prescritos na área da saúde, principalmente no âmbito hospitalar. Esses medicamentos são essenciais para o tratamento de infecções causadas por bactérias, que podem ter origem comunitária ou nosocomial. São consideradas infecções comunitárias as que são diagnosticadas em até 48 horas após a internação do paciente. Caso os sinais clínicos de infecção sejam identificados após 72 horas, será considerada uma Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS). Casos clínicos que envolvem algum tipo de infecção bacteriana ocorrem com frequência em pacientes internados no setor de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>1-2</sup>.

Existe um grande risco de adquirir uma infecção bacteriana durante o período de internação. Ao longo dos anos, esses microrganismos adquiriram modos diferentes de resistir aos tratamentos, tornando-se bactérias multirresistentes, o que pode dificultar a definição da terapia mais adequada. Para aqueles com internação recorrente ou que já fizeram uso de antimicrobianos para infecções anteriores, a probabilidade de encontrar bactérias resistentes se torna ainda maior. Outro fator de risco para o desenvolvimento da resistência bacteriana é o uso indevido desses medicamentos. Muitas vezes, são prescritos antimicrobianos para pacientes, que não possuem uma infecção<sup>1,3</sup>.

O consumo excessivo de antimicrobianos foi um dos principais fatores que levaram a resistência bacteriana, tornando-se um grave problema na saúde pública. Com o passar dos anos, foram desenvolvidos novos medicamentos e esses microrganismos continuaram evoluindo e adquirindo novos mecanismos de resistência. Futuramente, poderá não existir medicamentos que sejam sensíveis a elas<sup>3</sup>.

O cuidado na escolha do medicamento adequado é de grande importância para segurança do paciente. Isso proporcionará uma melhor expectativa de recuperação, assim como previne o surgimento de novas bactérias multirresistentes. Um dos meios de escolher o antimicrobiano corretamente é através da realização de exames, como o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, conhecido como antibiograma. Ele mostrará se as bactérias possuem resistência a algum dos antimicrobianos disponíveis e quais medicamentos são sensíveis à bactéria identificada. Estudos mostram como a terapia escolhida apropriadamente pode ser um diferencial no caso clínico, o que poderá salvar a vida do paciente<sup>3-5</sup>.

Entre os principais tipos de tratamento para infecções bacterianas, encontram-se o empírico e o específico. O empírico, é considerado a terapia definida com base na patógeno mais provável para a infecção identificada, quando o diagnóstico ainda não foi efetivado. Já o específico, é o tratamento prescrito diretamente para uma doença que possui características singulares<sup>6</sup>.

Para realizar o tratamento, existem diversas classes de antimicrobianos, cada uma com sua especificidade. Os carbapenêmicos são uma classe muito utilizada devido ao seu amplo espectro de ação. Possuem ação bactericida, agindo através da inibição da síntese da parede celular da bactéria, causando sua morte. Possuem indicação para diferentes focos de infecção, entre eles o trato gastrointestinal, trato respiratório inferior, pele e anexos, infecções urinárias, e septicemia. Entre as principais opções dessa classe, estão o meropenem e o imipenem, que possuem estruturas similares e conseguem resistir à maioria das enzimas betalactamases que causam inefetividade a outros betalactâmicos.

O meropenem possui maior cobertura para bactérias gram-negativas, sendo conhecido por causar menos toxicidade comparado ao imipenem, por isso, é considerado mais viável para pacientes pediátricos e pacientes neurológicos. Já o imipenem, possui maior sensibilidade para algumas bactérias gram-positivas.

Mesmo com ampla cobertura, existem bactérias que conseguiram adquirir formas de resistência a esses medicamentos, uma delas é a *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC)*, que através da produção das enzimas carbapenemases, fornece à bactéria a capacidade de resistência a qualquer betalactâmico, o que reduz as opções terapêuticas. Um dos problemas relacionados à KPC, é que a mesma possui facilidade em compartilhar essa resistência, através da transferência dos seus genes. Nesses casos, a taxa de morbidade e mortalidade é considerada maior<sup>7-9</sup>.

Devido à resistência bacteriana ter uma evolução constante, é importante tomar medidas para sua prevenção, além de buscar a redução da taxa de mortalidade que as mesmas causam. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 2004 as infecções causavam 25% das mortes em todo o mundo. Em 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária declarou que a resistência bacteriana causava cerca de 700 mil mortes anualmente no mundo e se medidas não forem tomadas, a previsão é que em 2050 poderá chegar até 10 milhões<sup>10-11,29</sup>. É essencial a busca por formas de prevenir este aumento alarmante. Entre os principais meios de prevenção, estão a realização de terapias adequadas, a colaboração dos profissionais envolvidos e a conscientização da população.

Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi descrever a susceptibilidade bacteriana aos antimicrobianos da classe carbapenêmicos, prescritos aos pacientes internados na UTI adulto de um hospital público de São Paulo, visto que a resistência bacteriana está em constante evolução, e o conhecimento da microbiota nosocomial local e da susceptibilidade ao antimicrobiano de escolha pode auxiliar o corpo clínico em sua conduta e influenciar no prognóstico do paciente.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo dos laudos de liberação de tratamento com carbapenêmicos e consultas a exames laboratoriais, incluindo 81 laudos e 129 culturas de 70 pacientes. A pesquisa foi elaborada no setor de UTI adulto no Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, localizado na cidade de São Paulo/SP. A instituição dispõe de 464 leitos, sendo 46 leitos de UTI adulto.

Para atendimento a resolução 466/2012, a pesquisa foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, através do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 57860022.4.0000.0073 e do parecer 5.411.345. Para a amostra, foram considerados os pacientes internados na UTI adulto no período de julho a setembro de 2021. O grupo amostral foi por conveniência, correspondendo ao total de pacientes que estiveram internados no setor e que fizeram uso dos carbapenêmicos disponíveis na instituição, sendo eles o meropenem e o imipenem, dentro do período da pesquisa.

Foi realizado a coleta de dados através de uma ficha estruturada com as seguintes informações: sexo, idade, tipo de terapia, tratamento prévio, tipo de infecção, antimicrobiano laudado, solicitação e



resultado de culturas e seus antibiogramas. Os dados relacionados aos pacientes e aos tratamentos foram retirados a partir dos laudos de liberação para tratamento com antimicrobianos, que é um documento próprio do hospital que após preenchido pelo médico, é entregue para farmácia e a farmácia encaminha para Comissão de Controle de Infecção hospitalar (CCIH) que avalia e controla a utilização dos antimicrobianos de uso hospitalar. O laudo contém as seguintes informações: nome do paciente, registro hospitalar, sexo, idade, data da internação, se o uso do antimicrobiano prescrito é empírico, profilático ou específico, se o paciente fez uso prévio de antimicrobiano, informações sobre o tratamento (posologia, via de administração e tempo previsto de tratamento), justificativa para o tratamento prescrito e se houve cultura solicitada.

Já a coleta dos resultados das culturas e seus respectivos antibiogramas foram realizadas no site de exames laboratoriais utilizado pelo hospital, as consultas foram realizadas dentro do período de 10 dias antecedentes ao início do tratamento. Todos os dados foram tabulados no programa Excel 2019<sup>®</sup>. A análise descritiva dos dados comparou os antibiogramas e a sensibilidade dos microrganismos aos carbapenêmicos. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média +/-DP, as variáveis qualitativas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa (%).

## Resultados

A amostra obteve um total de 70 pacientes correspondendo a 81 laudos de liberação para tratamento com carbapenêmicos (tabela 1) e 129 amostras de culturas para estes pacientes no período de julho a setembro de 2021 (tabela 2). Para cada paciente foi preenchido de um a dois laudos dentro do período da coleta de dados, e as amostras de cultura de microrganismos não foram realizadas para todos os pacientes. O sexo masculino foi predominante com 53 (65,4%) e 28 (34,6%) eram do sexo feminino. A idade média dos pacientes no estudo foi 63 +/-15 anos. Em 59 (72,8%) dos laudos foram utilizados o meropenem e nos outros 22 (27,2%) foram prescritos o imipenem (tabela 1).

Em relação ao tipo de uso, o tratamento foi determinado em sua maioria como empírico em 57 (70,4%) dos laudos, já o específico foi definido em 21 (25,9%) e em 3 (3,7%) laudos, esse dado não foi preenchido.

Para o tipo de infecção, era esperado que a Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) fosse prevalente, o que realmente aconteceu. Em 67 (82,7%) laudos foram considerados presumivelmente como IRAS. A infecção comunitária foi classificada somente em 3 (3,7%) deles, porém, em 11 (13,6%), essa informação não foi preenchida.

O uso prévio de antimicrobianos foi relatado em 50 (61,7%) laudos, sendo que em 23 (28,4%) laudos esse dado não foi preenchido (tabela 1).

**Tabela 1.** Levantamento de dados através dos laudos de tratamento com carbapenêmicos dos pacientes que estiveram internados na UTI adulto entre julho e setembro de 2021 em um hospital público de São Paulo (n=70). (Continua)

Nº	SEXO	IDADE	USO PRÉVIO DE ATB	TIPO DE USO	TIPO DE INFECÇÃO	CARBAPENÊMICO PRESCRITO
1	M	57	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
2	M	67	NP	Empírico	Comunitária	Meropenem
3	M	36	NP	Específico	IRAS	Imipenem
4	M	67	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
5	M	67	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
6	M	68	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
7	M	66	NP	Específico	NP	Meropenem
8	M	63	Sim	Específico	NP	Imipenem
9	M	63	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
10	F	58	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
11	F	65	Não	Empírico	IRAS	Meropenem
12	M	35	Sim	Específico	IRAS	Imipenem
13	F	69	Não	Empírico	IRAS	Meropenem
14	M	50	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
15	F	78	NP	Empírico	NP	Meropenem
16	M	80	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
17	M	27	Sim	Específico	IRAS	Meropenem
18	M	62	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
19	M	59	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
20	M	50	Não	Empírico	IRAS	Meropenem
21	F	53	Sim	Específico	IRAS	Imipenem
22	M	75	Não	Empírico	IRAS	Imipenem
23	M	58	NP	Específico	NP	Meropenem
24	M	64	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
25	M	29	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
26	M	29	Sim	Empírico	NP	Imipenem
27	M	53	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
28	M	86	NP	Específico	IRAS	Meropenem
29	M	57	Não	Empírico	NP	Meropenem

**Tabela 1.** Levantamento de dados através dos laudos de tratamento com carbapenêmicos dos pacientes que estiveram internados na UTI adulto entre julho e setembro de 2021 em um hospital público de São Paulo (n=70).(Conclusão)

Nº	SEXO	IDADE	USO PRÉVIO DE ATB	TIPO DE USO	TIPO DE INFECÇÃO	CARBAPENÊMICO PRESCRITO
30	M	70	Sim	Empírico	NP	Imipenem
31	F	86	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
32	F	79	NP	Empírico	Comunitária	Meropenem
33	M	61	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
34	M	59	Não	NP	IRAS	Meropenem
35	M	59	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
36	M	83	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
37	M	37	Sim	Específico	IRAS	Imipenem
38	M	62	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
39	M	60	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
40	M	69	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
41	F	83	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
42	M	66	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
43	M	81	Sim	Empírico	NP	Meropenem
44	M	56	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
45	M	56	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
46	M	65	NP	Específico	IRAS	Meropenem
47	F	81	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
48	F	81	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
49	F	73	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
50	F	73	NP	Específico	IRAS	Meropenem
51	F	64	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
52	F	65	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
53	F	83	NP	Específico	IRAS	Meropenem
54	F	51	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
55	F	51	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
56	F	80	NP	Específico	NP	Meropenem
57	M	78	Sim	Específico	IRAS	Imipenem
58	F	76	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
59	F	49	Sim	Empírico	IRAS	Imipenem
60	F	81	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
61	F	70	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
62	M	80	NP	Específico	IRAS	Imipenem
63	F	83	NP	NP	NP	Meropenem
64	F	69	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
65	M	46	Não	Empírico	IRAS	Imipenem
66	M	82	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
67	F	49	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
68	M	49	NP	Específico	IRAS	Meropenem
69	M	49	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
70	F	70	Não	Empírico	Comunitária	Meropenem
71	M	54	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
72	M	54	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
73	F	59	NP	Empírico	IRAS	Meropenem
74	F	59	Sim	Específico	IRAS	Meropenem
75	M	74	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
76	M	74	Sim	Empírico	IRAS	Meropenem
77	M	66	NP	Específico	IRAS	Meropenem
78	M	18	Sim	Específico	IRAS	Meropenem
79	M	71	NP	NP	NP	Meropenem
80	M	69	Sim	Específico	IRAS	Imipenem
81	M	69	Sim	Específico	IRAS	Imipenem

Nº: número do laudo; M: masculino; F: feminino; ATB: antimicrobiano; NP: não preenchido; IRAS: Infecção relacionada à assistência à saúde;



Entre as amostras coletadas para cultura, encontramos uma quantidade total de 129 amostras, onde 76 foram positivas e 53 negativas. Foram encontrados nas amostras, 8 tipos diferentes de bactérias gram-positivos, 10 tipos de gram-negativos e 6 amostras foram positivas para fungos. Em um total de 24 (34,3%) culturas, foram identificados microrganismos gram-positivos, onde a maioria foi *Staphylococcus epidermidis* (6 amostras), seguidas pelo *Enterococcus faecalis* (5 amostras), *Staphylococcus aureus* (4 amostras), *Staphylococcus capitis* (3 amostras), *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus cohnii* (com 2 amostras),

*Staphylococcus hominis* e *Streptococcus salivarius*, ambos com 1 amostra somente (tabela 2 e 3).

Os gram-negativos foram identificados em 46 (65,7%) culturas. A maioria foi *Klebsiella pneumoniae* em 15 amostras, seguidas pela *Pseudomonas aeruginosa* (12 amostras), *Escherichia coli* (5 amostras), *Proteus mirabilis* (4 amostras), *Serratia marcescens* e *Acinetobacter baumannii* (com 3 amostras), *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter junii* e *Acinetobacter lwoffii*, todos com 1 amostra (tabela 2 e 3).

**Tabela 2.** Amostras de culturas coletadas dos pacientes internados na UTI adulto entre julho e setembro de 2021, que fizeram tratamento com carbapenêmicos e seus respectivos resultados, incluindo: tipos de culturas, bactérias identificadas, sensibilidade ao meropenem e imipenem. (Continua)

N°	Cultura 1	Bactéria Identificada	Sensibilidade		Cultura 2	Bactéria Identificada	Sensibilidade		Cultura 3	Bactéria Identificada	Sensibilidade	
			Meropenem	Imipenem			Meropenem	Imipenem			Meropenem	Imipenem
1	ST	<i>A.baumannii</i>	R	R	ST	<i>M.Morganii</i>	S	TNR	HMC	Negativo	CN	CN
2	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>P.Aeruginosa</i>	I	R
3	HMC	<i>S.Marcescens</i>	S	S	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
4	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	ST	<i>A.Baumannii</i>	R	R
5	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
6	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
7	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
8	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
9	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
10	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
11	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
12	AL	<i>E.Coli</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
13	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
14	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
15	HMC	<i>S.Cohnii</i>	TNR	TNR	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA
16	HMC	<i>S.Cohnii</i>	TNR	TNR	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
17	ST	<i>S.Aureus</i>	TNR	TNR	ST	<i>Acinetobacter junii</i>	S	S	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S
18	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
19	PC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R
20	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
21	PC	<i>P.Mirabilis</i>	S	TNR	PC	<i>E.Faecalis</i>	TNR	TNR	HMC	Negativo	CN	CN
22	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
23	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
24	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
25	AT	<i>S.Aureus</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
26	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
27	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
28	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
29	AL	<i>S.Salivarius</i>	S	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
30	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
31	URC	<i>E.Coli</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
32	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
33	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
34	HMC	<i>E.Coli</i>	S	S	URC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	NE	Sem exame	SA	SA
35	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
36	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
37	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA

**Tabela 2.** Amostras de culturas coletadas dos pacientes internados na UTI adulto entre julho e setembro de 2021, que fizeram tratamento com carbapenêmicos e seus respectivos resultados, incluindo: tipos de culturas, bactérias identificadas, sensibilidade ao meropenem e imipenem. (Conclusão)

Nº	Cultura 1	Bactéria Identificada	Sensibilidade		Cultura 2	Bactéria Identificada	Sensibilidade		Cultura 3	Bactéria Identificada	Sensibilidade	
			Meropenem	Imipenem			Meropenem	Imipenem			Meropenem	Imipenem
38	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
39	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
40	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
41	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	URC	Fungo	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
42	HMC	Fungo	SA	SA	URC	Fungo	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
43	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
44	HMC	<i>S.Capitis</i>	TNR	TNR	ST	<i>P.Mirabilis</i>	S	TNR	ST	<i>A.lwoffii</i>	S	S
45	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
46	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
47	HMC	Negativo	CN	CN	ST	<i>S.Maltophilia</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA
48	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
49	ST	<i>E.Coli</i>	S	S	URC	Fungo	SA	SA	HMC	Negativo	CN	CN
50	HMC	Negativo	CN	CN	URC	<i>E.Faecalis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA
51	HMC	Negativo	CN	CN	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	URC	Negativo	CN	CN
52	ST	<i>K.Pneumoniae</i>	S	S	HMC	<i>E.Faecalis</i>	TNR	TNR	HMC	<i>S.Aureus</i>	TNR	TNR
53	URC	<i>P.Mirabilis</i>	S	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
54	HMC	<i>S.Aureus</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
55	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
56	PC	<i>K.Pneumoniae</i>	S	S	PC	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN
57	URC	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	ST	<i>S.Marcescens</i>	S	S	ST	<i>K.Pneumoniae</i>	S	S
58	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
59	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	NE	Sem exame	SA	SA
60	ST	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN
61	HMC	<i>S.Marcescens</i>	S	S	URC	Fungo	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
62	HMC	<i>S.Hominis</i>	TNR	TNR	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
63	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
64	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
65	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
66	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
67	URC	<i>E.Coli</i>	S	S	HMC	<i>S.Capitis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA
68	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
69	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
70	URC	<i>E.Faecalis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
71	HMC	<i>S.Capitis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
72	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
73	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Fungo	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
74	PC	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	PC	<i>P.Mirabilis</i>	S	TNR	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R
75	PC	<i>S.Haemolyticus</i>	TNR	TNR	HMC	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN
76	PC	<i>S.Haemolyticus</i>	TNR	TNR	HMC	Negativo	CN	CN	NE	Sem exame	SA	SA
77	HMC	<i>S.Epidermidis</i>	TNR	TNR	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
78	HMC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>E. Faecalis</i>	TNR	TNR
79	HMC	<i>A.Baumannii</i>	R	R	NE	Sem exame	SA	SA	NE	Sem exame	SA	SA
80	HMC	Negativo	CN	CN	ST	Negativo	CN	CN	URC	Negativo	CN	CN
81	PC	<i>K.Pneumoniae</i>	R	R	PC	<i>P.Aeruginosa</i>	S	S	HMC	Negativo	CN	CN

Nº: número do laudo; HMC – hemocultura; URC: urocultura; ST: secreção traqueal; PC: ponta de cateter; AL: amostra de líquido; AT: amostra de tecido; NE: não encontrado; CN: cultura negativa; SA: sem antibiograma; S: sensível; R: resistente; I: intermediário; TNR: teste não realizado.

Em relação as amostras com resultado positivo, em sua maioria foram os resultados de hemoculturas, totalizando 27 delas; seguidas pela secreção traqueal (18 amostras), ponta de cateter (16 amostras) e urocultura (12 amostras). As demais, envolviam amostra de líquido (2 amostras) e 1 amostra de tecido (tabela 3). É importante destacar que para 16 dos pacientes considerados para a pesquisa, não foram encontrados nenhuma amostra coletada no período analisado. Em 18 casos, deparamos com até 3 amostras diferentes para o mesmo paciente (tabela 2).

**Tabela 3.** Frequência de achados de bactérias nos diferentes tipos de culturas realizados.

Espécie	HMC	URC	ST	PC	AL	AT	Total
<i>Acineto baumannii</i>	1	0	2	0	0	0	3
<i>Acineto junii</i>	0	0	1	0	0	0	1
<i>Acineto Iwoffii</i>	0	0	1	0	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	1	2	1	0	1	0	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	1	2	5	0	0	15
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1	0	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	1	2	0	0	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	6	5	0	0	12
<i>Serratia marcescens</i>	2	0	1	0	0	0	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	1	0	0	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2	0	2	0	0	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	1	0	0	1	4
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	0	0	0	0	0	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	0	0	0	0	0	6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	2	0	0	2
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2	0	0	0	0	0	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	0	0	0	0	1	0	1
Fungos	1	5	0	0	0	0	6
	27	12	18	16	2	1	76

HMC – hemocultura; URC: urocultura; ST: secreção traqueal; PC: ponta de cateter; AL: amostra de líquido; AT: amostra de tecido.

Os antibiogramas realizados constataram que a maioria dos microrganismos eram sensíveis aos carbapenêmicos. Infelizmente, para algumas bactérias não foram realizados os testes de sensibilidade, isso inclui praticamente todos os gram-positivos, com exceção ao *Streptococcus salivarius*, onde a amostra foi testada como sensível ao meropenem, porém, o teste não foi realizado para o imipenem. Inclusive para os gram-negativos, também houveram testes não realizados, como no caso da *Morganella morganii* e *Proteus mirabilis*, que não foram testados para o imipenem, mas foram determinados como sensíveis ao meropenem. Já para a amostra de *Stenotrophomonas maltophilia*, não foi realizado o teste para nenhum dos carbapenêmicos e foi observado que em seu antibiograma, constava somente a análise de um antimicrobiano, sendo ele o sulfametoxazol+trimetoprima, onde o mesmo era sensível ao medicamento.

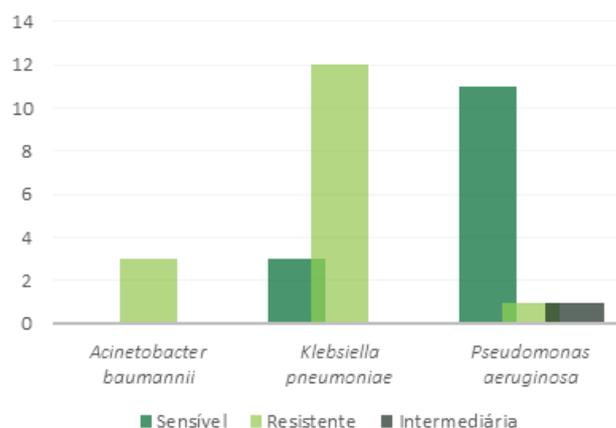
**Tabela 4.** Correlação entre as variáveis sexo, idade, uso prévio de antimicrobianos e cepas resistentes aos carbapenêmicos.

Características demográficas	Total	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente
Feminino, n (%)	2 (12,5%)	0	2 (16,7%)	0
Masculino, n (%)	14 (87,5%)	1 (100%)	10 (83,3%)	3 (100%)
Idade, média +/- DP	50% > 60 anos	100% > 60 anos	41,7% > 60 anos	66,7% > 60 anos
Uso prévio de antimicrobianos n(%)	50 (61,7%)	não preenchido	8 (66,7%)	2 (66,7%)

DP: Desvio padrão

Das 46 culturas de gram-negativos, 15 (32%) eram resistentes ao meropenem e 16 foram resistentes ao imipenem. Entre as bactérias que demonstraram resistência, estão o *Acinetobacter baumannii*, onde as 3 amostras encontradas foram resistentes a ambos medicamentos e a *Klebsiella pneumoniae* que resultou em 12 amostras resistentes e somente 3 sensíveis, sendo o mesmo resultado para os dois carbapenêmicos. O único resultado diferente em relação a sensibilidade, foi para a *Pseudomonas aeruginosa* que demonstrou ser sensível ao meropenem e imipenem em 11 das amostras, mas, foi considerada como intermediária para o meropenem em 1 delas, e a mesma amostra, foi determinada como resistente ao imipenem (figura 1).

**Figura 1.** Frequência de achados de bactérias gram-negativos resistentes, intermediária e sensíveis ao meropenem e imipenem.



Em relação as demais amostras, incluindo o *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Escherichia coli* e *Serratia marcescens*, todas elas foram sensíveis a ambos carbapenêmicos.

## Discussão

Nosso estudo foi conduzido em unidade de terapia intensiva, local onde se encontram pacientes críticos e estão mais expostos ao uso de dispositivos e procedimentos invasivos como ventilação mecânica e cateteres, ou seja, são pacientes de risco para IRAS, incluindo infecções por gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos. No período de três meses foram prescritos carbapenêmicos para 70 pacientes. Para 11 dos pacientes foram encaminhados 2 laudos dentro do período da pesquisa e para 59 deles houve somente um, totalizando assim 81 laudos. Como esperado, a maioria dos tratamentos foram determinados como empírico, sendo que em 16 casos a cultura não foi realizada. Um dos fatores de risco para o aumento da resistência aos carbapenêmicos é o uso empírico inapropriado da terapia antimicrobiana. Por outro lado, a terapia empírica apropriada iniciada o mais precocemente possível pode reduzir a taxa de mortalidade<sup>13-16,26</sup>.

O uso prévio a antimicrobianos foi relatado em 50 laudos, estudos recentes destacaram que o uso prévio de antimicrobianos são um dos fatores de risco para o desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, especialmente o uso prévio de carbapenêmicos, além de subdoses e tempo de tratamento insuficiente para a recuperação. Em nosso estudo, observamos que onze de quinze pacientes que apresentaram gram-negativos resistentes ao meropenem fizeram uso prévio de antimicrobianos (tabela 1 e 2)<sup>01, 03, 13, 15, 22, 26</sup>.

O carbapenêmico mais prescrito foi o meropenem em 59 (72%) dos laudos, visto que esse carbapenêmico é o mais utilizado diariamente nos hospitais, pois suas reações adversas são mais leves que o imipenem e possui estabilidade para infusões longas, além da maior eficácia contra bacilos gram-negativos, favorecendo assim o seu uso<sup>17</sup>.

O consumo excessivo dos carbapenêmicos tem contribuído para o aumento da resistência a esses medicamentos. No relatório de ameaças de resistência a antimicrobianos de 2019, emitido pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos, declara o *Acinetobacter* e as *Enterobactérias* resistentes aos carbapenêmicos como a *Escherichia Coli* e *Klebsiella pneumoniae*, ameaças urgentes, pois eles conseguem transmitir seu mecanismo de resistência a outras bactérias, além das opções de tratamento serem limitadas<sup>18</sup>.

Durante o período da presente pesquisa, o gram-negativo mais prevalente nas culturas foi a *Klebsiella pneumoniae* (15 amostras) com 12 cepas resistentes aos carbapenêmicos. O *Acinetobacter baumannii* (3/3) e a *Klebsiella pneumoniae* (12/15) foram os isolados com maior taxa de resistência aos carbapenêmicos, esses dados corroboram com a literatura que relata os gram-negativos mais comuns encontrados em culturas de pacientes são *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp* e *Pseudomonas spp*. CETIN *et al*, investigaram 211 casos, dos quais os microrganismos mais prevalentes foram *Escherichia Coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, e semelhante ao nosso estudo os microrganismos com maior taxa de resistência aos carbapenêmicos foram os *Acinetobacter spp*. Outros estudos também detectaram maior incidência de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em pacientes críticos, principalmente em isolados do trato respiratório. Em nosso estudo foram isoladas três amostras de *Acinetobacter baumannii*, sendo 2 amostras de secreção traqueal<sup>14,19</sup>.

A *Stenotrophomonas maltophilia* é uma bactéria considerada naturalmente resistente aos carbapenêmicos, o que justifica a não realização do teste de sensibilidade. Quanto aos *Staphylococcus spp*, foi observado durante o levantamento de dados, que todas as cepas identificadas dessa espécie, eram resistentes a oxacilina, o que nos leva a considerá-las como resistentes aos carbapenêmicos, visto que os *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), são resistentes a todos os betalactâmicos<sup>20,28</sup>.

De acordo com um estudo realizado na República Dominicana, a identificação de gram-negativos foi detectada em maior número no setor de terapia intensiva, através de um levantamento de dados relacionados a pacientes internados em três hospitais, onde as taxas de resistência para os carbapenêmicos foram de 28,4% para *Acinetobacter* (102 amostras) e 63,1% para *Pseudomonas* (160 amostras), mostrando que a resistência é um problema de saúde global<sup>21</sup>.

Apesar do pequeno tamanho da amostra, nosso estudo revelou um achado relevante, pois foi observado uma maior probabilidade

de pacientes do sexo masculino apresentarem infecção por cepas resistentes aos carbapenêmicos, além disso os pacientes com idade mais avançada também tiveram maior probabilidade de infecção por patógenos resistentes (tabela 4).

O conhecimento da microbiota nosocomial é de suma importância para elaboração de protocolos institucionais que visam o uso racional de antimicrobianos e medidas de prevenção contra IRAS, visto que a epidemiologia de microrganismos varia geograficamente, o estudo da prevalência de microrganismos na instituição embasa a escolha da terapia empírica mais adequada<sup>7,22-23</sup>.

A instituição que foi realizada o presente estudo segue protocolos internos, que são revisados e atualizados periodicamente. Nosso estudo contribuiu com dados relevantes sobre a prevalência de patógenos resistentes aos carbapenêmicos, uma vez que a resistência bacteriana está em constante evolução, sendo assim necessários estudos atualizados para tomadas de decisão na conduta clínica. Além disso, novos agentes antimicrobianos como a ceftazidima/avibactam são potenciais antimicrobianos para inclusão na padronizada da instituição, pois são uma opção terapêutica em caso de resistência aos carbapenêmicos.

Dentre as limitações do nosso estudo retrospectivo está o curto período de estudo culminando em uma pequena amostra de uma única instituição, também a falta de dados em relação a morbidade e mortalidade dos pacientes e a análise dos recursos do serviço de saúde gasto com esses pacientes, já que não foram avaliados o tempo de permanência desses pacientes na UTI. Outro fator limitante, apesar de não ser o objetivo do nosso estudo, foi a ausência de testes para identificar os mecanismos de resistência aos antimicrobianos.

## Conclusão

No presente estudo foi observado uma alta taxa de patógenos resistentes aos carbapenêmicos, sendo os principais patógenos gram-negativos encontrados, a *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo o *Acinetobacter baumannii* e a *Klebsiella pneumoniae*, os patógenos com maior taxa de resistência aos carbapenêmicos. O desenvolvimento de resistência aos carbapenêmicos em pacientes críticos é alto, e as opções terapêuticas eficazes no combate as cepas multirresistentes são escassas. O presente estudo descreveu a susceptibilidade bacteriana aos antimicrobianos em uma UTI, esses dados são relevantes para atualização de protocolos e dos profissionais de saúde sobre o problema da resistência bacteriana em nossa instituição. Devido ao nosso estudo ter sido realizado em uma única instituição com pequena amostra, nossos dados não podem ser extrapolados para outras instituições, entretanto, concluímos que a resistência bacteriana aos carbapenêmicos é um fator importante no ambiente hospitalar e estudos periódicos da microbiota nosocomial de cada instituição são necessários para atualização de protocolos e implantação de medidas para prevenção e tratamento.

## Fontes de financiamento

Os autores declaram que o financiamento para a pesquisa foi de custo próprio.



## Colaboradores

KTSO e VABSM: participaram do desenvolvimento dessa pesquisa. KTSO: coleta e levantamento de dados. KTSO e VABSM: redação e revisão do artigo, análise e interpretação dos dados, e responsáveis pelas informações do trabalho. Ambas aprovam a versão final para ser publicada.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o Hospital Doutor Carmino Caricchio pelo apoio na realização da pesquisa.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, *et al.* Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Int. Care Med.* 2019; 45(2):172-189. DOI: 10.1007/s00134-019-05520-5.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de Maio de 1998. Available in: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau-de-legis/gm/1998/prt2616\\_12\\_05\\_1998.html](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau-de-legis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html). Accessed on: 18<sup>th</sup> Feb 2022.
3. MacGowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008; 62(2):105-114. DOI: 10.1093/jac/dkn357.
4. Rodrigues TA, Santos AMR, Lima PC, *et al.* Resistência bacteriana à antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: revisão integrativa. *Rev Prev Infec e Saúde.* 2018; 4:7350. DOI: 10.26694/repis.v4i0.7350.
5. Leandro BPD, Franco TA, Siebra ALA, *et al.* A resistência bacteriana e a importância do antibiograma nessa problemática. [Dissertação] Universidade Federal do Ceará Campus Cariri, IV Encontro Universitário da UFC no Cariri, 2012.
6. Brasil, ANVISA. Tratamento das principais infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde e a profilaxia antimicrobiana em cirurgia. Available in: [https://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo3/ambiente.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo3/ambiente.htm). Accessed on: 18<sup>th</sup> Feb 2022.
7. Gales AC, Mendes RE, Rodrigues J, *et al.* Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos?. *J. Bras de Patologia e Med Lab.* 2002; 38:13-20. DOI: 10.1590/S1676-24442002000100004.
8. Laboratório Eurofarma. Meropenem tri-hidratado bula para o profissional da saúde. Available in: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/bula-meropenem-tri-hidratado.pdf>. Accessed on: 19<sup>th</sup> Feb 2022.
9. Laboratório Antibióticos do Brasil. Imipenem monoidratado 500mg e cilastatina sódica 500mg, bula do profissional. Available in: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=IMPENEM%20%2B%20CILASTATINA>. Accessed on: 20<sup>th</sup> Feb 2022.
10. Chiang LH, Huang, YL, Tsai TC. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. *Journal of Clin Pharm and Therap.* 2021; 46:128-133. DOI: 10.1111/jcpt.13265.
11. Oliveira KR, Munaretto P. Uso racional de antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. *Rev Contexto & Saúde.* 2013; 10:43-51. DOI: 10.21527/2176-7114.2010.18.43-51.
12. Azevedo ALO, Silva KMR, Pinheiro IM, *et al.* Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas. *Rev Bras de Análises Clínicas.* 2020; 52(3):255-259. DOI: 10.21877/2448-3877.202100941.
13. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(2):228-235. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.016.
14. Cetin S, Dokmetas I, Hamidi AA, *et al.* Comparison of Risk Factors and Outcomes in Carbapenem-Resistant and Carbapenem-Susceptible Gram-Negative Bacteremia. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021; 55(3):398-404. DOI: 10.14744/SEMB.2020.49002.
15. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, *et al.* Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet Infect Dis.* 2013; 13:1057-98. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
16. Brasil, ANVISA. Nota Técnica nº 1/2013. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Brasília, 2013. Available in: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-tec-01-2013-anvisa.pdf>. Accessed on: 05<sup>th</sup> Sep 2022.
17. Salmon-Rousseau A, Martins C, Blot M, *et al.* Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4):316-322. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.01.001.
18. USA, Center for Disease Control and Prevention (CDC). Antimicrobial Resistance. Available in: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html#carp>. Accessed on: 17<sup>th</sup> Sep 2022.
19. Mishra SK, Rijal BP, Pokhrel BM. Emerging threat of multi-drug resistant bugs – *Acinetobacter calcoaceticus baumannii* complex and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Research Notes.* 2013; 6:98. DOI: 10.1186/1756-0500-6-98.
20. Rodrigues LS, Gioia TSR, Rossi F. *Stenotrophomonas maltophilia*: resistência emergente ao SMX-TMP em isolados brasileiros. uma realidade?. *J. Bras de Patol e Med Lab.* 2011; 47(5):511-517. DOI: 10.1590/S1676-24442011000500004.
21. Luna D, Sánchez JJ, Peguero M, *et al.* Antimicrobial resistance profiles of microorganisms isolated from hospitalized patients in Dominican Republic. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44:e36. DOI: 10.26633/RPSP.2020.36.
22. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32(6):609-616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
23. Ayobami O, Willrich N, Suwono B, *et al.* The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in



- Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017. Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9:89. DOI: 10.1186/s13756-020-00750-5.
24. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73(4):354-60. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007.
  25. Kılınc Ç, Güçkan R, Kahveci M, *et al.* Distribution of gram negative isolates in blood cultures and their antibiotic resistance. Intern J. of Basic and Clin Med. 2015; 3:125–30.
  26. Silva RM, Traebert J, Galato D. Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)- producing Klebsiella pneumoniae: a review of epidemiological and clinical aspects. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12:663-71. DOI: 10.1517/14712598.2012.681369.
  27. Pereira MO. Caracterização fenotípica e genotípica de Acinetobacter spp. e Pseudomonas aeruginosa produtores de carbapenemases [Tese de Doutorado]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, 2017. DOI: 10.11606/T.9.2017.tde-22062017-154029.
  28. Santos LS, Damasceno NS, Souto RCF. Resistência de bactérias Gram-positivas isoladas de infecção do trato urinário no LAC/PUC – Goiás. Rev Bras de Análises Clínicas. 2019; 51(2):143-8 DOI: 10.21877/2448-3877.201900741.
  29. Brasil, ANVISA. Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Accessed on: 20th Mar 2023.

