UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

VALDIRA SALGUEIRO DA SILVA

Multirresistência de *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas* e *Staphylococcus aureus* em hemoculturas em UTIs: uma revisão de literatura

Maceió

2022

VALDIRA SALGUEIRO DA SILVA

Multirresistência de *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas* e *Staphylococcus aureus* em hemoculturas em UTIs: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Profa. Dra. Mônica Meira Leite Rodrigues

MACEIÓ

2022

Catalogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Bibliotecária Responsável: **Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 –661**

S586m Silva, Valdira Salgueiro da.
Multirresistência de Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas e Staphylococcus aureus em hemoculturas em UTIs: uma revisão de literatura/ Valdira Salgueiro da Silva. – 2022.
44 f.

Orientadora: Mônica Meira Leite Rodrigues.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 42-44.

1. Hemocultura. 2. Klebsiella pneumoniae carbapenemase. 3. Staphylococcus aureus resistente à metacilina. 4. Multirresistência. I. Título.

CDU: 615.015.8

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de pela fé conseguir grandes coisas, a sua mãe Maria Santíssima por nos ensinar a amar a Cristo, e a Cristo por nos ensinar que é necessário amor para com o nosso semelhante.

Aos meus pais, sobrinhos e irmãos, os quais sonham comigo sempre e são parte integrante na minha história sendo conhecedores das minhas dificuldades e mim acolhendo em minhas necessidades.

A todos que se fazem uma UFAL móvel, de risos, mãos dadas e escorregos meu muito obrigada, obrigada aos meus amigos e amigas representando pelo Sidney, durante o curso pude levar para vida e a tantos outros que se fizeram presentes nesta trajetória deixando muitas lembranças.

A minha orientadora e professora Monica, professores, zeladores e todos que fazem a UFAL fluir para nos acolher dia a dia. Aos Senhor Givaldo e Dona Decelis, por ter me acolhido durante esse período do curso, para que eu não sofresse as consequências de chuva e sol dia e noite no período que fui maceioense, muito obrigada por ter sido meus pais por tanto tempo.

Agradeço a você que está lendo esse trabalho, por qualquer motivo que veio a procurá-lo, que sirva de boas memórias!

Ofereço-lhe o pó que sou e que pelas vossas mãos possa em fim ser instrumento do vosso amor!

RESUMO

As bactérias *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* são alvos de preocupação pela comunidade cientifica por portarem cepas que lhe dão características de multirresistência. Além de transferir ou adquirir outras resistências, uma das causas desse aumento exacerbado ocorre através do uso excessivo de antimicrobianos em âmbito nosocomial e comunitário. Nesse sentido, o objetivo dessa pesquisa é analisar a multirresistência dos microrganismos *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosas* e *Staphylococcus aureus* em hemoculturas. A metodologia utilizada compreendeu em uma pesquisa bibliográfica narrativa a partir da análise de estudos científicos. A pesquisa realizada demonstra que as espécies estudadas são de grande importância nas Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde e nas Infecções Primárias de Corrente Sanguíneas Laboratorial. Elas apresentam um elencado de resistências entre os antimicrobianos disponíveis para uso no Brasil. A *Klebsiella pseudomonas* é resistente a carbapenêmicos, colistinas, amplicilina (100% de resistência), polimixina, e cefalosporinas. O *Staphylococcus aureus* apresenta resistência a oxacilina (atingindo 100% de resistência em alguns casos) e meticilina, não sendo encontrada resistência a vancomicina. E a *Pseudomonas aeruginosa* é pan-resistente em 30,8% dos casos e, especificamente, apresenta resistência a carbapenem e a ceftadizima (100% de resistência). Diante disso, conclui-se que todas possuem alto poder de virulência e resistência, sendo bactérias que possuem necessidade de monitoramento contínuo.

Palavras-chave: Hemocultura; KPC; MRSA; Multirresistência.

ABSTRACT

The bacteria Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa and Staphylococcus aureus are targets of concern for the scientific community because they carry strains that give them characteristics of multidrug resistance. In addition to transferring or acquiring other resistances, one of the causes of this exacerbated increase occurs through the excessive use of antimicrobials in nosocomial and community settings. In this sense, the objective of this research is to analyze the multidrug resistance of the microorganisms Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas and Staphylococcus aureus in blood cultures. The methodology used comprised a narrative bibliographical research, of an applied nature, based on the analysis of scientific studies. The research carried out demonstrates that the studied species are of great importance in Health Care Related Infections and in Primary Laboratory Bloodstream Infections. They present a list of resistances among the antimicrobials available for use in Brazil. Klebsiella pseudomonas is resistant to carbapenems, colistins, ampicillin (100% resistance), polymyxin, and cephalosporins. Staphylococcus aureus is resistant to oxacillin (reaching 100% resistance in some cases) and methicillin, with no resistance to vancomycin. And Pseudomonas aeruginosa is pan-resistant in 30.8% of cases and, specifically, is resistant to carbapenem and ceftadizime (100% resistance). In view of this, it is concluded that all of them have a high power of virulence and resistance, being bacteria that need continuous monitoring

.**Keywords:** Blood culture; KPC; MRSA; Multi-resistance.

LISTA DE SIGLAS

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CPS – Cápsulas polissacarídeas

DL_{50} – Dose Letal para 50% da população

ICS -Infecção de Corrente Sanguínea

ID_{50} – Dose Infectante para 50% da população

IPICS – Infecções Primárias de Corrente Sanguínea

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde

KPC – *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*

LPS – Lipopolissacarídeos

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina

NDM-1 – New Delhi Metalo-Beta-lactamase

TSST – Toxina da Síndrome de Choque Tóxico

VP – Voges Proskauer

VRSA/GRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à Vancomicina ou Glicopeptídeo

ESBL – Beta-lactamase de Espectro Estendido

H_2O_2 – Peróxido de hidrogênio

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

IPCSL – Infecções Primárias de Correntes Sanguíneas Laboratórial

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fatores de virulência de patogenicidade da *Klebsiella pneumoniae.*

FIGURA 2 – Antimicrobianos e seus mecanismos de ação.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Mecanismo de ação e de resistência dos antimicrobianos.

QUADRO 2 – Relação de Prevalência entre *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginona* e *Staphylococcus aureus* nas IPCSL.

QUADRO 3 – Síntese de estudos em Hemoculturas que apresentam resistência das bactérias *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas* e *Staphylococcus aureus.*

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Relação de Prevalência de Notificação Hospitalar: quantidade de hospitais que notificaram densidade e incidência das IRAS em Alagoas entre 2015 – 2021.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12

2. REVISÃO DA LITERATURA 15

2.1 Características gerais 15

2.2 Fatores de virulência 15

2.3 Síndromes clínicas 19

2.4 Identificação 20

2.5 Mecanismo de ação e de resistência dos antimicrobianos 22

2.6 Mecanismos de Resistência bacteriana 25

3. OBJETIVOS 29

3.1 Objetivos gerais 29

3.2 Objetivos específicos 29

4. METODOLOGIA 30

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 31

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 41

REFERÊNCIAS 42

1. INTRODUÇÃO

O sistema circulatório é um ambiente estéril quando saudável, mas ele pode ser invadido por microrganismos patogênicos ou hospedeiros que migram de seu sistema habitual para outro, comprometendo o equilíbrio, essa invasão da corrente sanguínea causa bacteremia que em imunocomprometidos tem consequências graves e até letal. Nesses casos de Infecção de Corrente Sanguínea (ICS), a hemocultura é o método diagnóstico significativo e seguro para identificar patógenos circulantes e até os que já produzem ou adquiriram resistência, multirresistência ou pan-resistência, mas também podem causar doenças em outros sistemas como respiratório, epitelial e urinário (BRASIL, 2008; RUSCHEL, 2017; ASSUNÇÃO et al., 2018).

Segundo Lima (2022), a hemocultura é o padrão ouro para diagnóstico das Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS), mais precisamente, em sepse neonatal, visando uma terapia urgente e correta para evitar evolução dessas infecções causadas por microrganimos como as bactérias *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeuruginosa e Staphylococcus aureus*. As IRAS são definidas como as infecções adquiridas após a admissão do paciente no âmbito nosocomial (BRASIL, 2018). Ao definir Infecção de Corrente Sanguínea (ICS), pode-se afirmar que resultam em quadros de bacteremias, com comprometimento da saúde sendo assim, maior em imunodeprimidos (BOLZAN, 2020). Assim, através da hemocultura é a maneira significativa que o laboratório apresenta para diagnosticar ICS (DIAS, 2021).

As bactérias *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas e Staphylococcus aureus* tornaram-se grande preocupação para a saúde pública diante do quesito de multirresistência. Pois desenvolvem e compartilham mecanismos de resistência capazes de resistir ao ataque do sistema imunológico e das mais variadas classes de antimicrobianos disponíveis, tanto de uso pela comunidade por tratamentos orais, no controle de pragas de lavouras e animais, os de uso restrito ao âmbito hospitalar (FRIEDRICH, 2022).

Klebsiella pneumoniae e Pseudomonas aeruginosa são bacilos gram-negativos, enquanto que o *Staphylococcus aures* está presente na categoria de cocos gram-positivos. Ambos apresentam em comum o fato de estarem presentes no

organismo pertencendo a microbiota ou produzirem patogenicidade, no próprio sistema que habita ou migrando para outro. Quando ocorre desequilíbrio do organismo por algum fator traumático ou aquisição de resistência microbiana, podendo ser de forma intrínseca por evolução simultânea ou aquisição extrínsecas. Quando os genes são carreados por plasmídeos, genes saltadores e tantos mecanismos ainda não descobertos mais já desenvolvidos por esses seres microscópicos (Tortora, 2012).

Alguns mecanismos de virulência devem ser considerados, pois, por exemplo, a *Klebsiella pneumoniae* consegue privar o sistema imunológico de realizar sua fagocitose e como consequência tem-se a instalação da doença, como é o caso de serem produtores de CPS e de LPS (LEVINSON, 2010).

O sistema de bombas de efluxo é um arsenal de enzimas degradativas que estão em grande expressão nas *Pseudomonas aeruginosas,* contribuindo na expulsão e degradação de moléculas como fármacos que atravessam a membrana celular, mecanismos de resistência que aumentam seu potencial de virulência (ASSUNÇÃO et al., 2018). Já o *Staphylococcus aureus* é produtor de Toxina de Síndrome do Choque Toxico (TSST) que ativam a produção de interleucinas I e II ativadas pelos macrófagos desencadeando a Síndrome de Pele Escaldada (LEVINSON, 2010).

As bactérias alteram a permeabilidade celular para resistir aos antimicrobianos, aumentam a produção de bombas de efluxo e altera seu sítio de ação de enzimas. Esses mecanismos existem de forma única ou vários em um único microrganismo, tornando-os capazes de resistir a praticamente todas as classes de fármacos antimicrobianos (LEVINSON, 2010; BRASIL, 2020). Assim, a resistência microbiana é definida pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) podendo ocorrer de maneira intrínseca, como o fármaco Vancomicina, ou extrínseca, quando ocorre pela aquisição de cepas resistentes por mutação genica espontânea por deleção de DNA, inserção ou substituição de nucleotídeos adquirida ou por seleção (CLARK et al., 2013).

A transferência de lócus gênicos causa mutação, que ocorre por plasmídeos que entram em células pelo processo de transdução, transformação ou conjugação entre bactérias, alterando assim a produção de proteínas que causa a inativação da interação do antimicrobiano e a membrana celular. Para que ocorra esse mecanismo de conjugação é dependente do fator F e do pilus sexual, pois se a célula não porta

tal característica essa migração do plasmídeo não é efetuada e, contudo, a transferência de resistência é nula (TRABUSI, 2005; CLARK et al., 2013).

No entanto, todos esses processos de transferência de genes que codificam mecanismos para tais resistências, como o gene $_{bla}$KPC-1 presente na *klebsiella pneumoniae*, bactéria resistente a um amplo elenco de fármacos antimicrobianos incluindo os carbapenêmicos, genes que são transferidos para outros microrganismos espalhando essa situação calamitosa de multirresistência e em muitas famílias já pan-resistentes. Para outros microrganismos, ocorre codificação de ESBL, por exemplo, presente na *Pseudomonas aeruginosa* e também é muito recorrente situação de isolados de MRSA (TORTORA, 2012; CLARK et al., 2013; FRIGATTO, 2008).

Nesse sentido, o objetivo geral dessa pesquisa é analisar a multirresistência dos microrganismos *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas e Staphylococcus aureus* em hemoculturas. De forma mais específica, buscou-se discutir sobre os mecanismos de resistência e explanar a prevalência dos microrganismos estudados. A metodologia utilizada compreendeu em uma pesquisa bibliográfica narrativa, de natureza aplicada, a partir da análise de estudos científicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CARACTERISTICAS GERAIS

As bactérias das espécies *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosas* são microrganismos presentes em infecções do sistema respiratório superior, como a pneumonia, que acarreta comprometimento dos alvéolos pulmonares (ASSUNÇÃO et al., 2018). Contudo, o bacilo *Klebsiella pneumoniae* é encontrado em hemoculturas quando há ICS e apresentam características de resistências aos antimicrobianos carbapenêmicos, tendo alta letalidade e preocupação na saúde pública devido à escassez para tratamento de tal resistência bacteriana (ARAÚJO, 2019).

A espécie *Pseudomonas aeruginosa* é intrinsecamente relacionada a gravidade de pacientes imunocomprometidos que tem prevalência no ambiente hospitalar, manifestando resistência múltipla a classes de antimicrobianos, podendo ser resistência intrínseca e também adquirida por mutações e aquisições de elementos genéticos móveis, sendo assim um bacilo multirresistente (SANTOS et al., 2015).

O *Staphylococcus aureus coagulase positiva* pertence a microbiota epitelial saudável, contudo, causa infecções sérias quando invadem a corrente sanguínea sendo tipo generalizada ou em diferentes órgãos, além de apresentar multirresistência, tais como aos antimicrobianos Oxacilina, Eritromicina e Meticilina (FRIEDRICH, 2022).

2.2 FATORES DE VIRULÊNCIA

De acordo com Tortora (2012), a patogenicidade de um microrganismo, ou mais precisamente de uma bactéria, irá depender de muitos fatores como, por exemplo, que a porta de entrada seja a adequada para que a infecção seja desenvolvida, pois se esse se alojar no ambiente que faz parte da microbiota não haverá transtorno e, sim, benefícios.

A Dose Infectante para 50% (ID_{50}) da população deverá ser superior ao estabelecido em protocolo para haver contaminação com variação entre indivíduos, como também, entre agentes patogênicos, pois se for inferior, o próprio sistema imunológico interrompe a cadeia de infecção. E a Dose Letal para 50% (DL_{50}) de uma amostra da população está relacionada às toxinas produzidas por alguns microrganismos, podendo ser de alta patogenicidade e virulência, resultando no grau de extensão da patogenicidade, contudo, os microrganismos altamente virulentos não precisarão de uma intensa quantidade para produzir e instalar a infecção, justo que em menor quantidade já efetua esse fato (TORTORA, 2012).

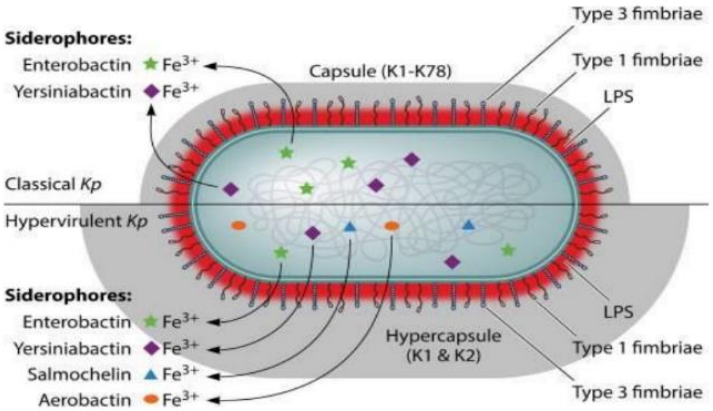
KLEBSIELLA PNEUMONIAE

A *Klebsiella pneumoniae* é um micróbio, bacilo gram-negativo, pertencente à família das enterobacteriacea, oportunista que afeta o organismo causando infecção ao trato gastrintestinal, respiratório e geniturinário (FRIGATTO, 2008; TORTORA, 2012). Como fator de virulência, é produtora de LPS presentes na camada externa da parede celular sendo classificados como lipídeo A ou endotoxina, e as Cápsula polissacarídeas (CPS) que torna as cepas virulentas por impossibilitar a sua fagocitose, ambas atuam como protetoras celulares da fagocitose e da ação bactericidas das células de defesa presentes no soro humano (ESTRELA, 1997; LEVINSON, 2010; TORTORA, 2012).

Assim como o método de GRAM diferencia as bactérias entre os grupos de gram-positivos e gram-negativos devido a espessura de suas camadas de peptideoglicanos, elas variam em seu grau de virulência pela presença ou ausência de exotoxinas que estão presentes em gram-negativas, nas gram-positivas, as endotoxinas, o LPS confere propriedades de patogenicidade, enquanto que as endotoxinas conferem característica de aderência (ESTRELA, 1997).

A expressão de fímbrias, adesinas tipos 1 ou 3, que auxiliam no processo de adesão entre a célula bacteriana e a hospedeira formando biofilme em superfícies abióticas, estão relacionadas a infecções do trato urinário atuando na adesão e na invasão da célula hospedeira (LEVINSON, 2010; FERRAZ, 2021).

Figura 1 – Fatores de virulência de patogenicidade da *Klebsiella pneumoniae*



Fonte: TAVARES (2019).

Como fator de virulência da *Klebisiella pneumoniae* também é conhecido as ações do sideroforos (Figura 1) que age na captação de ferro no organismo hospedeiro, este ferro é absorvido quando está livre ou por competição se estiver incorporado em proteínas (TAVARES, 2019). Devido as bactérias precisarem de grande quantidade de ferro, o qual se encontra inseridos em proteínas que o transportam, como a lactoferrina, ferrentina e a transferrina (TORTORA, 2012).

Os sideroforos são liberados por necessidade nutricional das bactérias e ao extrair o ferro formará o complexo ferro-sideroforos que se ligam com a membrana da bactéria, internalizando-o (TORTORA, 2012). Após a invasão, o patógeno já inserido na célula forma rapidamente uma comunidade intracelular por meio de replicação instantânea, a qual é expressada através do gene *FimZ* que tem função de regular o ferro na bactéria, conferindo-a maior virulência (FERRAZ, 2021).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

São bacilos gram-negativos, não fermentadores de glicose e aeróbios positivos, são oportunistas principalmente em imunocomprometidos, apresentam capacidade de expelir endotoxinas e exotoxinas para impedir sua eliminação do organismo, possui a

superprodução de bomba de efluxo eliminando os fármacos que atravessa sua membrana, além de degradar os antibióticos por produzir altas concentrações de enzimas com função gradativas (ASSUNÇÃO et al., 2018).

Os plasmídeos *operon mec* presentes nas pseudomonas possui um gene para redutase mercúrica, enzima que catalisa seu íon toxico Hg^{2+} por um Hg^{0} não toxico, também possui plasmídeos de transferência F para o *pili* sexual e para outras células (TORTORA, 2012).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

A catalase, fator de virulência importante nos *Staphylococcus aureus* devido a capacidade de degradar o H2O2 e assim reduzir a ação dos neutrófilos na morte destas bactérias ocorrendo a instalação da infecção (LEVINSON, 2010). Pode-se citar a presença de uma cinase, classificada como estafilocinase, com ação de degradar fibrina que tem atuação na clínica no processo de remoção de coágulo do sistema circulatório evitando que ocorra obstrução das artérias coronárias (TORTORA, 2012).

Além disso, a TSST e a Síndrome Esfoliativas também atuam na patogênese do *Staphylococcus aureus.* A TSST igualmente as enterotoxinas, estimulam a liberação de grandes quantidades de interleucinas 1 e 2 fazendo que ocorra a liberação de fator de necrose tumoral produzindo pelas interleucinas choque tóxico, por estar presente no intestino estimulam produção de interleucinas 1 e 2 pelos macrófagos e células T auxiliares, por isso, são resistentes aos processos de cocção, ao suco e enzimas gástricas e do jejuno (LEVINSON, 2010).

> A exotoxina lítica do *Staphylococcus aureus* é um exemplo de exotoxinas que formam canais, assim as toxinas que degradam membranas contribuem para virulência pela morte de células do hospedeiro, especialmente fagócitos e também no auxílio de bactérias escapar das vesículas fagocíticas (TORTORA, 2012, pag. 436)

Além das exotoxinas líticas outras enzimas estão diretamente relacionadas com a patogenicidade deste agente, que são a coagulase, fibrinolisina, nuclease, protease e a lipase; a coagulase interfere na migração de neutrófilos para o sitio de infecção devido a ocorrência de coagulação do plasma ao contorno do sítio da infecção, já a estafiloquinase tem função de lizar os tombos (LEVINSON, 2010). Para

que o *Staphylococcus aures* produza a toxina leucocidina, proteína capaz de destruir os linfócitos por formação de esporos (TORTORA, 2012).

2.3 SINDROMES CLÍNICAS

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Diante da baixa imunidade esta bactéria que vive harmoniosamente no trato intestinal atuando na flora do indivíduo imunocompetente, torna-se oportunista causando feridas, infecções pulmonares e urinárias chegando a pielonefrite, pneumonia e sepse generalizada e até a morte (ALVIM, 2019).

Além das patologias já citadas, a *Klebsiella pneumoniae* também é causadora de abscesso hepático tendo uma maior presença em pacientes diabéticos com uma grande incidência de mortalidade, e estes abscessos estão relacionados às complicações como meningites, abscesso cerebral e doença pulmonar, apresentando bacteremia e meningite (GUTIÉRREZ, 2016).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Seu alto potencial de virulência causa infecção do sistema urinário e seu maior problema é sua resistência natural: quando formam biofilme atacam o sistema imune, colonizam pulmões de pacientes com fibrose cística causando até a morte do hospedeiro; na dermatite tem duração apenas de 15 dias e está relacionada a banhos quentes em saunas e banheiras; também está presente na otite externa e infecciosa; em feridas causadas por queimaduras de segundo e terceiro graus apresentam pus com coloração azul-esverdeado característica adquirida do pigmento piocianina; pode comprometer o olho gerando conjuntivite e causar danos severos. (TORTORA, 2012).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O *Staphylococcus aureus* coloniza várias partes do corpo humano desde a primeira amamentação residindo na nasofaringe, pele e às vezes pode estar presente

na vagina podendo ser a causa de abscesso subcultâneo e cerebral, estando diagnosticado por bacterioscopia em cultura quando vaginite em meninas ou mulheres na menopausa com disfunção hormonal, em caso de bacteremia deve confirmar sua presença com duas amostras de sangue (BRASIL, 2004).

Além disso, a Síndrome da Pele Escaldada devido a toxina A-B que se apresenta pela separação entre a derme e epiderme dando um aspecto de pele escaldada que ajuda a definir o nome da doença, também na intoxicação alimentar causada pelo superantígeno/enteroxina produzem uma enorme quantidade de fluídos e eletrólitos liberados causando uma diarreia intensa, e a mais preocupante Síndrome do Choque Toxico também produzida por um superantígeno ocorrendo secreção de fluídos e eletrólitos de capilares com redução de volume sanguíneo e queda drástica da pressão arterial (TORTORA, 2012).

A epiglotite, rinossinusite em casos de entubação nasotraqueal ou nasogrática maior que quarenta e oito horas o material pode mostrar presença de *Staphylococcus aureus,* além de outros microrganismos; otite média, aguda, pneumonia aguda, infecção da pleura, infecções da glândula lacrimal, ordéolo, blefarite, conjuntivite bacteriana também pode ter como causa este agente, endofitalmite, ferida e ferida cirúrgica (BRASIL, 2004).

2.4 IDENTIFICAÇÃO

KLEBSIELLA PSEUDOMONAS

Para identificar as enterobactérias se observa que são fermentadoras de glicose, citocromo oxidase negativa e redutoras de nitrato a nitrito em sua maioria; na reação de Provas de Voges Proskauer (VP) separa as enterobactérias entre positivas e negativas, onde a *Klebsiella pneumoniae* se apresenta como VP positiva, seu metabolismo é ativo, suas colônias são mucoides e elas fermentam a maioria dos carboidratos, lactoses positivas, produtoras de urease, são imóveis e lisina descarboxilase positivas. Além de todas as características apresentadas para identificar *a Klebsiella pneumoniae*, ela é uma enterobactéria citrato, ureia e lisina positivas (FRIGATTO, 2008).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Pseudomonas aeruginosas é uma bactéria gram-negativa, aeróbia restrita, contém flagelos monotríquios que a garante mobilidade, e não produz esporos. Por ser bactéria gram-negativa, apresenta em sua parede celular uma fina camada de peptideoglicanos. É incapaz de fermentar carboidrato e é produtora de citocromo oxidase, arginina dehidrolase, ornitina descarboxilase e podem ser encontradas em qualquer ambiente, tanto na comunidade como em meio hospitalar (LEVINSON, 2010; GONÇALVES, 2021).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O *Staphylococcus aureus* são bactérias gram-positivas, imóveis, não produtoras de esporos e catalase positivas, quando visto ao microscópio óptico apresentam uma organização em grupamentos irregulares que se assemelham a cachos de uvas (LEVINSON, 2010). Seu aspecto macroscópico em meio sólido tem pigmentação amarelo-dourado e presença de hemólise em meio de cultura Ágar Sangue, é um dos principais patógenos para o homem e podem passar meses em amostras clínicas secas. (BRASIL, 2004)

A identificação da espécie de *Staphylococcus aureus* mais utilizada é a coagulase, pois suas cepas possuem uma coagulase ligada à sua parede celular a qual ao interagir com o fibrinogênio presente no plasma irá realizar a coagulação do plasma sanguíneo, esse teste não deve ser feito com cultura de Ágar Manitol pois possui grande concentração de sal (BRASIL, 2004).

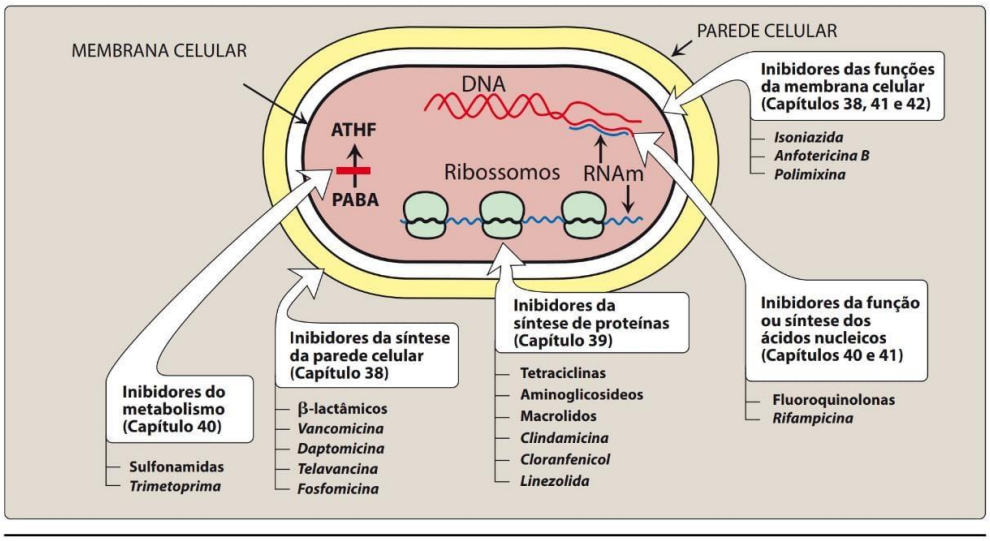
Além de ser catalase positiva, é produtora de coagulação do plasma, pois ativa a protrombina tornando-a em trombina, possuem colônias com pigmentos carotenoides, é produtora de manitol que causa hemólise das hemácias formando colônias B-hemolítica (LEVINSON, 2010). Também pode ser classificada como DNAse positiva, são sensíveis a novobiocina e polimixina resistentes, urease variável (BRASIL, 2004).

Em caso de choque tóxico, não se faz necessário o diagnostico laboratorial para *Staphylococcus aureus* quando apresentar critérios clínicos bem definidos e comparativos com a doença (LEVINSON, 2010).

2.5 MECANISMOS DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA DOS ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos apresentam mecanismos de ação diferenciados (Figura 2) atuando como bactericidas ou bacteriostáticos, pode ocorrer pela inibição da: síntese da parede celular, síntese proteica, replicação de ácidos nucleicos, transcrição e síntese de metabolismos essenciais, assim, causam a morte bacteriana pela interrupção dos mecanismos naturais e essenciais (TORTORA, 2012). Os mecanismos de resistência dos antimicrobianos são contemplamos no Quadro 1.

Figura 2 – Antimicrobianos e seus mecanismos de ação



Fonte: Farmacologia ilustrada de Whalen, Karen (2016).

Quadro 1 – Mecanismo de ação e de resistência dos antimicrobianos

CLASSE	FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	MECANISMO DE RESISTÊNCIA
Beta-lactâmicos	Penicilina G, Penicilina V, Meticilina, Outros.	Inibir a formação da parede celular por inibição da enzima transpeptidase, que forma os peptideosglicanos em bactérias gram-positivas e negativas.	- Clivagem do anel beta-lactâmico, assim, não ocorre a inibição da síntese de peptideoglicano. - Mutação nas proteínas de ligação às penicilinas.

			- Mutação das proteínas porinas.
Carbapenêmicos	Meropenen, Imipenem, Ertapenem.	Inibe a síntese da parede de peptideoglicanos, pertencem aos beta-lactâmicos por isso são resistentes as beta-lactamases.	- Alteração das enzimas transpeptidades (PBPs. - Produção de betalactamases. - Redução das porinas.
Cefalosporinas	Gerações: 1ª Cefalotina, Cefazolina, Cefradoxila, Cefalexina. 2ª Cefoxitina, Cefuroxina, Cefaclor. 3ª Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftadizima, Ceftazidima. 4ª Cefepime, Cefpiroma. 5ªCeftaroline, Ceftobiprole.	Inibição da síntese da parede celular bacteriana.	- Alteração das enzimas transpeptidases (PBPs). - Produção de betalactamases. - Redução das porinas.
Aminoglicósideos	Amicacina, Gentamicina, Canamicina, Neomicina, Plazomicina, Estreptomicina, Trobamicina.	Inibição da síntese proteica por ligasse ao ribossomo bacteriano.	- Alteração estrutural do sítio de ação. - Síntese de enzimas inativadoras.

Sulfonamidas	Sulfanilamidas, Sulfisoxazol, Sulfacetamida, Acidopara-aminobenzoíco.	Inibição de produção de ácido fólico.	- Inibe síntese de ácido nucleicos.
Macrolídeos	Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina, Espiramicina, Miocamicina, Roxitromicina, Tilosina, Tilicosina.	Liga-se ao ribossomo na extremidade 50S, inibindo o alongamento da cadeia peptídica.	Intrínseca de enterobactérias, plasmídeos codificam enzimas capaz de modificar o RNAr, diminuindo afinidade pelo antibiótico
Fluorquinolonas	Grupo antigo: Ciprofloxacino, Norfloxacino, Ofloxacio. Grupo novo: Delafloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino.	Ao ligar-se a DNA girase inibe a formação da estrutura terciária do DNA.	Inibe a DNA girasse impedindo a transcrição do DNA.
Glicopeptídeos	Vancomicina, Teicoplanina, Ramiplanina.	Inibição da síntese da parede celular.	Substituição da alanina por lactato no peptideoglicano.
Tetraciclinas	Doxiciclina, Minociclina, Tetraciclina.	Inibição de proteína por liga-se a subunidade 30S do ribossomo.	Mutação das bombas de efluxo.
Derivado semissintético da rifamicina	Rifampicina	Inibição de polimerase de RNA.	Mutação da RNA polimerase.
Derivado sintético do ácido isonicotínico	Isoniazida	Inibição de ácido míclico.	Mutação da catalase peroxidase.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2020; ROCHA, 2021.

2.6 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ocorrer por diferentes mecanismos, tais como: alteração da permeabilidade celular, expulsão do antimicrobiano por bomba de efluxo, alteração do sítio de ação e inativação enzimática (LEVINSON, 2010). Esses mecanismos podem coexistir em uma mesma cepa bacteriana, tornando-a resistente a diferentes classes de antimicrobianos, gerando um perfil de multirresistência (BRASIL, 2020).

Uma bactéria é considerada resistente a determinado antimicrobiano ou classe farmacológica se este não for capaz de produzir a inibição do seu crescimento ou morte bacteriana (COSTA, 2019). Assim, quando uma bactéria apresenta resistência a um antimicrobiano pode ser definida por sua CIM, ela pode ser desenvolvida de forma natural ou intrínseca, como por exemplo: a resistência que todas as bactérias gram-negativas apresentam ao fármaco Vancomicina ou resistência extrínseca que adquirem cepas resistentes por mutação espontânea, adquirida ou por seleção (CLARK et al., 2013).

O processo de mutação gênica espontânea ocorre por deleção do DNA, inserção ou substituição de nucleotídeos de genes e transferência de resistência pelo DNA, são codificadas por fator R extracromossomal e plasmídeos que entram em células pelo processo de transdução, transformação ou conjugação entre bactérias, fazendo com que haja uma expressão alterada das proteínas gerando uma alta resistência aos fármacos e, contudo, um problema clínico; a exemplo de alteração de proteína é no *Staphylococcus aureus,* que tem sua proteína de ligação alterada impedido que haja a interação da Penicilina e a membrana celular (CLARK et al., 2013).

Segundo Trabulsi (2005) os plasmídeos possuem DNA de fita dupla e está separado do cromossomo se apresentando em forma circular, replicam-se separadamente ou junto a célula hospedeira para conferir-lhe maior vantagem de seletividade. Eles podem sofrer transferência entre células bacterianas através do processo de conjugação, isso significa possuir o fator de fertilidade (fator F). Contudo, alguns plasmídeos não possuem o fator de conjugação, assim são impossibilitados de transferir para outra célula os seus genes precursores de resistências. Além dos

plasmídeos F, as espécies ou gêneros de bactérias possuem em seu sistema fatores R, plasmídeo *col*, plasmídeo virulentos, plasmídeos resistentes a mercúrio ou outros íons de metais pesados.

A alteração da membrana também está relacionada aos canais de entrada e saída de fármacos, diminuindo ou aumentando a concentração destes dentro da célula que ocorre por inibição da captação ou aumento das bombas de efluxo, evitando que ocorra lesão da célula bacteriana, isso ocorre pela alteração das porinas com mudança de sua conformação e bombas de efluxo (CLARK et al., 2013)

Quando as enzimas são inativadas também apresentam resistências, nesse contexto, estão as beta-lactamases/penicilinases que inativam hidroliticamente o anel beta-lactâmico das penicilinas e das cefalosporinas entre outros fármacos; acetiltransferases transferem grupo acetila aos antibióticos inativando clorafenicol ou aminoglicosídeo; e esterases que hidrolisam o anel lactona dos macrolídeos (CLARK et al., 2013).

Os transposons são definidos como elementos genéticos que tem deslocamento de um sítio ao outro, tanto de forma intrínseca como utilizado plasmídeos e/ou bacteriófagos, possuem a capacidade de codificar genes de resistência a fármacos, toxinas e também enzimas metabólicas, não conseguem se replicar independentemente (LEVINSON, 2010). Dispõem, junto aos plasmídeos, mecanismos que facilitam a alteração gênica, eles se transpõem entre regiões do mesmo cromossomo ou para outro através de um plasmídeo (TORTORA, 2012).

A transformação acontece entre células que possuem parentesco e apenas uma pequena parte do DNA da célula doadora, transpassa a membrana da célula receptora (TORTORA, 2012). Esse processo de transferência do DNA entre células, que ocorre por captação de DNA de células mortas e dispostas no ambiente pelas receptoras, também pode ocorrer em laboratório por um processo chamado de transfecção (LEVINSON, 2010).

A transdução faz uso de um bacteriófago que é essencial para transferência de DNA de resistência bacteriana entre células (LEVINSON, 2010). Assim, com os bacteriófagos em uma transdução generalizada são transferidos qualquer gene bacteriano entre células (TORTORA, 2012). Os vírus podem infectar inúmeras espécies, como seres humanos e bactérias, os últimos são denominados

bacteriófagos ou fagos, pode ser dito como genes que carreiam genes de resistências para células microbianas anteriormente sensíveis aos microrganismos (LEVINSON, 2010).

A conjugação é referida ao acasalamento entre células bacterianas com a transferência de DNA, processo controlado pelo plasmídeo F e utilizado um tubo de fertilização, o *pilus* sexual (LEVINSON, 2010). Esse processo é referido a causa de resistência da *Klebsiella pneumoniae* pela transferência do gene blaKPC-2 para um *Kluivera aclobata,* fato confirmado através de teste de conjugação (RARO, 2021).

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

As enterobactérias possuem resistências aos beta-lactâmicos pela expressão fenotípica de beta-lactamases cromossômicas ou ESBL (FRIGATTO, 2008). E também da carbapenemases, KPC, que juntas estão constituindo alta prevalência de microrganismos multirresistentes (BERTRÃO, 2018). A produção de beta-lactamases que hidrolisam os carbapenêmicos são mecanismos de resistência que eliminam a última opção terapêutica para uso de microrganismos multirresistentes, como KPC e NDM-1 (REQUENA et al., 2021).

PSEUDOMONAS AERUGINOSAS

Nas *Pseudomonas aeruginosas* algumas enzimas estão entre as principais no processo de resistência a antimicrobianos, tais como: cefalosporinases, carbapenemases, ESBLs além das cefamicinases configurando também características de resistência as *Klebsiellas* (LENVINSON, 2010). Na presença de ESBL, as bactérias podem degradar todas as penicilinas, monobactâmicos e cefalosporinas não apresentando resistência para os cabarpenêmicos, pois são as enzimas carbapenemases que os conseguem degradar (CLARK et al., 2013).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

As Penicilinas surgem na prática clínica para o tratamento das doenças causadas por *Staphylococcus aureus*, esta desenvolve a enzima beta-lactamase que codificada por plasmídeo a tornando resistente a Penicilina, assim sendo substituída

por Meticilina e surge a seleção dos MRSA (TORTORA, 2012). É através das enzimas beta-lactamases presentes em algumas bactérias que clivam o anel beta-lactâmico da classe das penicilinas que o inativa, não havendo interação ao antimicrobiano, perdendo sua ação terapêutica (LEVINSON, 2010).

Além das penicilinas, cefalosporinas, oxacilinas e até aos combinados aos inibidores da beta-lactamases obtiveram resistência ao *Staphylococcus aureus* (TORTORA, 2012). A proteção ou bloqueio do alvo de ligação do antimicrobiano é um mecanismo de resistência que ocorre em bactérias gram-positivas, traz como VRSA/GRSA, e este mecanismo também pode interferir na capacidade antimicrobiana das quinolonas (FRIGATTO, 2008)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a multirresistência dos microrganismos *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas e Staphylococcus aureus* em hemoculturas em UTIs.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Discutir sobre os mecanismos de resistência dos microrganismos estudados.
b) Explanar a prevalência dos microrganismos estudados.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica narrativa, de natureza aplicada, a partir da análise de estudos científicos. Foram utilizadas as bases de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo empregando os descritores em português “multirresistência”, “hemocultura”, “KPC” e “MRSA”, e filtro de pesquisa do período de 2019 a 2022.

Os critérios de escolha dos artigos científicos incluíram: (1) ser resultados de hemoculturas hospitalares; (2) utilizar os dados que abordavam a prevalência de isolados de *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus*; e (3) resistência apresentada por cada microrganismo.

Também foram consultados livros didáticos, sites e cursos da ANVISA e FIOCRUZ, teses e trabalhos de conclusão de curso, sites governamentais, boletins de notificações estaduais e nacionais acerca de resistências microbianas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a descoberta dos antibióticos foi possível o manejo de infecções que em outrora propiciava como consequências a morte do indivíduo. Os antibióticos tem origem natural ou sintética que ao interagir com o microrganismo inibem o seu crescimento ou o destruindo (ROCHA, 2021). Devido a capacidade entre as células bacterianas de carrear seus mecanismos de resistências e transmiti-los para outras que são anteriormente sensíveis a maioria dos fármacos do mercado, por isso, o índice de multirresistências está aumentando em proporções exacerbadas passando a ser preocupação entre a comunidade cientifica. Então o Plano de Ação Global foi criado para que as estratégias estabelecidas possam permitir a efetividade desses medicamentos por um período maior, evitando que continue esse aumento desmedido de resistência entre as espécies.

> "O objetivo do projeto de plano de ação global é garantir, pelo maior tempo possível, a continuidade do sucesso do tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos eficazes, de qualidade e seguros, utilizados de forma responsável e acessível" (BRASIL, 2021).

A partir do Plano de Ação Global, foi criado em 2005 a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM) que teve ampliação para 1.144 serviços (UTI-adulto) tendo como função notificar a cada mês os indicadores obrigatórios para Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPICS) (BRASIL, 2017).

As espécies citadas nesse trabalho*: K. pneumoniae, P. aeruginosa e S. aureus* tem grande importância em incidências das IRAS, pois, já apresentam resistência em âmbito superior ao hospitalar, devido estarem presentes em pacientes atendidos da comunidade sem ter existido internação prévia. Segundo Rocha (2021), as bactérias citadas anteriormente estão entre as que mais afetam brasileiros, informação presentes nos dados do World Health Organization que serão até 2022 abastecidos pelo Sistema Global de Vigilância da Resistência Bacteriana.

Tabela 1 – Relação de Prevalência de Notificação Hospitalar: quantidade de hospitais que notificaram densidade e incidência das IRAS em Alagoas entre 2015-2021.

	2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021	
Un. Hospitalar	NH	DI	NH	DI	NH	DI	NH	DI	NH	DI	NH	DI	NH	DI
IPCSL														
UTI Adulto	3	1,4	5	4,2	7	4,2	14	4,7	15	4,3	20	4,1	21	1,6
IPCSL														
UTI Pediátrica	1	0,0	0	—	1	6,1	3	5,0	4	2,9	4	4,0	5	11,2
UTI Neonatal	2	4,8	3	7,0	3	6,1	6	7,2	8	8,9	8	6,4	7	5,1

Fonte: BRASIL (2021).

*NH – Notificação Hospitalar; DI – Densidade de Incidência; IPCSL – Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial.

Em Alagoas, com foco no monitoramento de resistência microbiana, de acordo com a Tabela 1 foram notificados entre os anos 2015 a 2021 a incidências de IRAS por quantidade de hospitais notificantes ao ano. Os dados tiveram como base as Infecções Primárias de Correntes Sanguíneas Laboratorial (IPCSL) de UTI adulto, pediátrico e neonatal com maior número de notificação hospitalar no ano de 2021, com 21 hospitais e densidade de incidência de 1,6. Já a densidade maior mostrada no gráfico foi de 11,2 em UTI pediátrica.

Apesar da existência desse controle de infecções bacterianas, a comunidade científica está temerosa que em tempos próximos não mais exista antimicrobianos que encontre bactérias sensíveis a eles, visto que, o uso desenfreado dos mesmos e seu extremo grau de resistência. Recentemente, está havendo muitos registros de bactérias produtoras de carbapenemases, enzimas essas que hidrolisam as moléculas de carbapenêmicos e betalactâmicos de amplo-espectro, fato que torna as infecções mais fortes (LUJÁN, 2021).

Os fármacos interagem com os microrganismos sem interferir nas células humanas, pois seus mecanismos de ação inibem a formação de estruturas essenciais à manutenção da vida dessas células, estruturas essas que não estão contidas em eucariontes. Contudo, eles são distintos sendo classificados em diversas classes de acordo com seus mecanismos de ação que estão descritas no Quadro 1.

O nível de segurança é preocupante, pois os microrganismos não estão respondendo aos mecanismos apresentados pelos antimicrobianos atuais,

apresentando crescente prevalência de bactérias resistentes. O Quadro 2 descreve o período, setor de análise, estado de notificação ou artigo publicado, relacionando a prevalência de cada microrganismo em estudo. Sendo que as notificações feitas à ANVISA, no período de janeiro a setembro de 2021 acerca do estado de Alagoas, tiveram maior prevalência nos isolados de pacientes internos de UTI-adulto, atingindo uma quantidade de prevalência em 25 isolados com *K. pneumoniae e S. aureus,* e 26 isolados com *P. aeruginosa.* Enquanto que na UTI-pediátrica não foi encontrado isolado de *K. pneumoniae* e dois isolados nos casos da espécie de *P. aeruginona* e também de *S. aureus.* Foi repetido em UTI-neonatal, sendo que, nesse caso foi encontrado 4 isolados de *K. pneumoniae.*

Friedrich et al. (2022) obtiveram 39 isolados para *K. pneumoniae,* enquanto que *P. aeruginosa e S. aureus,* os resultados foram menores com taxas de prevalências de 13 e 14 isolados, respectivamente. Lima (2022) isolou, entre 2018 a 2021, *S. aureus e K. pneumoniae,* 24 e 35 isolados respectivamente, enquanto que não foi registrado presença de *P. aeruginosa* em UTI- neonatal. Bolzan (2020) no período de janeiro a dezembro de 2019 obteve maior prevalência, chegando a 95 isolados com *S. aureus,* 61 com *K. pneumonie* e 24 com presença de *P. aeruginosa.*

Vanega (2020) em dois isolados encontrou apenas *K. pneumoniae.* Furtado et al. (2019), entre 2012 a 2016, traz a prevalência da *K. pneumonie* junto a *K. oxica* com um total de presença em 51 isolados das espécies. Enquanto a *P. aeruginosa* atingiu apenas 19 isolados, e 47 para *S. aureus*. Neto (2019) isolou, entre 2018 e 2019, apenas *K. pneumoniae.* E Araújo (2019) encontrou, entre 2016 a 2018, 76 isolados de *K. pneumoniae.*

Quadro 2 – Relação de isolados de *Klebsiella pneumonie, Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus* nas IPCSL.

	Estudo	*Período*	Unidade	Local	Isolados	Hemoculturas positivas	Prevalência
K. pneumoniae	BRASIL, 2021	01/21 ATÉ 09/21	UTI - adulto	Alagoas	25	*	25
			UTI - pediatríca		0	*	0
			UTI - neonatal		4	*	4
P. aeruginosa			UTI - adulto		26	*	26
			UTI - pediatríca		2	*	2
			UTI - neonatal		2	*	2
S. aures			UTI - adulto		25	*	25
			UTI - pediatríca		2	*	2
			UTI - neonatal		2	*	2
K. pneumoniae	FRIEDRICH, 2022	03/20 ATÉ 12/20	UTI-COVID	Porto Alegre	39	220	17%
P. aeruginosa					13		5,90%
S. aures					14		6,3
K. pneumoniae	VANEGA, 2020	2020	HEMODIÁLISE	Antióquia	2	2 CASOS	100%
K. pneumoniae	NETO, 2019	08/18 ATÉ 09/19	UTI-adulto	*	6	8	75%
K. pneumoniae	ARAÚJO, 2019	04/16 ATÉ 02/18	2 hospitais	Bahia	76	255	29,80%
K. pneumoniae	BOLZAN, 2020	01/19 ATÉ 12/19	hemoculturas	Santa Maria-RS	61	857	7,11%
P. aeruginosa					24		2,80%
S. aures					95		11,08%
k. pneumoniae	LIMA, 2022	07/18 ATÉ 06/21	UTI- neonatal	RN	35	262	13,35%
S. aures					24		9,10%
k. pneumoniae	FURTADO et.al, 2019	2012 ATÉ 2016	UTI-adulto	Pará	51	279	18,20%

*Sem dados informado em estudo original.

Fonte: Autor (2022).

Alguns fatores estão diretamente relacionados ao aumento de infecções em âmbito hospitalar, pois os pacientes apresentam uma menor imunidade, são submetidos a procedimentos invasivos como punções venosas entre outros procedimentos além de maior tempo de internação (ROCHA, 2021). Diante de uma maior circulação de microrganismos através das mãos não higienizadas corretamente de profissionais, visitantes e até dos próprios pacientes quando não confinados em leitos.

Furtado et al. (2019) traz o detalhamento de resistência para 279 amostras, para *Staphylococcus aureus* que apresentou resistência aos antimicrobianos Clindamicina e Oxacilina com as percentagens de 57,4% e 48,9% respectivamente, mas não detalharam as percentagens contidas pelas espécies de *K. pneumoniae e P. aeruginosa.* Já Bolzan (2020) analisou a sensibilidade de 857 hemoculturas, obtive o resultado para *P. aeruginosa* que apresentou resistência a Ceftazidima de 100% todavia não detalhou para *Staphylococcus aureus e K. pneumoniae.*

Vanega (2020) em seu estudo de caso clínico relata a colonização e bacteremia por bactérias multirresistentes em dois pacientes de hemodiálise. No primeiro caso ocorre colonização por *K. pneumonie* e *Staphylococcus aureus,* sendo que ouve resistência a Colestina e Carbapenem sobre a primeira, e na segunda, a resistência ocorre sobre a Meticilina (MRSA). No segundo caso houve isolamento da *P. aeruginosa* resistente a Carbapenem. Friedrich et al. (2022) encontrou a partir de 220 hemoculturas positivas a resistência de 7,10% de MRSA, *K. pneumoniae* com 64,10% de resistência a carbapenêmicos, e *P. aeruginosa* com 30,8% pan-resistente.

Lima (2022) detectou presença em seu estudo com 262 amostras a multirresistência de 36% para *S. aureus* e de 33,3 % para *Pseudomonas aeruginosa*, confirmando o fenótipo de ESBL e KPC tanto para *P. aeruginosa* como para *K. pneumoniae.* Com isso sua maior resistência foi 88% para ampicilina e penicilina pelo *S. aureus,* enquanto que *P. aeruginosa* foi 100% resistente a ampicilina*,* e *K. pneumoniae* apresentou 66% de resistência a gentamicina.

Neto (2019) identificou 8 isolados em hemoculturas através do método difusão de disco e de aproximação, onde a *K. pneumoniae* teve presença equivalendo 6%, apresentando multirresistência de 100% a Azitromicina, Aztreonan, Cefepime, Cefotaxima e Ciprofloxacino, e resistência de 50% a Getamicina. Além disso, foi detectado 50% para presença de ESBL e ausência de KPC. No entanto, não houve presença no estudo de *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

Araújo (2019) utilizou 255 amostras positivas para *K. pneumoniae,* dentre elas 13 refere-se a Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) polimicrobiana, e em ICS monomicrobianas foram obtidas 223 amostras positivas. Tais isolados apresentaram a menor resistência a Tigeciclina de 3,7%, e quanto que a maior observada foi de 66.7% a Cefuroxima.

Nas notificações feitas à ANVISA, no período de janeiro a setembro de 2021 acerca do estado de Alagoas, obteve-se as seguintes resistências nos isolados de pacientes internos de UTI-adulto: Oxacilina 75% e Vacomicina 0% para *S. aureus;* Cefalosporina 95%, Carbapenêmicos 88% e Polimixina 18% para *K. pneumoniae;* e Carbapenêmicos 68% e Polimixina 0% para *P. aeruginona.* Na UTI-pediátrica: Oxacilina 100% para *S. aureus;* Cefalosporina 95%, Carbapenêmicos 88% e Polimixina 18% para *K. pneumoniae;* e Carbapenêmicos 100% e Polimixna 0% para *P. aeruginona.* E na UTI-neonatal: Oxacilina 50% e Vacomicina 0% para *S. aureus;* Cefalosporina 75% e Carbapenêmicos 0% para *K. pneumoniae;* e Carbapenêmicos 0% para *P. aeruginona* (BRASIL,2021).

Quadro 3 – Síntese de estudos em Hemoculturas que apresentaram resistência das bactérias *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas e Staphylococcus aureus.*

ORIGEM	ANO	LOCAL	HEMOCULTURA POSITIVA	BACTÉRIA	RESISTÊNCIA (%)	PERÍODO
FURTADO et al.	2019	Pará	279	*S. aureus*	Clindamicina 57,4% e Oxacilina 48,9%	2012 a 2016
BOLZAN	2020	Santa Maria – RS	857	*P. aeruginosa*	Ceftazidima 100%	01/19 a 12/19
VANEGA	2020	Antioquia	2 casos	*S. aureus*	MRSA	2020
				K. pneumoniae	Carbapenem e Colistina	
				P. aeruginosa	Carbapenem	
FRIEDRICH et al.	2022	Porto Alegre – RS	220	*S. aureus*	Meticilina 7,10%	03/20 a 12/20
				K. pneumoniae	Carbapenêmicos 64,10%	

				P. aeruginosa	Pan-resistente 30,8%	
LIMA	2022	Maternidade Escola Januário Cicco – RN	262	*S. aureus*	Ampicilina e Penicilina 88%, Oxacilina 40%, Eritromicina 60%, Clindamicina 36%, Trimetroprima 16%, MRSA 10%, multirresistente 36%	07/18 a 06/21
				K. pneumoniae	multirresistente 60%; Ampicilina 100%; Cefalosporinas de 3° e 4° geração, Cefepime e ceftriaxona 74,2%; Ceftazidima 5,7%; Ertapenem 34,2%, Imipenem e Aztreonan 2,8%	

				P. aeruginosa	Multirresistente 33,3%, Gentamicina 66,6%, Cefepime e Meropenen 58,3%, Imipenem 50%, Cefitazidima e Ciprofloxacino 41,6%	
BRASIL	2021	UTIs-adultos / AL	***	*S. aureus*	Oxacilina 75%, Vancomicina 0%	01/21 a 09/21
				K. pneumoniae	Cefalosporina 95%, Carbapenêmicos 88%, Polimixina 18%	
				P. aeruginosa	Carbapenêmicos 68%, Polimixina 0%	
BRASIL	2021	UTIs-pediátrica / AL	***	*S. aureus*	Oxacilina 100%	01/21 a 09/21
				K. pneumoniae	Cefalosporina 95%, Carbapenêmicos 88%, Polimixina 18%	
				P. aeruginosa	Carbapenêmicos 100%, Polimixina 0%	
BRASIL	2021			*S. aureus*	Oxacilina 50%, Vancomicina 0%	

		UTIs-neonatais / AL	***	*K. pneumoniae*	Cefalosporina 75%, Carbapenêmicos 0%	01/21 a 09/21
				P. aeruginosa	Carbapenêmicos 0%	
NETO	2019	UTI - adulto	8	*K. pneumoniae*	Azitromicina, Azetreonan, Cefepime, Cefotaxima, Ciprofloxacino com 100% de resistência; Gentamicina 50%	08/18 a 09/19
ARAÚJO	2019	UTI em dois hospitais	255	*K. pneumoniae*	Gentamicina 42,5%, Piperaciclina/tazobactam 55,3%, Ciprofloxacino 58%, Ceftadizima 63,2%, Cefepime e Ceftriaxoma 64%, Ampicilina/ Sulbactan 64,8%, Cefuroxima 66,7%, Colistina 13%. Carbapenêmicos: Tigeciclina 3,7%, Ertapenem 34,4%, Imipenem 29,5% e Meropenem 31,1%	04/16 a 02/18

*** - Sem dados informados no estudo original.

Fonte: Autor (2022).

A prescrição de forma empírica serve de prevenção ao agravamento da infecção, prevenindo uma possível complicação severa. Contudo, diante do atendimento a pacientes imunocompetentes e com quadros de doenças leves, não se justifica a prescrição exacerbada de antimicrobianos de amplo-espectro ou mesmo visando o acometimento populacional de uma região. O antimicrobiano deve ser prescrito de forma racional, com base em um diagnóstico concreto e não baseado apenas em dados epidemiológicos de determinados agentes etiológicos responsáveis por certas infecções (ROCHA, 2021). No entanto, deve-se seguir a legislação garantindo um atendimento de qualidade ao ser humano, com a sintomatologia direcionada a um diagnóstico embasado desde seu início em culturas e antibiogramas, avaliando a resistência apresentada do agente patogênico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da pesquisa realizada, conclui-se que as espécies *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* apresentam grande importância nas IRAS e nas IPCSL. Elas desenvolveram multirresistência a antimicrobianos disponíveis no Brasil, também revelando que possuem alto poder de virulência. Por isso, é necessário realizar o monitoramento contínuo e aumentar as orientações frente ao uso descontrolado e indiscriminado de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

ALVIM, Mariana. Campeã de infecções, bactérias multirresistentes é detectada agora fora de hospitais no brasil. **BBC News Brasil em São Paulo**, 25 de agosto de 2019.

ARAÚJO, Lourena Gauvão de. Infecções de Corrente Sanguínea Causadas por Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos em Hospitais Terciários de Salvador, Bahia: Caracterização Epidemiológica e Clínica. Salvador.**Fundação Osvaldo Cruz**, 2019. 107 f. CDU 577.18:615.281.9

ASSUNÇÃO, R.G.; Pereira, Wellison A.; Abreu, A. G. Pneumonia Bacteriana: Aspecto Epdemiológico, fisiopatologia e avanços diagnósticos. São Luiz 2018. 83f. Revista. **Investig., Bioméd**, 2018. 83.f. DOI:10.24863/RIB.V10I1.211

BERTÃO, M. V. et al. Estirpes Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Alargado: A Realidade num Hospital Central. **Revista da Sociedade Portuguêsa de Medicina Interna**. Porto, Portugal. 2018. p. 179-185. DOI: 10.24950.

BOLZAN, L. P. Perfil Microbiológico de Hemoculturas Positivas de Pacientes Internados em Hospital da Cidade de Santa Maria- RS. Porto Alegre. **Instituto de Ciências Básicas da Saúde** . Universidade Federal do Rio Grande do Sul.2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Microbiologia Clínica para Controle de Infecções Relacionada à Assistência à Saúde: Detecção dos principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo laboratório de Microbiologia Clínica. **ANVISA.** Brasília. 2020.160p.:il 10 volumes. Módulo 10.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Brasília, 2004.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado de Goiás. Indicadores das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana do Estado de Goiás (2018). Goiás, 2018.

BRASIL. Infecções relacionadas à assistência à saúde: Alagoas 2012 até setembro de 2021**. ANVISA.** 2021.

BRASIL. Programa Nacional De Prevenção E Controle De Infecções Relacionadas À Assistência À Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária**. ANVISA**. Brasília 2021.

BRASIL. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **ANVISA**. Brasília, 2017.

COSTA, B. S. Superbactérias e o desenvolvimento de mecanismos de Resistência aos antibióticos. São Paulo. **Universidade Presbiteriana Mackenzie**. 2019.

Clark, Michelle A. Farmacologia ilustrada. 3. Ed. Porto Alegre. **Artmed,** 2013.

DIAS,M. L. S et. al. Analise Descritiva das Taxas de Positividade e Contaminação de Hemoculturas Realizadas em oito hospitais terciários privados do Rio de Janeiro em

2021. Rio de Janeiro. **BRAZ J. INFECT DIS**. 2022. 26. doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102227

ESTRELA, C. e Pécola, J. D. Característica Hidróxido de Cálcio na Endodontia : Característica da Citologia Bacteriana. **Programa de Incentivo à Produção de material didático do SIAE** – Pró Reitoria de Graduação e Pós Graduação da USP, 1997.

FERRAZ, L.F.C; Santos, T.E.P Caracterização Genotípica e Fenotípica de klebsiella Pneumoniae proveniente de Infecções do Trato Urinário e Análise In vitro dos Processos de Adesão e invasão de células hospedeiras. **Biblioteca Virtual da Fapespe**. 2021

FRIEDRICH, J.F. et al. Perfil das infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva. Disciplinarum Scientia. Série: **Ciência da Saúde, Santa Maria**. 2022. V.23, n.1, p. 47-63.

BRASIL. Frigatto,E.A.M; Fernandes, S. A.; Vaz, T.M.I Módulo II: Gram-negativos fermentadores. **ANVISA.** 2008.

FURTADO, D. M. F. et al Consumo de Antimicrobianos e o impacto da resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Rev Pan-amaz Saude**. 2019. Vol.10. doi: 10.5123/S2176-6223201900041

GONÇALVES, Bianca Souza, and Nathália Souza Silva Goulart. "Principais aspectos da Pseudomonas aeruginosa–revisão bibliográfica. 2021.

Gutiérrez, S.Y. et al. Absceso hepático por Klebsiella pneumoniae, asociado con bacteriemia y meningitis. Reporte de un caso. **Acta Médica Peruana.** Peru. 2016;33(1):75-8

Levinson, W. Microbiologia Médica e Imunologia. 10. ed. Porto Alegre**: Artmed**, 2010.

LIMA, C. A. C. N. R. A. de. Prevalência e perfil de resistência de isolados bacterianos em hemoculturas positivas de recém-nascidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Maternidade Escola Januário Cicco.Universidade Federal do Rio Grande do Norte. **Centro de Biociência**. Curso de Biomedicina, Natal´. 2022. 38 f.: il.

LUJÁN, J.S. et al. Carta al editor: Primer reporte de carbapenemasa tipo KPC em *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital del Perú. **Rev. Peru Med. Exp. Salude Publica**. 2021; 38 (3): 474-475.

NETO, C. A. M. et al. Perfil de resistência a antimicrobianos de Enterobactériaceae isoladas de secreção cultural e hemocultura de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva**. Revista Brasileira de Análises Clínicas** (RBAC), n. 52, p. 264-269. 2020. DOI: 10.21877/2448-3877.202000927

Raro, Otávio Hallal. Ferreira Influência da colonização por Enterobacterales produtoras de carbapenemases no desfecho clínico de pacientes transplantados. Tese (doutorado). **Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Porto Alegre. 2021.

Requena, D. S. et.al, Detección fenotípica de la producción de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC em enterobactérias aisladas en um laboratório clínico em Maracay. Venezuela**. Ver Chilena Infectol**, 2021. p. 197-203.

ROCHA, E. J. O. . Resistência Bactériana a Antibiótico: Uma Revisão. **Instituto Federal Goiano,** Campos Ceres, 2021

RUSCHEL, D.B.1 ; Rodrigues, A. D.; Formolo, F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados**. RBAC**. 2017;49(2):152-7

SANTOS, I. A. L. et al. Mecanismo de Resistência Antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa.* **Revista Brasileira de Análises Clínicas** (RBAC), n.47, p.4.12. 2015.

TAVARES, Celisa. P. M. Klebsiella pneumoniae e fatores associados que contribuem para a resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte**, Natal, 2019. 44 f.

TORTORA , Gerald J. Microbiologia .10. ed. Porto Alegre: **Artimed**, 2012.

TRABULSI, L. R. et al. Microbiologia. 4. ed. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2005.

VANEGA, et al. Era pós-antibiótica em hemodiálise? Relato de dois casos de colonização simultânea e bacteremia por bactérias multirresistentes / **Braz. J. Nephrol**. 2021; 43 (3) : 597- 602.

WHALEN, Karem. Farmacologia ilustrada. 6. Ed. Porto Alegre: **Artimed,**2016.