

PARÂMETROS IMUNO-HEMATOLÓGICOS E AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA NO MANEJO CLÍNICO E LABORATORIAL DE INFECÇÕES RELACIONADAS À SAÚDE (IRAS) EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

Data de aceite: 01/03/2024

Edu Fraga de Souza

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.
Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil
<http://lattes.cnpqbr/0589839067495496>

Matias Nunes Frizzo

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.
Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7486006018113492>

RESUMO: As infecções relacionadas à saúde (IRAS) englobam manifestações clínicas que surgem até 72 horas após a admissão do paciente em unidades de saúde ou nas 72 horas anteriores à internação, especialmente ligadas a procedimentos terapêuticos e diagnósticos. Destaca-se que as IRAS representam as principais causas de mortalidade hospitalar, sendo influenciadas por fatores como a topografia da infecção, a condição prévia do paciente e o agente etiológico. Diversos fatores de risco, como o tempo de internação, procedimentos invasivos e imunocomprometimento, são identificados,

sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). As UTIs, ambientes complexos, aumentam a suscetibilidade a infecções nosocomiais, requerendo um manejo terapêutico preciso para evitar a resistência antimicrobiana. Exames laboratoriais, como hemograma e proteína C reativa, desempenham papel crucial na avaliação clínica, sendo acessíveis e de baixo custo. Além disso, os parâmetros imuno-hematológicos, como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), são empregados na avaliação inflamatória, oferecendo benefícios práticos e custo acessível na pesquisa e no cuidado clínico de pacientes com IRAS. Neste sentido, destacamos a importância de monitorar as manifestações decorrentes das IRAS, considerando a complexidade do quadro. Adicionalmente, a inclusão de parâmetros específicos e/ou biomarcadores são essenciais para facilitar o diagnóstico ágil e preciso nos pacientes, proporcionando suporte crucial na tomada de decisões clínicas e no desenvolvimento de estratégias adequadas de manejo. Dessa forma, buscamos descrever a importância da identificação precoce dos microrganismos, assim como seu perfil de resistência, e os parâmetros imuno-hematológicos no manejo clínico e

laboratorial de pacientes com IRAS. Trata-se de uma revisão integrativa, sendo que para o levantamento dos artigos científicos, realizou-se uma busca nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (sciELO). Destacamos que a compreensão aprofundada da identificação bacteriana, perfil de resistência aos antimicrobianos e parâmetros imunohematológicos não apenas contribuem para a identificação eficiente das IRAS, mas também orienta a implementação de intervenções oportunas e eficazes no contexto do cuidado clínico, visando a melhoria substancial da qualidade assistencial. Essa compreensão torna-se crucial para avançar no entendimento e aprimoramento da abordagem clínica no prognóstico e desfecho dessas condições.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções Relacionadas à Saúde. Biomarcadores. Prognóstico. Desfecho.

IMMUNO-HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND MICROBIOLOGICAL ASSESSMENT IN THE CLINICAL AND LABORATORY MANAGEMENT OF HEALTH RELATED INFECTIONS (HAI) IN AN INTENSIVE CARE UNIT (ICU)

ABSTRACT: Healthcare-associated infections (HAIs) encompass clinical manifestations that appear up to 72 hours after the patient's admission to healthcare facilities or in the 72 hours prior to hospitalization, especially linked to therapeutic and diagnostic procedures. It is noteworthy that HAIs represent the main causes of hospital mortality, being influenced by factors such as the topography of the infection, the patient's previous condition and the etiological agent. Several risk factors, such as length of stay, invasive procedures and immunocompromise, are identified, especially in Intensive Care Units (ICUs). ICUs, complex environments, increase susceptibility to nosocomial infections, requiring precise therapeutic management to avoid antimicrobial resistance. Laboratory tests, such as blood count and C-reactive protein, play a crucial role in clinical assessment, being accessible and low-cost. Furthermore, immunohematological parameters, such as the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), are used in inflammatory assessment, offering practical benefits and affordable costs in research and clinical care of patients with HAIs. In this sense, we highlight the importance of monitoring manifestations resulting from HAIs, considering the complexity of the situation. Additionally, the inclusion of specific parameters and/or biomarkers is essential to facilitate rapid and accurate diagnosis in patients, providing crucial support in clinical decision-making and the development of appropriate management strategies. Therefore, we seek to describe the importance of early identification of microorganisms, as well as their resistance profile, and immunohematological parameters in the clinical and laboratory management of patients with HAI. This is an integrative review, and to collect scientific articles, a search was carried out in the databases: PubMed and Scientific Electronic Library Online (sciELO). We highlight that an in-depth understanding of bacterial identification, antimicrobial resistance profile and immunohematological parameters not only contributes to the efficient identification of HAIs, but also guides the implementation of timely and effective interventions in the context of clinical care, aiming to substantially improve the quality of care. This understanding becomes crucial to advance the understanding and improvement of the clinical approach to the prognosis and outcome of these conditions.

KEYWORDS: Health-Related Infections. Biomarkers. Prognosis. Outcome.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à saúde (IRAS) são descritas como qualquer manifestação clínica desenvolvida e/ou que se apresente durante o período de 72 horas da admissão do paciente à unidade de saúde. Além disso também podem ser consideradas IRAS aquelas que se manifestarem antes das 72 horas de internação, assim estando relacionadas a procedimentos terapêuticos, diagnósticos realizados neste período e internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (BRITO; NAUE, 2021). As infecções relacionadas à saúde (IRAS) estão presentes em todos os ambientes que prestam serviços à saúde e promovem um desequilíbrio entre a microbiota normal e os mecanismos de defesa, rotineiramente notados em pacientes gravemente enfermos. São consideradas como principais causas de mortalidade hospitalar, influenciadas principalmente pela topografia da infecção, doença de base do paciente e agente etiológico (PEREIRA *et al.*, 2016).

As IRAS têm um caráter multifatorial, sendo correlacionadas diretamente a fatores intrínsecos e extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos destacam-se as condições do paciente, a gravidade da doença, os procedimentos invasivos (cateteres, sondas, ventilação mecânica), idade, diagnóstico e tempo de internação. Souza e Kerbauy (2015) ressaltam que as condições clínicas e comorbidades do paciente no período que se encontra hospitalizado, ficam entre potenciais fatores de risco para óbito, principalmente quando relacionadas a doenças crônicas, neoplasias e imunossupressão. Segundo Riiter *et al.* (2022) a taxa de pacientes colonizados com presença de comorbidade é 73%, destacando-se dentre elas hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), obesidade, doenças hormonais, hepatite B e diabetes mellitus (DM). Já Monteiro *et al.* 2020 descreveu que 66,7% dos pacientes colonizados apresentaram alguma doença coexistente.

Já em relação aos fatores extrínsecos salienta-se o ambiente no qual o paciente se encontra e fatores como a assistência prestada corroboram no desenvolvimento de IRAS. Neste contexto, as IRAS apresentam um impacto em todas as esferas dos serviços hospitalares, desde o impacto econômico e social, o aumentando no tempo de internação do paciente, com aumento significativo na mortalidade e conseqüentemente fortalecendo o crescimento de microrganismos multirresistentes (DE SOUSA *et al.*, 2017).

Pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) estão predispostos a uma maior quantidade de procedimentos invasivos, cirurgias de grande complexidade, uso de uma grande quantidade de medicamentos imunossupressores, favorecendo assim o crescimento de microrganismos, colonização, infecção e multirresistência pelo mesmo. Estima-se que pacientes de UTI estão sujeitos a um risco 5 a 10 vezes maior de adquirir uma infecção dentre outros internados em outras unidades, ou seja, pode variar entre 18 a 54% neste ambiente e as taxas de mortalidade por IRAS podem chegar a 60% do total de óbitos nesta unidade (BATISTA *et al.*, 2013), assim como as IRAS são as maiores causadoras de complicações em pacientes (ROCHA *et al.*, 2010).

Dados epidemiológicos demonstram que países em desenvolvimento apresentam valores percentuais mais elevados de IRAS em relação aos países desenvolvidos, estima-se que a cada 100 pacientes, 7 pacientes em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão apresentar pelo menos uma IRAS (BRASIL, 2016). Segundo a OMS, as taxas de prevalência nestas variam de 5% a 19%, sendo a maior parte com dados superiores a 10%. No Brasil, a prevalência alcança 14%. Estima-se que no Brasil, segundo a OMS 30% dos pacientes internados em UTI serão afetados por IRAS e quanto maior o tempo de internação maior as chances de adquirir uma IRAS (World Health Organization, 2010). A partir de 2014, os serviços de saúde com UTIs com qualquer número de leitos passaram a ter que notificar obrigatoriamente os casos de infecções relacionadas à saúde (BRASIL, 2014).

Nas UTIs, dentre os medicamentos mais comumente utilizados, destacam-se os antimicrobianos, capazes não somente de afetar os pacientes, mas também o ambiente, interferindo, causando uma mudança total na ecologia microbiana do mesmo. Associado a antibioticoterapia, a resistência bacteriana se dá quando os microrganismos adquirem a capacidade de se multiplicar mesmo em níveis relativamente altos de antimicrobianos, causando assim uma grande dificuldade de tratamento com os medicamentos disponíveis no mercado (MURRAY, 2014). Neste sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca que a resistência bacteriana é um problema de saúde mundial, tornando-se uma ameaça para a assistência hospitalar e o controle de doenças infecciosas, dificultando assim o papel dos profissionais da saúde e da população científica, quando se trata do controle destes microrganismos multirresistentes (MONTEIRO *et al.*, 2020).

A rápida e emergente disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em ambiente hospitalar é um problema que vem crescendo de forma alarmante, sendo um fator crítico para os pacientes com IRAS, podendo inclusive ser um biomarcador preditivo do desfecho clínico (DYAR *et al.*, 2015; FALAGAS *et al.*, 2014; GUH *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016). Além disso, a utilização excessiva de antibióticos contribuiu para a multirresistência, diminuindo as opções terapêuticas em ambiente hospitalar (GARCIA; COMARELLA, 2021).

Considerando a problemática envolvendo as IRAS e a resistência bacteriana, especialistas de diversos países, juntamente com o EDCC (*Epidemiology and Disease Control Division*) e CDC (*Centre for disease control*) criaram uma classificação, descrevendo o perfil de resistência das bactérias responsáveis pelas IRAS. As bactérias são classificadas como multidroga-resistentes (MDR), extensivamente resistente (XDR) e pandroga-resistente (PDR). As bactérias MDR são resistentes a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos, as XDR são resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas e por fim, as PDR apresentam resistência a todos os agentes antimicrobianos (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

No Brasil, os Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), segundo a Nota Técnica GVIMS/GGTES N° 01/2017 (REVISADA), propõe uma lista com os principais microrganismos MDR (“*Multidrug-resistant*”), sendo atualizada constantemente em reuniões do CCIRAS. Atualmente, a lista engloba as seguintes cepas bacterianas *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2017a).

Sabe-se que a identificação precoce dos microrganismos multirresistentes, tanto quanto o perfil de resistência, permite uma melhor escolha dos antibióticos utilizados para o tratamento das IRAS, auxiliando significativamente na melhora clínica (DOS SANTOS *et al.*, 2013). A investigação precoce e precisa dos microrganismos irá apresentar um impacto positivo para o desenvolvimento de estratégias de educação e promoção da saúde. Determinar os microrganismos agressores bem como seu perfil de resistência são também determinantes para avaliação dos serviços hospitalares, vigilância e educação das equipes de saúde (CORREA *et al.*, 2013).

Além disso, a identificação bacteriana e perfil de resistência, os parâmetros clínicos e laboratoriais como, imunológicos e hematológicos dos pacientes internados em UTI podem auxiliar como biomarcadores prognósticos e serem utilizados para nortear ações assertivas das equipes de saúde. Desse modo, contribuindo para um diagnóstico e tratamento mais rápido e eficaz, com desfechos favoráveis à alta hospitalar (SANTOS ZONTA *et al.*, 2020; SIGNORINI *et al.*, 2021; SOUZA; KERBAUY, 2015). A principal desvantagem da cultura tradicional é o tempo necessário para liberação dos resultados devido a todo o período de incubação, sendo necessário outros exames para auxiliar o profissional no direcionamento do tratamento. Dessa forma, o uso de outros parâmetros laboratoriais os quais podem ser complementares e de monitoramento dos pacientes, são imprescindíveis, como o hemograma (ANSARI-LARI *et al.*, 2003).

Dentre os parâmetros imuno hematológicos, a contagem de leucócitos e proteína c reativa (PCR) são utilizados como marcadores de inflamação e infecção e trazem importantes informações para a conduta do diagnóstico clínico (BURNATT *et al.*, 2017). Além disso, a contagem de leucócitos têm um baixo custo e fornece informações quali e quantitativas dos leucócitos, sendo útil para avaliar a evolução do processo infeccioso (ZAHOREC *et al.*, 2001). Recentemente, as relações leucocitárias têm demonstrado papel importante como biomarcadores de desfechos clínicos em neoplasias e doenças cardiovasculares, as quais possibilitam a avaliação de seu uso como biomarcadores de prognóstico e desfecho em doenças infecciosas.

Atualmente, novos parâmetros quantitativos têm sido utilizados para avaliar a extensão inflamatória juntamente ao hemograma, fazendo o uso de fórmulas como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócito (RPL) e relação monócito/linfócito (RML) as quais possuem benefícios práticos, baixo custo, acessibilidade e reprodutibilidade (FRATER *et al.*, 2020). A RNL tem sido considerada um marcador confiável em casos

de inflamação e infecção sistêmica e é estudada como preditor de infecção bacteriana (BERHANE *et al.*, 2019). Nas doenças infecciosas, estudos demonstram boa acurácia da RNL como preditor de bacteremia (ZAHOREC *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2016).

Já a relação plaqueta/linfócito (RPL) é considerada um novo índice de inflamação, referindo-se ao nível de inflamação sistêmica, emergindo como um fator prognóstico associado a hospitalização prolongada, sugerindo que a alta RPL indica uma tempestade de citocinas devido à maior ativação plaquetária e ao prognóstico, potencial indicador inflamatório para diagnóstico de pneumonia (FLEURY, 2020; QU *et al.*, 2020). Os monócitos são componentes essenciais do sistema imune inato, atuando assim ligado a resposta imune adaptativa via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al.*, 2018). Dados da literatura demonstram que pacientes críticos que apresentam valores aumentados de RNL e RPL e baixos de RML apresentam maior mortalidade (SARI *et al.*, 2019; SHEN *et al.*, 2019; DJORDJEVIC *et al.*, 2018; RIZO-TÉLLEZ *et al.*, 2020; GUILLIAMS *et al.*, 2018).

A PCR (proteína C reativa) é utilizada para avaliar os processos inflamatórios, podendo também ser utilizada para investigar infecções bacterianas e a resposta terapêutica dos antibióticos (PIERRAKOS; VINCENT, 2010). Cabe ressaltar, que a falta de identificação bacteriana, assim como a utilização limitada de parâmetros imuno hematológicos contribui para um tratamento menos assertivo, maior tempo de internação e problemas de reinfecção (SIGNORINI *et al.*, 2021; VALADAS *et al.*, 2019). Neste sentido, a utilização do diagnóstico clínico e laboratorial precoce combinado com o uso de biomarcadores prognósticos é decisivo, não só na recuperação dos pacientes, no direcionamento clínico, assim como instrumento de vigilância para o ambiente hospitalar.

Dessa forma, buscamos descrever a importância da identificação precoce dos microrganismos, assim como seu perfil de resistência, e os parâmetros imuno-hematológicos no manejo clínico e laboratorial de pacientes com IRAS.

METODOLOGIA

Trata-se de um capítulo de revisão integrativa, o qual foi elaborado através do levantamento dos artigos científicos nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (sciELO). Os termos descritores utilizados para a busca de artigos foram *Health-Related Infections AND Biomarkers AND Prognosis AND Outcome*. Os artigos englobam de maneira geral ensaios clínicos, estudos observacionais e retrospectivos. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e artigos na íntegra que retratam, de forma atual, a temática referente à revisão. Na escolha de estudos, priorizou-se especialmente aqueles que foram publicados nos últimos 10 a 15 anos. A coleta foi realizada no período de agosto a dezembro de 2022, com o propósito de conduzir uma análise atualizada e pertinente da literatura existente. A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, e a síntese dos

dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão, buscando-se a originalidade das informações descritas no artigo.

INFECÇÕES RELACIONADAS À SAÚDE (IRAS)

Conceito

As Infecções Relacionadas à Saúde (IRAS) são aquelas adquiridas durante o processo de internação hospitalar, sendo reconhecidas como um evento adverso que coloca em risco a segurança do paciente, a qual se apresenta durante o período de 72 horas da admissão do paciente à unidade de saúde e/ou antes das 72 horas de internação quando relacionadas a procedimentos terapêuticos (BRITO; NAUE, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) todos os anos, centenas de milhões de pacientes são afetados pelas IRAs, em todo o mundo, sendo que estima-se que 14 em cada 100 pessoas hospitalizadas desenvolvem uma infecção. Cerca de 3,2 milhões de pacientes na União Europeia são acometidos por uma infecção, e 37.000 destes morrem (OMS, 2020).

Epidemiologia

A incidência de IRAS no cenário mundial também é heterogênea, uma vez que chega a ser 20 vezes maior em países subdesenvolvidos do que comparada a países desenvolvidos (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Estudos comparativos descrevem que as IRAS em países em desenvolvimento apresentam uma prevalência de 15,5%, o que corresponde a 1,18 episódios de infecção por paciente internado nos hospitais brasileiros, enquanto nos Estados Unidos e Europa a prevalência é de 7,1% e 4,5% respectivamente (DE SOUSA *et al.*, 2016; CASSINI *et al.*, 2016). Além disso, no Brasil, segundo a OMS (2010), as taxas de prevalência de IRAS variam de 5% a 19%, sendo a maior parte com dados superiores a 10%.

No contexto hospitalar, a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é o ambiente com maior susceptibilidade a adquirir as IRAS, uma vez que recebe os pacientes com maior instabilidade, que fazem uso de dispositivos invasivos por um maior espaço de tempo, carecendo de maior investigação e monitoramento (BRASIL, 2013; BRITO; NAUE, 2021). A UTI é considerada um ambiente de alta complexidade no meio hospitalar, que surgiu para oferecer suporte avançado de vida a pacientes críticos com vários níveis de comprometimento, sendo uma instalação especializada, desenvolvida para o monitoramento contínuo, estabilização e melhora do quadro clínico dos pacientes, que nela estão hospitalizados (FRANÇA *et al.*, 2013; FERREIRA, 2017). Dados epidemiológicos demonstram que a busca por leitos de UTI, nos últimos anos, cresceu exponencialmente de forma significativa, agravando assim a demanda futura e evidenciando a escassez de leitos

nas UTIs. A aquisição de novas tecnologias, desenvolvimento de novos biomarcadores, reavaliação de processos, treinamentos tanto quanto à adequação estrutural das UTIs qualificam a assistência prestada, agilizam o monitoramento dos efeitos da terapia, o prognóstico os quais constituem em importantes fatores para a tomada de decisões, impactando diretamente na qualidade de saúde prestada na unidade de saúde (GIACOMINI *et al.*, 2015; DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

Fatores de Risco e Patogênese

Os fatores de risco associados as IRAS são designados frente ao tempo de internação acima de sete dias, o tempo de internação no pré-operatório, procedimentos invasivos, o estado nutricional do paciente, cirurgia de médio e grande porte, imunocomprometimento, patologias agudas ou crônicas, internação em UTI, idosos e fatores relacionados ao processo cirúrgico (BRASIL, 2013). Além disso, para que ocorram as infecções é necessária uma fonte contínua de microrganismos agressores, a qual pode ser um microrganismo e/ou um objeto inanimado, que forneça as condições adequadas para proliferação, multiplicação e sobrevivência, assim tendo como oportunidade a transmissão (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

As definições das infecções são estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que são classificadas de acordo com o sítio de infecção: cirúrgico, de corrente sanguínea, de trato urinário e respiratório (BRASIL, 2017b; DE SOUSA *et al.*, 2017).

Infecção de sítio cirúrgico (ISC): considerada infecção hospitalar se a cirurgia tiver ocorrido até 30 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas ou 90 dias no caso do uso de próteses. Podendo ser superficial, ou incisional profunda, ou ainda atingir órgão/cavidade. Os critérios para ISC: presença de secreção purulenta na infecção; cultura positiva de secreção ou tecido cirúrgico; febre, dor, edema ou hiperemia no local da incisão cirúrgica que obriguem o cirurgião a reoperar o paciente, deiscência espontânea, abscesso e diagnóstico de infecção pelo cirurgião (BRASIL, 2017b).

Infecções de corrente sanguínea (ICS): paciente com cateter sanguíneo central, com agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas, sendo que não esteja relacionado a outro foco infeccioso; paciente maior de um ano de idade, com febre e/ou calafrio, e/ou hipotensão, associados a cultura positiva no sangue. Em pacientes com mais de 28 dias e menor de 1 ano de idade, também são considerados apneia e bradicardia (BRASIL, 2017b).

Infecção de trato respiratório (ITR): pneumonia definida clinicamente, pneumonia definida microbiologicamente, ou pneumonia em pacientes imunodeprimidos. A clínica é baseada na radiografia (dois exames persistentes), associada a um dos sintomas como febre, leucopenia ou alteração do nível de consciência, e pelo menos dois sinais como tosse, piora da troca gasosa, alteração na secreção à aspiração. A microbiológica associa esses sintomas (que podem estar em menor número), a crescimento de um patógeno em líquido

pleural. Em trato superior, o paciente pode apresentar laringite, faringite, epigloteite ou ainda sinusite; todos relacionando os sintomas com a presença de um agente microbiológico, considerando período de janela de infecção com o tempo de internação do paciente, para verificar se ele já estava com a infecção antes da internação (BRASIL, 2017b).

Infeções do Trato Urinário (ITU): infecção urinária após dois dias de internação (quando o paciente não apresentou evidências clínicas no momento da internação) ou relacionada à procedimento urológico, com sintomas e cultura positiva na urina. Infecção urinária relacionada à cateter vesical: febre ou dor supra púbica, associados ao crescimento microbiológico na urina no paciente com cateter vesical há mais de dois dias no momento do diagnóstico de infecção, ou que foi retirado há um dia antes do diagnóstico (BRASIL, 2017b).

Agentes Etiológicos

As infecções nosocomiais podem ser associadas a todos os tipos de infecção, porém 80% estão associadas a infecções do trato urinário, pneumonias, infecções de corrente sanguínea e sítio cirúrgico e relacionadas a procedimentos invasivos. Ademais, cerca de 70% destas infecções estão relacionadas a microrganismos resistentes a um ou mais antimicrobianos, o que denota pior prognóstico. Segundo a *European center for Disease Prevention and control* (ECDC), 1 a cada 20 pacientes são acometidos por infecções causadas por bactérias multirresistentes em UTIs (COELHO *et al.*, 2021).

As infecções nosocomiais de UTI são ocasionadas, principalmente, pelos seguintes patógenos multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina; bactérias do grupo CESP (*Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp e *Providencia* spp) produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) e do gene AmpC; enterobactérias produtoras de ESBL; *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase; *Enterococcus* resistente à vancomicina; *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (WEINER-LASTINGER, 2020; COELHO *et al.*, 2021).

No Brasil, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2017) demonstraram a incidência de IRAS em UTI adulto, pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) com 11,50%, seguida de infecções do trato urinário (ITUs) 4,70% por uso de cateter vesical de demora e Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial com 4,40%, o microrganismo com maior prevalência 77,7% foi o *Acinetobacter* spp. resistente aos carbapenêmicos, seguido por *Staphylococcus* coagulase negativo resistente à oxacilina 72,2% e 57,5% *S. aureus* resistente à oxacilina (BRASIL, 2017c).

Euzébio e colaboradores (2021), em estudo realizado no Hospital Universitário de Sergipe avaliando a prevalência de IRAS por trimestre nos anos de 2019 e 2020, apresentou 20% de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), 9,62% de infecção de trato urinário associado ao uso de sonda vesical de demora (ITU-SVD) e 9,09% para infecção

primária da corrente sanguínea laboratorial associada a um cateter central (IPCSL-CVC). Para o ano de 2020 os resultados foram de PAV 32%, ITU-SVD 13,27% e IPCSL-CVC 7,12%. A *Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais isolado, totalizando 38,46% dos casos, seguido de *Escherichia coli* com 26,92% das ocorrências, *Klebsiella pneumoniae* com 23,07% dos casos e *Staphylococcus aureus* com 11,53% dos casos. *Pseudomonas aeruginosa* foi a mais prevalente em PAV e *Escherichia coli* em ITU (infecções do trato urinário).

Tratamento

As UTIs, setores fechados e de alta complexibilidade, recebem pacientes graves e cada vez mais susceptíveis a infecções nosocomiais, estas que submetem os pacientes a vários procedimentos invasivos e conseqüentemente a uma maior exposição a microrganismos causadores de infecções. Pacientes estes que recebem tratamento antimicrobiano de diferentes classes, cabe salientar o tratamento de sepse e suas complicações, além de ser utilizado como tratamento profilático na prevenção contra infecções. Em contra ponta entende-se que o tratamento com antibióticos é comum e que está fortemente ligada à terapia, aumentando a sobrevida e diminuindo a mortalidade por infecções hospitalares (ÁLVARO-ALONSO *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2019).

Diretamente ligada à identificação bacteriana, fator etiológico responsável pelas IRAS, o esquema terapêutico deve estar diretamente interligado a identificação do microrganismo, comumente utilizados em UTI, os antimicrobianos de amplo espectro, os quais tendenciosamente resultam em uma maior incidência de resistência bacteriana e conseqüentemente IRAS, a busca pelo antibiótico disponível mais eficaz, dose e tempo de tratamento deve ser fator determinante nesta unidade (EUZÉBIO *et al.*, 2021).

O uso racional dos antibióticos nas UTIs é de extrema importância, sendo a resistência bacteriana um atual problema de saúde pública e a nível mundial, impossibilitando assim a disseminação exacerbada de bactérias resistentes, diminuindo o quadro de infecções, desperdício de medicamentos, disponibilizando um melhor tratamento ao paciente e restaurando a ordem hospitalar (SANTOS *et al.*, 2016).

O uso indevido de antimicrobianos e a falta de programas eficazes de controle de infecções são frequentemente identificados como fatores determinantes na perpetuação desses acontecimentos. O foco dos profissionais que deliberam as equipes atuantes em UTI, deve estar centralizado na otimização do uso de antimicrobianos tanto quanto nas diretrizes de controle de infecção hospitalar nesta unidade. Considerando a resistência antimicrobiana como parte dos planos de tratamento de rotina, focando em uma atenção mais cuidadosa, usando uma abordagem multidisciplinar, à nível local da UTI, limitando o desenvolvimento e proliferação de infecções resistentes à antibióticos (DOERNBERG; CHAMBERS, 2017; LEGUELINEL-BLACHE *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2017).

Para melhorar o padrão de uso dos antimicrobianos a Organização Mundial da Saúde, preconiza estratégias tanto administrativas quanto educacionais, incluindo treinamentos contínuos frente a equipe multiprofissional de saúde, diretrizes padrão de prática clínica e avaliação da utilização de drogas. A implementação na prática clínica visando a contenção de custos aumenta a segurança dos pacientes, diminuindo conseqüentemente as interações medicamentosas, efeitos adversos, prescrições desnecessárias de medicamentos, redução de custos, controle da resistência bacteriana impactando diretamente na promoção e cuidados de saúde frente ao paciente (VAZIN *et al.*, 2018; KADOSAKI *et al.*, 2012).

Importante salientar o surgimento da pandemia de COVID-19 neste contexto, o que tornou mais discrepante o uso de medicamentos, dentre eles os antimicrobianos, pela disseminação de notícias sem veracidade dentre a população, motivando a busca por medicamentos sem comprovação científica, o que pode de certa forma corroborar com o surgimento de doenças causadas por bactérias resistentes à antibióticos (EUZÉBIO *et al.*, 2021).

RESISTÊNCIA BACTERIANA NAS IRAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca que a resistência bacteriana é um problema de saúde mundial, tornando-se uma ameaça para a assistência hospitalar e o controle de doenças infecciosas, dificultando assim o papel dos profissionais da saúde e da população científica, quando se trata do controle destes microrganismos multirresistentes (MONTEIRO *et al.*, 2020). A resistência bacteriana decorre da capacidade das bactérias em resistirem à ação dos antibióticos, quando alguma determinada patologia é tratada de forma incorreta, com qualquer antibiótico ou com o antibiótico incorreto para aquela patologia e/ou o quando o paciente faz o tratamento incompleto, ocorrendo assim a formação de bactérias resistentes e/ou multirresistentes. As bactérias podem adquirir genes, mutar e desenvolver mecanismos de resistência aos antibióticos, causando resistência ao mesmo, inativando sua ação, tornando o tratamento ineficaz (DE FREITAS SOUZA *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos têm origem natural, sintética ou semissintéticos, desenvolvidos para o tratamento e controle de bactérias nocivas e causadoras de infecções. Porém, com o passar dos anos e a utilização frequente desses medicamentos, as bactérias apresentam capacidade de desenvolver resistência a diferentes classes, trazendo à tona a multirresistência, conseqüentemente diminuindo as opções terapêuticas em ambiente hospitalar (GARCIA; COMARELLA, 2021). Neste sentido, a rápida e emergente disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em ambiente hospitalar é um problema que vem crescendo de forma alarmante, sendo um fator crítico para os pacientes com IRAS, podendo inclusive ser um biomarcador preditivo do desfecho clínico (DYAR *et al.*, 2015; FALAGAS *et al.*, 2014; GUH *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016).

Especialistas de diversos países, juntamente com o EDCD (*Epidemiology and Disease Control Division*) e CDC (*Centre for disease control*), com bases em dados criaram uma classificação, descrevendo assim o perfil de resistência das bactérias responsáveis pelas IRAS. As bactérias são classificadas por MAGIORAKOS *et al.*, (2012) como:

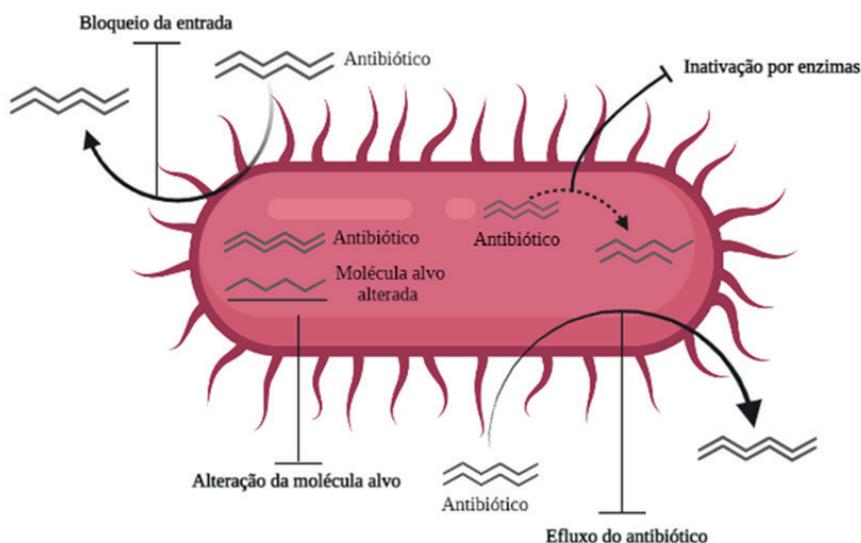
- Multidroga-resistentes (MDR) - resistência a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos;
- Extensivamente resistente (XDR) - resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas;
- Pandroga-resistente (PDR) - resistência a todos os agentes antimicrobianos.

A adaptação do uso de antimicrobiano regular em UTI é crucial, pois o uso exacerbado e prescrições inadequadas podem desenvolver microrganismos multirresistentes, mutações em germes que colonizam a flora (PATEL *et al.*, 2019; KHDOUR *et al.*, 2018; JÚNIOR *et al.*, 2019). Dessa forma, o sistema de seleção dos antimicrobianos prescritos pela equipe multidisciplinar é de suma importância, garantindo assim sua eficácia, racionalizando seu uso, corroborando assim como prevenção (DE WAELE *et al.*, 2018). Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos podem se dar por diversas formas, mecanismos envolvendo adaptação, permitindo que resista aos efeitos nocivos ou até mesmo letais dos fármacos. A mesma pode ser de forma intrínseca ao microrganismo ou adquirida através do compartilhamento de genes, fornecendo assim a bactéria receptora mecanismos que conferem resistência (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Dentre os mecanismos de resistência bacteriana em ambiente hospitalar destacam-se:

- *Bloqueio da entrada na célula bacteriana*: as bactérias gram-negativas são mais resistentes aos antibióticos por possuírem paredes celulares mais restritas, impedindo assim a absorção de moléculas por aberturas chamadas porinas. Alguns mutantes alteram esses canais impossibilitando assim que os antibióticos adentrem o espaço periplasmático (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; LÜLLMANN; MOHR; HEIN, 2017).
- *Destruição ou inativação enzimática da droga*: essa destruição afeta principalmente os antibióticos de origem natural, como penicilinas/cefalosporina, carbapenêmicos que compartilham uma estrutura, o anel β -lactâmico, que é alvo de enzimas β -lactamases que hidrolisam seletivamente essa estrutura (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).
- *Alteração do sítio alvo*: neste mecanismo alterações no sítio alvo do antibiótico podem reduzir a ação do mesmo. Afetando assim a eficácia do fármaco, porém permite, mesmo que modificada, que atue em suas funções. Essas pequenas modificações podem ser suficientes para conferir resistência ao antimicrobiano (BLAIR *et al.*, 2015).

- *Bomba de efluxo*: são proteínas na membrana plasmática das bactérias gram-negativas que agem como bombas que expõem todo o antibiótico do citoplasma para fora da célula, impedindo assim que consiga chegar à sua concentração ideal a nível celular (NIKAIDO; PAGÈS, 2012).



Created in BioRender.com bio

Figura 01: Principais mecanismos de resistência bacteriana.

Fonte: Adaptado de Tortora *et al.*, 2012.

Microrganismos MDR (*Multidrug-Resistant*)

No Brasil, os Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), segundo a Nota Técnica GVIMS/GGTES N° 01/2017 (REVISADA), propõe uma lista com os principais microrganismos MDR (“*Multidrug-resistant*”), sendo atualizada constantemente em reuniões do CCIRAS. Atualmente, a lista engloba as seguintes cepas bacterianas *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2017a).

Na clínica, o condicionamento da atividade dos antibióticos repercute na estrutura morfológica da bactéria, tendo em vista a diferença entre as bactérias gram-positivas e gram-negativas. As gram-positivas possuem parede celular que consiste em muitas camadas de peptidoglicanos, formando uma estrutura espessa e rígida, enquanto as gram-negativas possuem uma camada mais complexa, constituídas por polissacarídeos, fosfolípidos e lipoproteínas que ficam entre a membrana externa e o citoplasma da célula bacteriana (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; LEVISON, 2011).

Acinetobacters

Acinetobacters são cocobacilos gram-negativos, arredondados, estritamente aeróbicos e oxidase-negativos e sem motilidade, que acometem pacientes hospitalares sendo capazes de sobreviver tanto em superfícies úmidas, equipamento de ventilação mecânica, quanto em superfícies secas, como a pele humana (o que é incomum para bacilos gram-negativos). Causam infecções de corrente sanguínea, trato urinário, vias respiratórias e feridas, podendo ocasionar septicemia. Pacientes que estão recebendo antibioticoterapia de amplo espectro, sob ventilação mecânica e/ou recuperando-se de cirurgias têm elevado risco de serem acometidos por infecções causadas por *Acinetobacter*. Infecções como de ferida hospitalar e pulmonares em pacientes hospitalizados representam um problema significativo, uma vez que muitas destas infecções são causadas por cepas resistentes à maioria dos antibióticos, dentre eles os carbapenêmicos, acometendo principalmente pacientes com idade avançada, doença pulmonar crônica, imunossuprimidas e que fazem uso de sondas gástricas (DE ALMEIDA SCARCELLA *et al.*, 2017; MURRAY, 2017).

O gênero compreende até 31 espécies, entre elas a espécie *Acinetobacter baumannii*, a qual pode se espalhar de forma epidêmica entre os pacientes hospitalizados. *Acinetobacters* atualmente apresenta-se resistentes a antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de primeira e segunda geração, cloranfenicol e carbapenêmicos. Os carbapenêmicos ainda são os fármacos de escolha para o seu tratamento, porém a disseminação da multirresistência, coloca em risco a utilidade destes fármacos, é uma forma de tratamento é utilizar Ampicilina/Sulbactam como opção terapêutica contra cepas carbapenêmicos-resistentes. O mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos pode ocorrer devido à hidrólise por beta-lactamases, alterações nas proteínas de ligação impedindo assim sua ação e alterações no número de proteínas específicas, reduzindo assim sua permeabilidade da membrana exterior das células bacterianas aos antibióticos, manipulações genéticas (mutações, aquisição ou saída de um gene, regulação ou baixa regulação da expressão genética) e bombas de efluxo são estratégias diferentes adotadas pelo *Acinetobacter* para escapar da destruição dos antibióticos. O Imipenem era o fármaco mais potente no tratamento, apresentando 100% de eficiência contra *Acinetobacter*, porém o mesmo já apresenta cepas resistentes a este antibiótico, ameaçando assim o tratamento de infecções causadas por este gênero (DE ALMEIDA SCARCELLA *et al.*, 2017; MARTÍNEZ-GUITIÁN *et al.*, 2016).

Enterobacteriaceae

Os membros da família *Enterobacteriaceae* são bacilos gram-negativos, as bactérias dessa família são microrganismos ubiqüitários, encontrados em todo o mundo no solo, na água e na vegetação, assim como fazem parte da microbiota normal do homem. Podem causar uma variedade de doenças nos seres humanos, incluindo cerca de um terço de todas as bacteremias, mais de 70% das infecções do trato urinário (ITU) e muitas infecções intestinais (MURRAY, 2017).

Os germes *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são proeminentes membros da microbiota normal dos seres humanos, podendo assim causar infecções oportunistas. A pneumonia causada pelas espécies de *Klebsiella* frequentemente envolve a destruição necrótica dos espaços alveolares pulmonares, a formação de cavidades e a produção de escarro com sangue. A *Klebsiella* também causa infecções das feridas e dos tecidos moles e infecções do trato urinário. Já a *E. coli* (gram-negativa) é o mais comum e mais importante membro do gênero *Escherichia*, estando associado a uma variedade de doenças, incluindo gastroenterite e infecções extraintestinais como infecções do trato urinário, meningites e sepse (MURRAY, 2017).

A *Enterobacter* é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa, em forma de bastão, não produz esporos, pertencente à família *Enterobacteriaceae*. *Enterobacter aerogenes* e *E. cloacae* assumiram significância clínica como bactérias oportunistas, emergindo assim como patógenos nosocomiais de pacientes de terapia intensiva, especialmente para aqueles que estão sob ventilação mecânica e imunocomprometidos (MURRAY, 2017; MEZZATESTA *et al.*, 2012).

A terapia com antibiótico para infecções causadas por enterobactérias deve ser orientada pelos resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro* e pela experiência clínica. Enquanto *E. coli* é suscetível a muitos antibióticos, pode também se apresentar resistente a diversas classes terapêuticas. A produção de enzimas que inativam todas as penicilinas e as cefalosporinas (p.ex., β -lactamases de espectro alargado [ESBLs]) é agora generalizada em *E. coli* e *Klebsiella*. Além disso, o uso de carbapenemos (p.ex., imipenem, meropenem, ertapenem) já foi um pilar do tratamento, no entanto, a recente recuperação de bactérias produtoras de carbapenemase tem limitado a utilização empírica de carbapenemos e todos os outros antibióticos β -lactâmicos (MURRAY, 2017).

Suscetíveis à hidrólise por ESBLs e AmpCs (Células Apresentadoras de Antígenos), os carbapenêmicos apresentam-se com o espectro mais potente de atividade antibacteriana entre os β -lactâmicos, agindo contra a maioria das bactérias gram-negativas e gram-positivas e, tem como marcadores de resistência para as M β L (metalo- β -lactamases) às penicilinas, cefalosporinas de 1^a a 4^a geração (cefotaxima, ceftazidima, cefepime), cefamicinas (cefotixina, cefotetan) e carbapenêmicos (ertapenem, imipenem, doripenem e meropenem) (ANDRADE; DARINI, 2017). A opção de tratamento neste caso de última linha é a classe das polimixinas (polimixina B e polimixina E-colistina) (VAARA, 2019).

As carbapenamases KPC (*klebsiella pneumoniae* carbapenamase) que inativam todos os antibióticos β -lactâmicos, hidrolisando o anel β -lactâmico, consequentemente inativando-os e dentre eles estão os carbapenêmicos. A inativação do anel β -lactâmico é um dos principais mecanismos de resistência das bactérias gram-negativas, desativando a propriedade antibactericida da molécula. Sendo importante ressaltar que as β -lactamases estão presentes nos plasmídeos e transposons, o que facilita o compartilhamento dessa resistência a outras bactérias (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Os carbapenêmicos, dentre os β -lactâmicos são os mais eficazes contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, o que o torna um medicamento importante no tratamento contra microrganismos multirresistentes. São mais seguros quando comparados a fármacos de última escolha, como polimixinas e apresentam raros quadros de efeitos colaterais. Então, ao conferir resistência aos carbapenêmicos, torna-se assim um grande problema de saúde pública (MELETIS, 2016).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, são encontradas por todo o ambiente hospitalar em reservatórios úmidos, pias, banheiros, espanadores de chão, equipamentos de fisioterapia respiratória e diálise, e até mesmo em soluções desinfetantes. São comumente encontrados na microbiota de pacientes hospitalizados e/ou imunodeprimidos. Por apresentar uma alta versatilidade nutricional e crescimento simples, *Pseudomonas* tem uma ampla disseminação ambiental, o qual apresenta inúmeros fatores estruturais, enzimas e toxinas que aumentam sua virulência, tornando-se assim mais resistentes aos antibióticos utilizados rotineiramente. Suas infecções são limitadas a pacientes que recebem antibioticoterapia de amplo espectro, o que acaba suprimindo a população bacteriana intestinal normal ou a pacientes com as defesas comprometidas (MURRAY, 2017).

Como opção de tratamento na prática clínica os carbapenêmicos são considerados opções de erradicação de infecções bacterianas graves causadas por bactérias resistentes às cefalosporinas e penicilinas. Todavia, a resistência aos carbapenêmicos têm sido observadas em espécies de não fermentadores, como *P. aeruginosa*. A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer devido à baixa taxa de circulação de antibióticos através dos poros da membrana exterior para o interior da célula bacteriana, combinada assim com o rápido efluxo do antibiótico devido à regulação intrínseca de bombas de efluxo, além da transferência horizontal mediante aquisição de genes produtores de carbapenemases, sendo um mecanismo de elevada relevância, devido a exponencial diversidade dessas enzimas, particularmente as metalo- β -lactamases (M β L). Quando *Pseudomonas* é exposta a estímulos ambientais ou antibióticos específicos, como por exemplo, a formação de biofilme nos pulmões de pacientes com fibrose cística e/ou na superfície de cateteres, pode desencadear a expressão de genes reguladores bacterianos que permitem a expressão da resistência. Do mesmo modo, a exposição a alguns antibióticos β -lactâmicos (p.ex., ceftazidima) desencadeia a expressão do gene ampC em *Pseudomonas* que resulta na inativação de diversos antibióticos β -lactâmicos (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; BOGIEL *et al.*, 2020; MURRAY, 2017).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, é encontrado na pele e na nasofaringe, sendo a disseminação da bactéria comum e responsável por muitas das infecções adquiridas no ambiente hospitalar. Os estafilococos são suscetíveis a temperatura alta, desinfetantes ou soluções antissépticas e podem sobreviver em superfícies secas por longos períodos. Os microrganismos podem ser transferidos para um indivíduo suscetível através do contato direto ou através do contato com fômites (p.ex., vestimentas e roupas de cama contaminadas). Quanto às manifestações clínicas podem causar infecções cutâneas, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite, artrite séptica (MURRAY, 2017).

O *S. aureus* resistente à metilina (MRSA), produz uma proteína que se conecta à penicilina (PBP) anormal, intitulado PBP2a ou PBP2, a qual promove que a metilina e os compostos penicilinas resistentes reduzam sua afinidade pelo local de ligação na bactéria (parede celular). Dessa forma, há uma redução na eficácia e resistência a todos os antibióticos β -lactâmicos como penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas (SISTI, 2017; NAZARI *et al.*, 2015).

A vancomicina, passou a ser a alternativa terapêutica para o tratamento sistêmico de infecções por MRSA (FOSTER, 2019). Porém, com seu tratamento habitual com vancomicina, o MRSA desenvolveu resistência a vancomicina que provém de duas formas: A primeira forma VISA (*Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomicina) apresenta resistência a baixos níveis é observada em cepas que possuem parede celular mais espessa e desorganizada, na qual a vancomicina fixa-se na matriz da parede celular, sendo incapaz de alcançar a membrana citoplasmática e inibir a síntese da parede celular. Já a segunda forma, a VRSA (*Staphylococcus aureus* de resistente à vancomicina) apresenta resistência a níveis elevados, a qual foi adquirida de enterococos resistentes à vancomicina, mediadas pelo gene óperon *vanA*. Esses microrganismos têm uma camada de peptidoglicano modificada, que não liga vancomicina (LEE *et al.*, 2018; MURRAY, 2017; HOLMES *et al.*, 2016).

Cabe destacar que a vancomicina é o agente de escolha para a terapia intravenosa, a qual possui como alternativas aceitáveis daptomicina, tigeciclina ou linezolida (LIU *et al.*, 2011). O número limitado de antimicrobianos aprovados com atividade contra MRSA levou a uma forte demanda por novos agentes para combater essa resistência. As cefalosporinas de quinta geração, ceftarolina e ceftobiprole, foram os primeiros β -lactâmicos especificamente projetados para ter atividade contra MRSA (DAUNER *et al.*, 2010).

Antibioticoterapia

O uso de antibióticos de amplo espectro diminui a mortalidade, porém seu uso prolongado e indiscriminado é um dos fatores principais para gerar a multirresistência bacteriana, principalmente em UTI. Assim estratégias para o uso racional de antibióticos devem ser utilizadas, como: evitar tratamento de colonização, descalonamento antimicrobiano reduzindo o espectro do antibiótico prescrito e seu custo com o tratamento, monitoramento de nível sérico dos antibióticos, duração adequada do tratamento e uso de marcadores biológicos (DA SILVA; JÚNIOR SILVA, 2015; PAIM; LORENZINI, 2014).

As autoridades em saúde, tendo em vista a resistência bacteriana, preocupam-se com o surgimento de uma era pós-antibiótico. Na qual o problema da humanidade contra os microrganismos não estará somente focado nas infecções hospitalares mais graves, mas sim em infecções mais comuns que antes eram tratáveis, mas que poderão levar à morte pela falta de medicamentos para o seu tratamento (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Neste sentido, inúmeras formas de melhorar as terapêuticas aplicadas, tanto no desenvolvimento quanto no melhor uso dos antibióticos estão em estudo. Um hospital da China estabeleceu um sistema denominado *Chief-Pharmacist System* (sistema do chefe farmacêutico), o qual permite um uso mais racional dos medicamentos além de permitir uma maior participação dos profissionais farmacêuticos no cuidado multidisciplinar, reduzindo gastos com medicação, promovendo o uso racional sem reduzir a qualidade clínica (MA *et al.*, 2020).

O uso racional deve considerar as interações medicamentosas e eventos adversos aos medicamentos, os quais podem prolongar o tempo de internação, elevando assim os riscos à saúde do paciente hospitalizado (SANTOS, 2019). Tendo em vista que o agravamento da doença, aumenta o tempo de internação do paciente podem elevar os riscos de IRAS, o paciente pode ser submetido a novos procedimentos e encontra-se em um local, no qual está em contato direto com profissionais que fazem o cuidado não somente dele, mas sim de diversos pacientes (LOPES *et al.*, 2020).

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública atual e futuro, que resulta em milhões de mortes por ano. Antes da pandemia por COVID-19 estimou-se que a mortalidade poderia chegar a 10 milhões anualmente até 2050 (TRONCOSO, 2020). Em contra ponta a pandemia pode ter ocasionado um aceleração no aumento do uso de antimicrobianos, o que pode resultar no aumento de mortes por resistência bacteriana (MAHONEY *et al.*, 2021; O'TOOLE, 2021).

PARÂMETROS IMUNO HEMATOLÓGICOS

Em patologia clínica, na avaliação de quadros inflamatórios e/ou infecciosos, são realizados exames laboratoriais tais como, hemograma, exames de coagulação, exames bioquímicos e cultura de materiais biológicos para a correta identificação do microrganismo e antibioticoterapia. As culturas de microrganismos podem ser proeminentes de diversos sítios como urocultura, amostras respiratórias e secreções de abscessos com a finalidade de identificar o germe causador da infecção (RUSCHEL *et al.*, 2017). Além da identificação é necessário a avaliação do seu perfil de sensibilidade para a correta terapia antimicrobiana. No entanto, a principal desvantagem da cultura tradicional é o tempo necessário para liberação dos resultados devido a todo o período de incubação, sendo necessário outros exames para auxiliar o profissional no direcionamento do tratamento. Dessa forma, o uso de outros parâmetros laboratoriais os quais podem ser complementares e de monitoramento dos pacientes, são imprescindíveis, como o hemograma (ANSARI-LARI *et al.*, 2003).

As células sanguíneas têm origem a partir de uma célula progenitora na medula óssea por meio de um processo chamado hematopoese (CHAPMAN; ZHANG, 2022). Esse processo é controlado a fim de garantir uma produção equilibrada de hemácias, leucócitos e plaquetas e conservar as células tronco-hematopoiéticas autorrenováveis, porém quando expostas a estresse, como por exemplo em processos inflamatórios, a medula óssea perde esse equilíbrio (PASCUTTI *et al.*, 2016). Neste sentido, as alterações hematológicas englobam o desalinhamento de produção e consumo das células sanguíneas, podendo demonstrar alterações nas três séries de elementos celulares: hemácias (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e as plaquetas, produzidos na medula óssea vermelha. Alterações quantitativas e qualitativas podem ocorrer em todos os elementos celulares possibilitando uma interpretação não de diagnóstico, mas também de monitoramento e diagnóstico (GROTTO, 2009).

Em infecções bacterianas podem ser encontradas alterações hematológicas, desde quantitativas como a leucocitose, neutrofilia, desvio à esquerda, etc, como qualitativas a presença de granulações grosseiras, vacuolização citoplasmática, corpúsculo de Dohle e apoptose celular os quais podem informar acerca do diagnóstico, progressão e resposta ao tratamento em doenças inflamatórias e infecciosas (RAMOS; SOUZA, 2018). As infecções bacterianas estimulam a produção de neutrófilos, os mesmos são responsáveis pelo desenvolvimento e modulação da resposta de inflamações agudas. Estes apresentam-se como a primeira linha de defesa celular do sistema imune inato e estão em maior quantidade na circulação (SILVA, 2015).

A contagem absoluta de neutrófilos se eleva em infecções bacterianas, acarretando um aumento na contagem global de leucócitos, sendo um bom parâmetro para avaliação de produção e consumo celular. Os neutrófilos são o tipo leucocitário mais abundante e compõem a principal barreira do sistema imune inato contra microrganismos, sendo sua

produção e a maturação dos neutrófilos ocorre na medula óssea, a qual leva cerca de 14 dias. Em casos de aumento na produção e consumo celular, além das alterações quantitativas ocorre o aparecimento de células imaturas, aparecimento de desvio à esquerda granulações grosseiras, corpúsculo de Dohle e até mesmo neutrófilos apoptóticos de acordo com o tempo de gravidade da infecção (AMULIC *et al.*, 2012). Dessa forma, o aparecimento de granulócitos imaturos, (neutrófilos imaturos, principalmente), podem ser utilizados como importantes biomarcadores do indício de um processo infeccioso (MAENHOUT; MARCELIS, 2014).

As bactérias invasoras são reconhecidas pelas células do sistema imune inato liberando assim múltiplas citocinas, as quais em conjunto com a ativação de outros sistemas de defesa podem proceder em um quadro clínico conhecido como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (JOHANSSON *et al.*, 2011). A SRIS corresponde a um conjunto de respostas do organismo a determinado agente agressor, suas manifestações variam de acordo com a idade do indivíduo, estado imunológico, uso de medicações e comorbidades, e tem como sinais: febre ($>38,3^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($12000/\mu\text{L}$), leucopenia ($<4000/\mu\text{L}$), contagem normal de leucócitos com mais de 10% de formas imaturas, taquicardia (>90 bpm), hipoxemia arterial, anormalidade na coagulação, variáveis hemodinâmicas e outras disfunções orgânicas (DELLINGER *et al.*, 2013). A SIRS, assim como a sepse são patologias importantes no âmbito hospitalar, sendo a precocidade do diagnóstico, assim como a identificação bacteriana e seu perfil de resistência pontos chave para o desfecho dos pacientes.

Após a entrada do microrganismo invasor, dentre as respostas celulares e teciduais ocorre a ativação de plaquetas e da coagulação, a qual contribui na defesa contra agentes infecciosos na tentativa de auxiliar na inativação dos agressores. As plaquetas são elementos celulares sanguíneos que possuem no seu citoplasma organelas como mitocôndrias, lisossomos e grânulos denominados corpúsculos densos e grânulos- α . Os grânulos- α atuam como uma vesícula secretora, contendo moléculas como peptídeos microbicidas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e proteínas de coagulação, além de armazenar moléculas pró inflamatórias como citocinas, quimiocinas e interleucinas. Dentre as principais funções das plaquetas estão a proteção contra sangramentos e patógenos invasores. Em processos infecciosos, quando ocorre o reconhecimento do patógeno, mediado pelos receptores presentes em sua superfície, ocorre a ativação de plaquetas, liberando o conteúdo de seus grânulos, liberação de citocinas/quimiocinas e ativação do sistema imune. Além disso, as citocinas pró inflamatórias produzidas pelos pacientes, ativam a cascata de coagulação, gerando uma produção exacerbada de trombina, o qual atua também como agonista de plaquetas. As plaquetas ativadas interagem com leucócitos e células endoteliais, fornecendo uma superfície fosfolipídica para coagulação, e são consumidas por serem capturadas em uma malha de fibrina microvascular (DE STOPPELAAR *et al.*, 2014; SPETH *et al.*, 2013; SEMPLE *et al.*, 2011).

Neste sentido, em infecções bacterianas mais graves, assim como na sepsis ocorre uma resposta pró coagulante descontrolada, podendo desencadear uma síndrome clínica como coagulação intravascular disseminada (CIVD), caracterizada por trombos microvasculares, elevação de D dímeros, trombocitopenia e hemorragia (DE STOPPELAAR *et al.*, 2014; SCHOUNTEN *et al.*, 2008). O excesso de trombina e depósito de fibrina exacerbam a inflamação e a isquemia, corroborando assim para a disfunção orgânica e agravamento do quadro clínico. Dessa forma, o processo inflamatório excessivo juntamente com ativação da coagulação e dano endotelial promovem a ativação das plaquetas, as quais podem ser estimuladas através de contato direto com patógenos (DE STOPPELAAR *et al.*, 2014; SCHOUNTEN *et al.*, 2008). Alterações quantitativas na contagem de plaquetas, assim como a avaliação qualitativa de seu tamanho (VPM) e coeficiente da variação do tamanho (PDW) podem ser importantes para biomarcadores para avaliação da progressão e desfecho de pacientes com infecções bacterianas.

Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação sistêmica, tornaram-se disponíveis para análise conjunta ao hemograma ou como parâmetros determinantes, inicialmente no modo de pesquisa. Dentre estes novos parâmetros estão a expressão de CD64 de neutrófilos, volume celular médio de neutrófilos e monócitos, fração imatura de granulócitos, índice delta de neutrófilos e a amplitude da variação de tamanho dos monócitos (MDW). Muitos destes marcadores podem ser úteis na identificação de pacientes com infecções graves, caracterizadas por um intenso estado inflamatório em todo o organismo, embora não existam estudos que comprovem sua eficácia atualmente (LIPPI; PLEBANI, 2020).

Além destes novos biomarcadores, ainda em modo de pesquisa, novos parâmetros quantitativos têm sido utilizados para avaliar a extensão inflamatória juntamente ao hemograma, como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócito (RPL) e relação monócito/linfócito (RML) (FRATER *et al.*, 2020).

Qin *et al.*, (2020) relataram um aumento na RNL em pacientes com doença grave em comparação com aqueles com curso mais brando. A RNL se torna útil frente a resposta imune a vários agravos, ocasionando o aumento da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de linfócitos (DJORDJEVIC *et al.*, 2018). Já a relação plaqueta/linfócito (RPL) é considerada um novo índice de inflamação, referindo-se ao nível de inflamação sistêmica, emergindo como um fator prognóstico associado a hospitalização prolongada, sugerindo que a alta RPL indica uma tempestade de citocinas devido à maior ativação plaquetária (FLEURY, 2020; QU *et al.*, 2020). Os monócitos são componentes essenciais do sistema imune inato, atuando assim ligado a resposta imune adaptativa (imunidade gerada ao longo da vida, ativada após um contato inicial com diferentes agentes invasores) via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al.*, 2018). Dados da literatura demonstram que pacientes críticos que apresentam valores aumentados de RNL e RPL e baixos de RML apresentam maior mortalidade (SARI *et al.*, 2019; SHEN *et al.*, 2019; DJORDJEVIC *et al.*, 2018; RIZO-TÉLLEZ *et al.*, 2020; GUILLIAMS *et al.*, 2018).

As alterações hematológicas revelam alterações sistêmicas, nos parâmetros observados da série vermelha, como a concentração de hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), contagem de eritrócitos (RBC), volume globular médio (VGM), hemoglobina globular média (HGM), concentração de hemoglobina globular média (CHGM) e red cell Width (RDW) (FAILACE; FERNANDES, 2015). Xavier *et al.*, (2022) descreveram que o hemograma desempenha um papel decisivo na avaliação do quadro anêmico e possibilita a observação de sinais indicativos patologias sanguíneas, como presença e grau de anisocitose, anisocromia, poiquilocitose (incluindo alterações morfológicas associadas aos processos imuno inflamatórios), inclusões eritrocitárias, policromasia, presença de eritroblastos os quais auxiliam na compreensão do quadro clínico. A identificação de alterações quali e quantitativas nos eritrócitos são importantes para avaliar a circulação e capacidade de perfusão sanguínea em pacientes hospitalizados, os quais podem ser importantes preditores de agravos quando associados com os parâmetros imunológicos e leucocitários.

Além da dos parâmetros celulares, a proteína C reativa (PCR), destaca-se como um exame laboratorial importante para avaliação da resposta inflamatória, sendo relacionada ao mais alto grau de lesão tecidual e infecções bacterianas (COLLARES; PAULINO, 2006). Dentre 80% a 85% dos pacientes com PCR acima de 100mg/L têm infecções bacterianas (GABAY; KUSHNER, 1999; ABLIJ; MEINDERS, 2002). A PCR é sintetizada pelos hepatócitos sob estímulo interleucina-6 (IL-6), normalmente níveis baixos são encontrados no sangue, porém quando surge algum processo inflamatório e/ou infeccioso há um aumento nas primeiras oito horas dos níveis séricos da PCR, podendo atingir até 300 mg/L em 48 horas (KOENIG; KHUSEUINOVA, 2007). É uma proteína de fase aguda e crônica, em pacientes internados em UTI que apresentam estado crítico e/ou situações como pós-operatório e alto índice de infecção aguda por: ventilação mecânica, aspiração por via aérea e cateter vascular central, sendo a repetição do exame recomendada a cada 24h (AGUIAR *et al.*, 2013). Tendo como função regular a extensão e intensidade da reação inflamatória, é um marcador bioquímico da inflamação e de fácil determinação da concentração sérica, o que contribui para a quantificação da PCR no monitoramento de infecções e inflamações (SOEKI; SATA, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da identificação bacteriana, perfil de resistência aos antimicrobianos e parâmetros imuno-hematológicos não só aprimoram a eficiência na detecção de infecções relacionadas à saúde (IRAS), mas também desempenham um papel fundamental na aplicação de intervenções oportunas e eficazes no âmbito do cuidado clínico. A aplicação destes parâmetros é de grande relevância para promover uma maior qualidade e assertividade assistencial, tornando-se um diferencial no avanço do entendimento e

aprimoramento da abordagem clínica no prognóstico e desfecho dessas condições. Ao integrar essa compreensão abrangente, os profissionais de saúde podem aperfeiçoar suas práticas, proporcionando cuidados mais efetivos e contribuindo para um cenário hospitalar mais seguro e eficiente.

REFERÊNCIAS

ABLIJ, Hans C.; MEINDERS, Arend E. C-reactive protein: history and revival. **European Journal of Internal Medicine**, v. 13, n. 7, p. 412-422, 2002.

AGUIAR, Francisco JB et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013.

ÁLVARO-ALONSO, Elena Alba et al. "International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy"; a SEFH new initiative; the role of the clinical pharmacist in the hospital antibiotic stewardship in Northern Ireland. **Farm Hosp**, v. 40, n. 4, p. 233-236, 2016.

AMULIC, Borko et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 459-489, 2012.

ANDRADE, Leonardo Neves; DARINI, Ana Lúcia Costa. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse?. **Journal of Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 16-25, 2017.

ANSARI-LARI, M. Ali; KICKLER, Thomas S.; BOROWITZ, Michael J. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100: relationship to infection and sepsis. **American journal of clinical pathology**, v. 120, n. 5, p. 795-799, 2003.

BATISTA, Odineá Maria Amorim et al. Sensitivity of embryos related to the pneumonia associated with the ventilation mechanics. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 5, n. 6, p. 224-233, 2013.

BLAIR, Jessica et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

BOGIEL, T.; PRAŻYŃSKA, M.; KWIECIŃSKA-PIRÓG, J.; MIKUCKA, A.; GOSPODAREK-KOMKOWSKA, E. Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains-Distribution of the Essential Enzymatic Virulence Factors Genes. **Antibióticos**, v. 10, n. 1, p. 8, dez, 2020.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES N° 01/2017 (REVISADA). Brasília: ANVISA; 2017a.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção relacionada à Assistência à Saúde. 2° Ed, Brasília: ANVISA; 2017b.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de segurança do paciente e qualidade em Serviços de Saúde n°17: Avaliação dos indicadores nacionais de IRAS e Resistência microbiana, em 2017c. Disponível em: Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços deSaúde n° 17 — Português (Brasil) (www.gov.br). Acessado em: 07 de outubro de 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. RDC n° 36, de 25 de julho de 2013. Brasília: Diário Oficial da União, 26 jul 2013.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020). Brasília: ANVISA; 2016.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigilância e Monitoramento das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) em serviços de saúde. Nota Técnica N° 01, 2014.

BURNATT, Graciele et al. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, 2017.

CASSINI, Alessandro et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. **PLoS medicine**, v. 13, n. 10, p. e1002150, 2016.

CHAPMAN, J.; ZHANG, Y. Histology, Hematopoiesis, StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534246/>. Acessado em: 13 de outubro de 2022.

COELHO, Tércio Luiz Ferreira et al. Perfil bacteriano das infecções hospitalares de pacientes cirúrgicos em um hospital terciário. **HU Revista**, v. 47, p. 1-7, 2021.

COLLARES, Guilherme Birchal; PAULINO, Urquiza Helena Meira. Aplicações clínicas atuais da proteína C reativa. **Rev Med Minas Gerais**, v. 16, n. 4, p. 227-33, 2006.

CORREA, Luci et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-8, 2013.

DA PENHA SILVA DE BRITO, Maria; NAUE, Carine Rosa. Demand for microbiological cultures and prevalence of microorganisms in a university hospital from the pernambuco state. **Revista de Pesquisa: Cuidado e Fundamental**, v. 13, n. 1, 2021.

DA SILVA, C.D.R.; JÚNIOR SILVA, M.; Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 3, p. 448- 453, 2015.

DAUNER, Daniel G.; NELSON, Robert E.; TAKETA, Donna C. Ceftobiprole: a novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 67, n. 12, p. 983-993, 2010.

DE ALBUQUERQUE, Jonatas Mendes; DA SILVA, Renata Flavia Abreu; DE SOUZA, Ruth Francisca Freitas. Perfil epidemiológico e seguimento após alta de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 3, 2017.

DE ALMEIDA SCARCELLA, Ana Carolina; DE ALMEIDA SCARCELLA, Ana Sílvia; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 18-21, 2017.

DE FREITAS SOUZA, Jefferson; DIAS, Flavia Rodrigues; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 10, p. 281-293, 2022.

DE SOUSA, Alvaro Francisco Francisco Lopes; DE OLIVEIRA, Layze Braz; MOURA, Maria Eliete Batista. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 2, n. 1-2, p. 11-17, 2016.

- DE SOUSA, Marcos André Siqueira et al. Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: revisão integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 3, 2017.
- DE STOPPELAAR, Sacha F.; VAN'T VEER, Cornelis; VAN DER POLL, Tom. The role of platelets in sepsis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 112, n. 10, p. 666-677, 2014.
- DE WAELE, Jan J. et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. **Intensive care medicine**, v. 44, n. 2, p. 189-196, 2018.
- DELLINGER, R. Phillip et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive care medicine**, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013.
- DJORDJEVIC, Dragan et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia?. **Mediators of inflammation**, v. 2018, 2018.
- DOERNBERG, Sarah B & CHAMBERS, Henry F. Antimicrobial stewardship approaches in the intensive care unit. **Infectious Disease Clinics**, v. 31, n. 3, p. 513-534, 2017.
- DOS SANTOS, Rodrigo Pires et al. Changes in hand hygiene compliance after a multimodal intervention and seasonality variation. **American journal of infection control**, v. 41, n. 11, p. 1012-1016, 2013.
- DYAR, O. J.; PAGANI, L.; PULCINI, C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 1, p. 10-19, 2015.
- EUZÉBIO, Diana Matos et al. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidade de Terapia Intensiva no período de 2019 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e2101724926-e2101724926, 2021.
- FAILACE, Renato; FERNANDES, Flavio. **Hemograma: Manual de Interpretação**, 6ª edição. Editora Artmed, 2015.
- FALAGAS, Matthew E. et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 7, p. 1170, 2014.
- FERREIRA, Jéssica Meurer. Incidência de infecção primária da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central e os cuidados de enfermagem na unidade de terapia intensiva do hospital regional Dr. Homero de Miranda Gomes. **Enfermagem-Pedra Branca**, 2017.
- FIGUEREDO, Ana Catarina Fernandes et al. Pseudomonas aeruginosa: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.
- FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.
- FOSTER, Timothy J. Can β -lactam antibiotics be resurrected to combat MRSA? **Trends in microbiology**, v. 27, n. 1, p. 26-38, 2019.

FRANÇA, Caroline Dourado Marques; DE ALBUQUERQUE, Pablo Ribeiro; DA COSTA SANTOS, Andréa Carla Brandão. Perfil epidemiológico da unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. **Revista InterScientia**, v. 1, n. 2, 2013.

FRATER, John L. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **Int J Lab Hematol**. V. 42, n. 1, p. 11– 18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>. Acessado em: 22 de outubro de 2022.

GABAY, Cem; KUSHNER, Irving. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England journal of medicine**, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999.

GARCIA, Josefa Vanicleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**. V. 10, n. 18, p. 78-87. 2021.

GIACOMINI, Matheus Gomes et al. Septic shock: a major cause of hospital death after intensive care unit discharge. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 27, p. 51-56, 2015.

GROTTO, Helena ZW. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 178-182, 2009.

GUH, Alice Y. et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. **Jama**, v. 314, n. 14, p. 1479-1487, 2015.

GUILLIAMS, Martin; MILDNER, Alexander; YONA, Simon. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. **Immunity**, v. 49, n. 4, p. 595-613, 2018.

HOLMES, Alison H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176-187, 2016.

JOHANSSON, Daniel; SHANNON, Oonagh; RASMUSSEN, Magnus. Platelet and neutrophil responses to Gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. **PLoS one**, v. 6, n. 11, p. e26928, 2011.

JÚNIOR, Francisco Alves Lima et al. Perfil das prescrições de antibioticoterapia em uma unidade de terapia intensiva adulto de um hospital de referência cirúrgica no estado do maranhão. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 34, p. e1301-e1301, 2019.

KADOSAKI, Líria Leimy; SOUSA, SF de; BORGES, Jaqueline Cibene Moreira. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. **Rev Bras Farm**, v. 93, n. 2, p. 128-35, 2012.

KHDOUR, Maher R. et al. Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 4, p. 708-715, 2018.

KOENIG, Wolfgang; KHUSEYINOVA, Natalie. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 1, p. 15-26, 2007.

LEE, Andie S. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-23, 2018.

LEGUELINEL-BLACHE, Géraldine et al. Impact of quality bundle enforcement by a critical care pharmacist on patient outcome and costs. **Critical care medicine**, v. 46, n. 2, p. 199-207, 2018.

LEVISON, W.. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre: Artmed 10ª ed. 2011.

LI, Zhongwang et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, v. 45, n. 9, p. 983-989, 2017.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1063-1069, 2020.

LIU, Catherine et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011.

LOPES, A.C.C. et al. Fatores de risco para infecção por *pseudomonas aeruginosa* em relação à infecções hospitalares/Risk factors for *pseudomonas aeruginosa* infection in relation to hospital infections. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 2121-2130, 2020.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia: texto e atlas**. Porto Alegre: Artemed 7. ed. 2017.

MA, Z. et al. Impact of 'Chief-Pharmacist System' on drug expenditures and rational drug use. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, p. 167-173, 2020.

MAENHOUT, Thomas M.; MARCELIS, Ludo. Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex haematology XN series compared to microscopic differentiation. **Journal of clinical pathology**, v. 67, n. 7, p. 648-650, 2014.

MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.

MAHONEY, A. R. et al. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. **iScience**, v. 24, n. 4, p. 102304, 2021.

MARTÍNEZ-GUITIÁN, Marta et al. Synergy between colistin and the signal peptidase inhibitor MD3 is dependent on the mechanism of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 4375-4379, 2016.

MELETIS, Georgios. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. **Therapeutic advances in infectious disease**, v. 3, n. 1, p. 15-21, 2016.

MELO, F. S. et al. Rational use of antimicrobials in the intensive care unit. **Rev enferm UFPE**, v. 13, n. 5, p. 1475-84, 2019.

MEZZATESTA, Maria Lina; GONA, Floriana; STEFANI, Stefania. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. **Future microbiology**, v. 7, n. 7, p. 887-902, 2012.

MONTEIRO, Roberta Farias dos Santos et al. O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. n. 53, p. e3597, 2020.

MURRAY, Patrick R et al. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 7ªed, 2014.

MURRAY, Patrick. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN 8 ed. 2017. E-book. ISBN 9788595151741. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151741/>. Acessado em: 26 de setembro de 2022.

NAZARI, Mohammad Reza et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a systematic review. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 26, n. 1, p. 1-7, 2015.

NIKAIDO, Hiroshi; PAGÈS, Jean-Marie. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 340-363, 2012.

NOGUEIRA, Hadison Santos et al. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista unimontes científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016.

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 12, p. 1772–1776, 2021.

OMS. Patient Safety Fact File. 2020. Disponível em: Patient safety (who.int) Acessado em: 12 de setembro de 2022.

PADOVEZE, Maria Clara; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 48, p. 995-1001, 2014.

PAIM, R.S.P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, v. 5, n. 2, p. 757-764, 2014.

PASCUTTI, Maria Fernanda; ERKELENS, Martje N.; NOLTE, Martijn A. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 364, 2016.

PATEL, Chandni N. et al. The effects of missed doses of antibiotics on hospitalized patient outcomes. **journal of surgical research**, v. 233, p. 276-283, 2019.

PEREIRA, FGF; CHAGAS, ANS; FREITAS, MMC; BARROS, LM; CAETANO, JA. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva. **Rev. Visa, em Debate, Vigilância sanitária**. debate 2016;4(1):70-77.

PIERRAKOS, Charalampos; VINCENT, Jean-Louis. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2010.

QIN, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. V. 11, n. 3, p. 762-768, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>. Acessado em: 23 de outubro de 2022.

QU, Rong et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, 2020.

RAMOS, Anne Caroline Santos; SOUZA, Isana Carla Leal. Alterações Hematológicas em Pacientes com Infecções Bacterianas. **Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq**, n. 18, 2018.

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF.

RITTER, Amanda Gabrieli et al. Colonização de pacientes críticos por bactérias Gram-negativas multirresistentes. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 3650-3666, 2022.

- RIZO-TÉLLEZ, Salma A. et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (Covid-19). **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1560, 2020.
- ROCHA, L. F.; LEME, N. A.; BRASILEIRO, M. E. A Atuação da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde na Unidade de Terapia Intensiva: O que fazer. **Rev. Eletr. Enf. Centro de Estudos de Enfermagem e Nutrição [internet]**, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2010.
- RODRIGUES, T.S. et al. Resistência bacteriana a antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: revisão integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 4, p. 1-17, 2018.
- RUSCHEL, Denise Bisol; RODRIGUES, A. D.; FORMOLO, F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 158-63, 2017.
- SANTOS ZONTA, Franciele do Nascimento et al. Colonização por ESKAPES e características clínicas de pacientes críticos. **Enfermeria Global**. v. 19, n. 3, p. 214-54, 2020.
- SANTOS, L.Q. USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E NO AMBIENTE HOSPITALAR. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 15, n. 2, 2019.
- SANTOS, RAMON GOMES et al. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 1, 2016.
- SARI, Rabia et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. **Turkish journal of medical sciences**, v. 49, n. 5, p. 1336-1349, 2019.
- SCHOUTEN, Marcel et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. **Journal of leukocyte biology**, v. 83, n. 3, p. 536-545, 2008.
- SEMPLE, John W.; ITALIANO, Joseph E.; FREEDMAN, John. Platelets and the immune continuum. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 4, p. 264-274, 2011.
- SHEN, Yanfei; HUANG, Xinmei; ZHANG, Weimin. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. **BMJ open**, v. 9, n. 1, p. e022896, 2019.
- SIGNORINI, Liana et al. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. **Critical care explorations**, v. 3, n. 6, 2021.
- SILVA, Ítala Cristine. Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v. 7, n. 1, 2015.
- SISTI, Elisa. A relevância do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) nas infecções hospitalares. **REVISTA INTERDISCIPLINAR DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO-RevInt**, v. 4, n. 1, 2017.
- SOEKI, Takeshi; SATA, Masataka. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis. **International heart journal**, p. 15-346, 2016.
- SOUZA, Ester Sena; KERBAUY, Giselena. Mortalidade e riscos associados a uma infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto & Contexto-Enfermagem**. v. 24, p. 220-8, 2015.

SPETH, Cornelia et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. **Future microbiology**, v. 8, n. 11, p. 1431-1451, 2013.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R., & CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 10^a ed., 2012.

TRONCOSO, Augusto Torres. ATUALIDADES EM RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 4, n. 1, 2020.

VAARA, M. Polymyxin derivatives that sensitize Gram-negative bacteria to other antibiotics. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 249, jan, 2019.

VALADAS, Jéssica et al. Correlação entre os resultados de proteína c-reativa e velocidade de hemossedimentação. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 60, 2019.

VAZIN, Afsaneh et al. Clinical and economical impacts of guideline implementation by the pharmaceutical care unit for high cost medications in a referral teaching hospital. **BMC health services Research**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 1-18, 2020.

World Health Organization The Burden of Health Care-Associated Infection Worldwide: A Summary. Geneva (CHE): **World Health Organization**; 2010.

XAVIER, G. L. et al. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM HEMOGRAMAS DE PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S556, 2022.

ZAHOREC, R. et al. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske lekarske listy**, v. 102, n. 1, p. 5-14, 2001.