

PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA EM DIFERENTES REGIÕES DO MUNDO

Data de submissão: 09/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Leonardo Paes Cinelli

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0002-5104-2572

Amanda Corrêa Almeida

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0006-5219-3125

Clara Azevedo Custodio Alves Moniz de Aragão

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0000-9467-9357

Eduarda Paz Carvalho

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-1736-3349

Gabriel Ferreira Coelho

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-2406-2499

Gabriela Barbosa Iat

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0000-6686-0300

Guilherme Viana do Nascimento Chaves

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0005-8800-7171

Maria Luiza Costa de Mattos

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0009-0008-9357-5888

Clemilson Berto Junior

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0001-9123-3536

Edézio Ferreira da Cunha-Júnior

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Macaé, Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0002-2833-1771

RESUMO: A resistência aos antimicrobianos nos ambientes hospitalares é relatada como um problema para saúde pública e podem ser observados em diferentes localidades do mundo. No Brasil encontram-se relatos de infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* associados à resistência à meticilina, assim como recentemente foram observadas novas cepas resistentes como, *Chryseobacterium indologenes* e *Brevundimonas brasiliensis* sp. em unidades de terapia intensiva. Confirmando o caráter de emergência global, foram relatados surtos de *E. faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Diante desse cenário, é vital entender a extensão atual do problema para combater essa ameaça, buscando compreender as tendências observadas em diferentes regiões, assim como a associação de patógenos e medicamentos que mais contribuem para a resistência, visando o combate e a prevenção de agravamentos futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção hospitalar; infecções bacterianas; resistência microbiana a medicamentos; unidade de terapia intensiva

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE IN INTENSIVE CARE UNITS IN DIFFERENT REGIONS OF THE WORLD

ABSTRACT: Resistance to antimicrobials in hospital environments is reported as a public health problem and can be observed in different locations around the world. In Brazil, there are reports of hospital infections caused by *Staphylococcus aureus* associated with methicillin resistance, as well as new resistant strains such as *Chryseobacterium indologenes* and *Brevundimonas brasiliensis* sp. in intensive care units. Confirming the global emergency, outbreaks of *E. faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* have been reported. Given this presented scenario, it is vital to understand the current extent of the problem to combat this threat, seeking to understand the trends observed in different regions, as well as the association of pathogens and medications that most contribute to resistance, aiming to combat and prevent future worsening.

KEYWORDS: Cross infection; Bacterial infection; Drug resistance; Intensive care units

1 | INTRODUÇÃO AOS ANTIMICROBIANOS

O termo antibiótico tem sua origem datada no século XIX, entretanto, foi apenas no século seguinte que Alexander Fleming descobriu a penicilina, substância derivada do gênero fúngico *Penicillium*, a qual apresentou atividade inibitória sobre o crescimento bacteriano, assim sendo considerada como o primeiro fármaco antimicrobiano. A partir deste marco, a utilização dos antibióticos expandiu-se para diferentes áreas, inclusive a sua aplicação relacionada à saúde humana, a qual dar-se-á foco neste trabalho. O uso abrangente dessas substâncias bioativas, tem apresentado como consequência o surgimento de microrganismos resistentes o que permite a sua sobrevivência na presença de antibióticos anteriormente eficazes, diminuindo ou até perdendo sua eficácia no tratamento destas infecções (HALAWA *et al.*, 2024).

Os principais mecanismos de ação dessa classe de medicamentos estão relacionados com a inibição de vias metabólicas, tais como replicação do DNA (inibição das

enzimas DNA girase e topoisomerase IV), inibição do metabolismo do ácido fólico, inibição de síntese proteica associada com o bloqueio de subunidades ribossomais, inibição da síntese de parede celular bacteriana e lesão direta da membrana plasmática (HALAWA *et al.*, 2024). A **figura 1** aponta a atuação de cada mecanismo de ação descrito.

Já acerca dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, estes estão relacionados com modificações em proteínas de membrana, tal como alteração na permeabilidade, bombas de efluxo, e degradação ou inativação dos fármacos por intermédio de ação enzimática, como exemplo podendo citar as β -lactamases (MADNI *et al.*, 2021). A **figura 2** apresenta de forma geral os mecanismos de resistência que as bactérias podem apresentar.

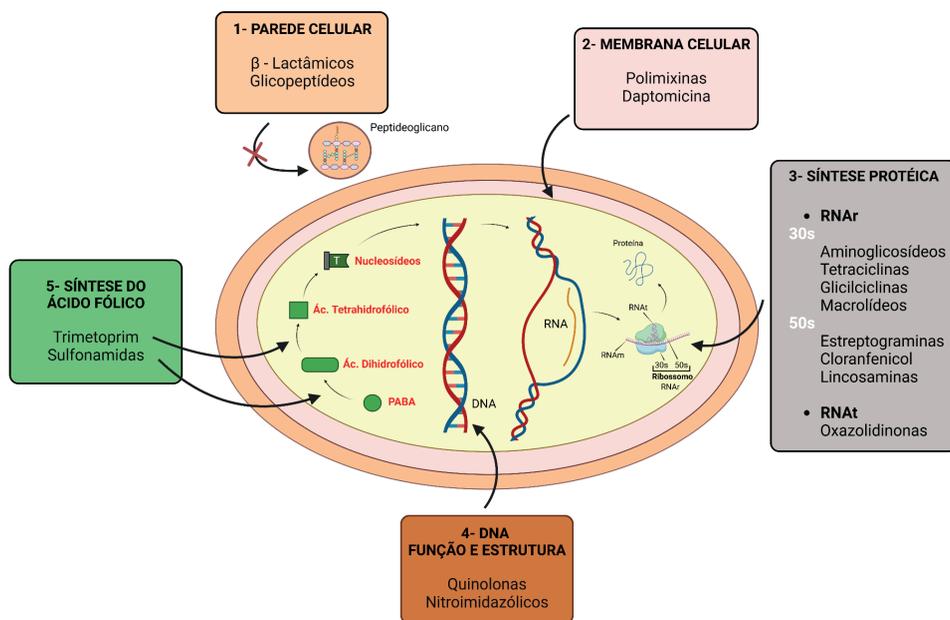


Figura 1: Diferentes mecanismos de ação dos antibióticos disponíveis. 1) Inibição na formação da parede celular bacteriana. 2) Desestabilização da membrana celular bacteriana, aumentando sua permeabilidade. 3) Bloqueio da produção de proteínas essenciais ao se ligarem aos ribossomos bacterianos ou ao RNAt. 4) Interrupção da replicação e transcrição do DNA bacteriano, impedindo a reprodução da bactéria. 5) Bloqueio da produção de ácido fólico, essencial para o crescimento e replicação bacteriana. Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

O relatório do Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana (GLASS) de 2022 destaca taxas alarmantes de resistência entre patógenos bacterianos prevalentes, dentre as quais pode-se citar que as taxas medianas relatadas em 76 países foram de 42% para *E. coli* resistente à cefalosporinas de terceira geração e 35% para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (World Health Organization (WHO) Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022).

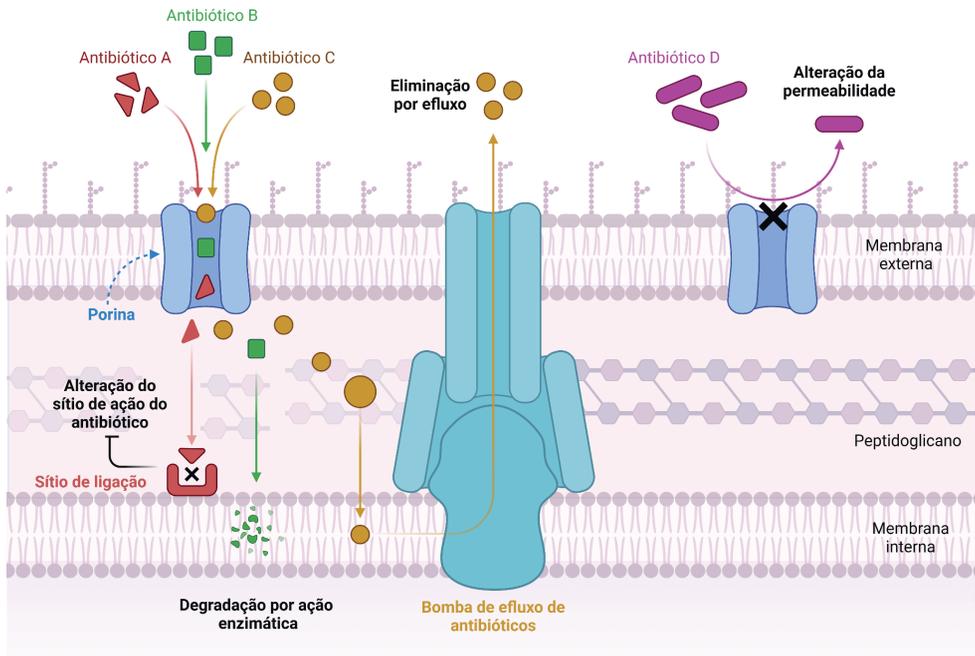


Figura 2: Principais mecanismos de resistência à antibióticos. Antibiótico A: Alteração no sítio de atuação do antibiótico. Antibiótico B: Produção de enzimas que eliminam os antibióticos, esses mecanismos destacam-se como sendo a estratégia mais frequente observada nas superbactérias. Antibiótico C: Bombeamento ativo do antibiótico para o exterior do citoplasma através de bombas de efluxo. Antibiótico D: Alteração na permeabilidade da membrana bacteriana. Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

À medida que a eficácia dos medicamentos mais modernos fica comprometida, devido ao surgimento de resistência, aumentam os riscos de infecções que dificultam o tratamento farmacológico. As projeções da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) indicam um aumento previsto na resistência aos antibióticos de última linha até 2035, em comparação com os níveis de 2005, apontando a necessidade urgente de práticas robustas de gestão do uso de antimicrobianos e de uma melhor cobertura de vigilância a essa resistência em todo o mundo (*World Health Organization (WHO) Antimicrobial Resistance*).

Além disso, as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) representam importantes problemas de segurança sanitária em todo o mundo e são definidas como infecções adquiridas após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação e que possam ser relacionadas diretamente a estes eventos e não presentes anteriormente ou durante o momento da admissão. As IRAS incluem infecções hospitalares (nosocomiais), associadas a cuidados prolongados, ambulatoriais e domiciliares (ABBAN *et al.*, 2023).

As infecções hospitalares ocorrem globalmente em países desenvolvidos e em

desenvolvimento, estas infecções quando associadas a resistência bacteriana contribuem para um aumento na morbidade e mortalidade (ABBAN *et al.*, 2023).

Um estudo realizado com o total de 11.177 pacientes adultos admitidos em um hospital demonstrou que 889 (8,0%) foram diagnosticados com pelo menos um episódio de IRAS, dos quais 341 evoluíram para óbito, refletindo em taxa mortalidade de 38,4%. Portanto, esse dado evidencia a necessidade urgente de práticas robustas de gestão contra resistência bacteriana em ambientes hospitalares em todo o mundo (SOUZA *et al.*, 2015).

2 | PRINCIPAIS PATÓGENOS BACTERIANOS

Em 2024, a OMS publicou a lista atualizada de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL), considerada instrumento global fundamental para o combate à resistência antimicrobiana e desenvolvimento de novos tratamentos. A BPPL atual abrange 24 patógenos, compreendendo 15 famílias de bactérias patogênicas resistentes a antibióticos, organizadas em categorias de priorização; crítica, alta e média. Nesta atualização da lista de 2017, foram removidas *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina, *Campylobacter* spp. resistente à fluoroquinolona, *Streptococcus pneumoniae* não suscetível à penicilina, *Providencia* spp. resistente cefalosporina de terceira geração e *S. aureus* resistente à vancomicina. Além disso, quatro novas combinações (bactéria/resistência) foram adicionadas: *Streptococcus* do Grupo A resistentes aos macrolídeos, *Streptococcus* do Grupo B resistentes à penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeos e *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. Tais alterações podem ser observadas na **figura 3** citado abaixo (*World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List*).

Entre todos os patógenos envolvidos em infecções multirresistentes, os bacilos Gram-negativos (BGN) – principalmente as espécies *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e *Klebsiella* spp. – são as mais preocupantes, uma vez que nenhuma nova classe de antibióticos foi desenvolvida contra esses microrganismos. Além disso, as taxas de resistência aos carbapenêmicos, o atual medicamento de escolha para infecções multirresistentes, aumentaram principalmente devido à produção de carbapenemases, tornando preocupante o manejo de infecções por essas bactérias. Os carbapenêmicos são especialmente importantes no manejo de pacientes em unidades de transplante, de terapia intensiva (UTIs) e entre indivíduos em quimioterapia, uma vez que os BGN multirresistentes são uma causa frequente de sepse nesses ambientes (COSTA; NOGUEIRA; CUNHA, 2020).

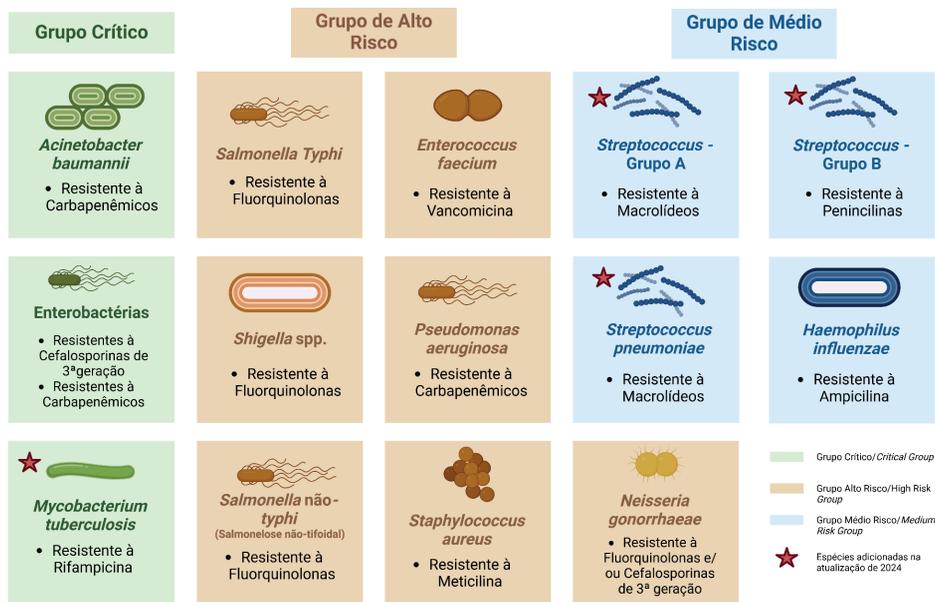


Figura 3: Lista de patógenos bacterianos prioritários. Em verde, os microrganismos classificados como grupo crítico, em laranja, as bactérias classificadas como grupo de alto risco, e em azul escuro, os pertencentes do grupo de risco médio. Adaptado de: (World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List). Figura elaborada com auxílio do programa Biorender.

As principais bactérias associadas com quadros de resistência ao redor do mundo são popularmente conhecidas pela sigla ESKAPE, sendo representadas pelas seguintes bactérias: *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (PILLONETTO *et al.*, 2021).

3 | ASSOCIAÇÃO ENTRE ESPÉCIES BACTERIANAS E PERFIS DE RESISTÊNCIA

Alguns estudos classificam o perfil de resistência aos antimicrobianos a partir de três grupos principais; identificação de *S. aureus* resistente à metilina, *S. aureus* suscetível a metilina e Enterobactérias produtoras de betalactamases (FERREIRA *et al.*, 2023). Esta categorização acerca de espécies gram positivas está associada com achados, os quais apontam que quando há resistência do grupo *Staphylococcus sp.* à metilina é encontrada, há uma relação de propensão para que encontre-se resistência a outros agentes antimicrobianos, como fluoroquinolonas, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina e sulfametoxazol combinado com trimetropina (FERREIRA *et al.*, 2023). Outrossim, foram ainda documentadas cepas de *Staphylococcus coagulase-negativo* resistentes à oxacilina. (PILLONETTO *et al.*, 2021).

BGNs, tais como *E. coli* e *K. pneumoniae*, com a resistência aos antimicrobianos estão principalmente relacionadas com mutações e ações enzimáticas, como a das betalactamases e carbapenemases (FERREIRA *et al.*, 2023 e PILLONETTO *et al.*, 2021). Entretanto, os quadros mais urgentes de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos em UTIs, estão associadas com *A. baumannii*, a qual vem apresentando resistência à classe de antimicrobianos dos agentes carbapenêmicos, sendo a principal suspeita dessa causa, a ação enzimática de carbapenemases. Além disso, este mesmo perfil de resistência aos carbapenêmicos também foram encontrados em algumas cepas de *P. aeruginosa* (PILLONETTO *et al.*, 2021). Vale ressaltar ainda que no Brasil têm sido documentadas novas cepas, as quais apresentam resistência aos antimicrobianos, dentre estas, sobressaem-se *Chryseobacterium indologenes* e *Brevundimonas brasiliensis* sp, associadas a infecções hospitalares como, infecções do trato respiratório e urinário (SOARES *et al.*, 2023); (DAMAS *et al.*, 2022).

3.1 *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* com resistência a antibióticos, é um agente patógeno de alta prioridade presente na *Bacterial Priority Pathogens List* da OMS de 2024 devido à sua ameaça global, especialmente em ambientes de cuidados de saúde (*World Health Organization (WHO) Bacterial Priority Pathogens List*).

O Brasil tem relatado várias ondas de resistência de *S. aureus* a antimicrobianos. Um estudo conduzido por Pilonetto e colaboradores examinou a implementação de um sistema nacional de vigilância da resistência antimicrobiana e os dados epidemiológicos de 11.347 isolados bacterianos em 11 hospitais do Paraná, avaliando a resistência entre populações bacterianas nosocomiais e comunitárias. Entre esses isolados, 12,1% foram identificados como *S. aureus*, terceira bactéria mais prevalente, predominante em amostras do trato respiratório. Nos hospitais, *S. aureus* representou 15,2% dos isolados, com aproximadamente 23,3% associados à resistência à metilina (MRSA). Esses isolados de MRSA apresentaram variação na suscetibilidade a antimicrobianos, com vancomicina e linezolida permanecendo como opções eficazes de tratamento devido à baixa resistência observada (PILLONETTO *et al.*, 2021).

Ainda no Brasil, outro grupo investigou os aspectos clínicos e demográficos dos pacientes com bacteremia e os correlacionou aos perfis de resistência antimicrobiana dos patógenos comuns presentes entre as hemoculturas em um hospital terciário de Manaus/AM. Das 490 hemoculturas analisadas, 17,3% foram identificadas como *S. aureus*, onde desses isolados, 40% eram MRSA. Os isolados de MRSA apresentaram 66,6% de resistência às fluoroquinolonas, mas não houve resistência observada à vancomicina e linezolida, que permanecem como opções eficazes de tratamento (FERREIRA *et al.*, 2023).

3.2 *Enterococcus faecium*

No Japão, a disseminação de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) representa uma preocupação devido ao seu impacto significativo nas infecções relacionadas à assistência à saúde. Recentemente, houve uma série de surtos de infecções por VRE causados pela disseminação clonal em diversos hospitais. Muito embora no Japão, onde casos de VRE são geralmente raros, a ocorrência de um único caso é considerada digna de atenção devido à sua gravidade (Saito, Y., *et al.* 2022).

De acordo com Saito e col., durante o período de janeiro de 2018 a abril de 2021, o número total de casos de VRE atingiu 500 em quatorze hospitais na região de Aomori. A recuperação dos níveis de detecção de VRE aos patamares anteriores ao surto levou mais de três anos. A extensão e a duração dos surtos variaram entre os hospitais, refletindo as diferentes medidas de controle implementadas em cada instituição. O VRE foi identificado usando amostras de fezes e/ou esfregaços retais e amostras isoladas na fase inicial dos surtos em cada hospital foram enviadas ao Centro de Saúde Pública e Meio Ambiente da Prefeitura de Aomori para detecção dos genes *vanA* e *vanB* usando PCR multiplex (Saito, Y., *et al.* 2022).

Ainda no cenário japonês, entre janeiro de 2018 e abril de 2021, ocorreram em 14 hospitais com suspeita de transmissão entre hospitais. Esses hospitais, identificados como de A à N, estão distribuídos pelas seis principais regiões médicas da província. Por exemplo, o Hospital A, com menos de 100 leitos, registrou 15 casos ao longo de oito meses, enfrentando desafios devido à falta de especialistas em controle de infecção. Em contraste, o Hospital B, com mais de 400 leitos, viu um surto desencadeado pela transferência de um paciente do Hospital A, levando mais de 33 meses para ser controlado, apesar das medidas implementadas (Saito, Y., *et al.* 2022).

A porcentagem de resistência em todas as amostras no Japão permaneceu em torno de 1,0 - 1,5%, exceto no período de janeiro a julho de 2019, quando os surtos e rastreios ativos na província de Aomori atingiram níveis máximos. A porcentagem de resistência de *E. faecium* na hemocultura em Aomori foi de 0% por vários anos até março de 2018, mas foi de 29,4% de outubro de 2018 a março de 2019 e de 22,5% no ano de outubro de 2018. Essas taxas são excepcionalmente altas para o Japão (Saito, Y., *et al.* 2022).

3.3 Bacilos Gram-Negativos (BGN)

Os BGN possuem importância clínica. Dentre os membros deste grupo, cita-se; *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *A. baumannii*. e *P. aeruginosa*.

Acerca de ocorrências de perfis de resistência expressos por BGN, nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com os achados recentes, ao serem testadas 514

amostras bacterianas com suspeita de resistência aos carbapenêmicos, 82,1% foram confirmadas como resistentes, sendo as principais espécies identificadas como, *K. pneumoniae complex* 62,8%, *E. cloacae complex* 13,8% e *E. coli* 11,7%. Além disso, tal estudo também traçou o perfil genético associado à resistências, demonstrando que 276 amostras foram isoladas e identificadas com a presença do gene blaKPC, o qual é relacionado à expressão de carbapenemases, e dentre estas, 87,3% isolados foram resistentes a todos os carbapenêmicos testados (LUTGRING *et al.*, 2023).

Semelhante ao relato supracitado de Lutgring e colaboradores (2023), no Japão a resistência por parte dos BGN aos carbapenêmicos também é uma problemática e se destaca em ambientes hospitalares. Conforme descrito por Ueda *et al.* (2023), foram isoladas 7838 amostras de *Enterobacteriaceae sp.* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes* e *E. cloacae*), dentre estas 11,4% expressaram produção de betalactamases, 0,3% a foram identificadas como produtoras de carbapenemases, sendo 26,7% dos isolados resistentes a pelo menos a duas classes de antimicrobianos. Ainda sobre o panorama japonês, segundo Nanao e colaboradores (NANA; NISHIZAWA; FUJIMOTO, 2023), ao categorizar os critérios de risco de infecções bacterianas por espécies multirresistentes em UTIs, dos 173 pacientes incluídos no estudo, 74,6% apresentavam ao menos um dos fatores de risco determinados na análise.

Associando os achados mundiais com o cenário brasileiro, Costa e colaboradores, avaliaram a prevalência de resistência à carbapenêmicos em âmbito de infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, e *Klebsiella spp* em Curitiba no Brasil. Considerando os BGN citados, 496 foram identificadas como cepas resistentes ao meropenem, foi observado que *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Klebsiella spp* eram resistentes em 123, 74 e 299 amostras, respectivamente. Tais achados confirmam assim a relação direta de cepas de BGN com caráter de resistência aos antimicrobianos (COSTA; NOGUEIRA; CUNHA, 2020).

3.3.1 *Escherichia coli*

No cenário EUA, um estudo de 2021, foram analisados 329 isolados de *E. coli* para determinar sua resistência a antibióticos e múltiplos medicamentos, usando testes de sensibilidade antimicrobiana. Surpreendentemente, 95% dos isolados mostraram-se resistentes a pelo menos um antibiótico. Houve uma alta resistência aos antibióticos cefalotina 95,3%, ampicilina 38,3%, tetraciclina 8,8%, gentamicina 8,2%, ciprofloxacina 4,2%, cefoperazona 4% e sulfametoxazol 1,5% em todos os locais de amostragem. As taxas de resistência antimicrobiana e resistência a múltiplos medicamentos foram consistentemente elevadas durante os meses de verão e outono, com níveis mais baixos no inverno (Mukherjee, 2021).

Esta situação é preocupante, especialmente porque muitos desses antibióticos

ainda são usados como os principais procedimentos clínicos. É crucial que cientistas e autoridades monitorem a prevalência e distribuição da resistência antimicrobiana e resistência a múltiplos medicamentos no ambiente, a fim de preencher lacunas no entendimento e mitigar a disseminação e propagação dessas resistências, um problema de saúde global urgente (Mukherjee, 2021).

3.3.2 *Klebsiella pneumoniae*

Em um estudo ocorrido em um hospital público na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul, foram investigados isolados de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases em pacientes em uma UTI, usando sequenciamento do genoma completo. Todos os 31 isolados foram resistentes ao ertapenem e meropenem, e 71,4% foram resistentes ao imipenem. Todos os isolados sequenciados abrigavam a carbapenemase blaOXA-181 e co-carregavam outros genes de β -lactamase, como blaOXA-1, blaCTX-M-15, blaTEM-1B e blaSHV-1. Todos os isolados apresentaram o mesmo repertório de virulência, refletindo a relação epidemiológica entre os isolados. Estes achados sugerem que *K. pneumoniae*, produtor de blaOXA-181, é endêmico nesta UTI colonizando os pacientes. Todos os isolados foram resistentes a 6 classes de antibióticos, a saber, penicilinas (2º e de 3º geração), cefalosporinas (2º, 3º e de 4º geração), carbapenêmicos, fluoroquinolonas, nitrofuranos e sulfonamidas. No entanto, eles eram totalmente suscetíveis à tigeciclina e à amicacina. Doze isolados foram suscetíveis à gentamicina e quatro foram suscetíveis ao imipenem (MADNI *et al.*, 2021).

No Brasil, foi observado um aumento da resistência à polimixina em *K. pneumoniae* isolados com CIM >2 pelo Vitek 2 e foram confirmados pelo teste de microdiluição em caldo. Os isolados de 28 pacientes foram confirmados através do teste de microdiluição em caldo. A mortalidade hospitalar em 30 dias foi de 64% (18/28) e 53% (15/28), respectivamente. A infecção da corrente sanguínea associada ao cateter central, além de episódios de bacteremia por outras fontes, foi predominante, ocorrendo em 61% dos casos. Vinte pacientes (71%) receberam pelo menos um medicamento ativo, sendo que dez (35%) receberam dois: tigeciclina em 46% (13/28) dos casos, amicacina em 21% (6/28), e fosfomicina em 3% (1 caso). Vinte e seis dos 28 casos testados foram positivos para *K. pneumoniae*. Em conclusão, observamos resistência à polimixina em pacientes gravemente enfermos, principalmente de UTIs e/ou pacientes imunossuprimidos com altas taxas de mortalidade (BOSZCZOWSKI *et al.*, 2019).

3.3.3 *Pseudomonas aeruginosa*

No Japão foi adotado um plano de ação para resistência antimicrobiana nos casos de uso de carbapenem em *P. aeruginosa*. Avaliaram a proporção através do sistema de Vigilância de Infecções Nosocomiais do Japão. A prevalência média de *P. aeruginosa*

resistente ao imipenem e meropenem foi de 24,4% e 17,4%, respectivamente, por 100.000 indivíduos em 2015. Em 2016, 24,1% e 17,8%, respectivamente, por 100.000 indivíduos. A proporção média de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem e meropenem foi de 18,7% e 12,8% em 2015 e em 2016, 17,2% e 11,9%. O consumo médio de carbapenêmicos foi de 0,11% em 2015 e 2016 (NANAO *et al*, 2023; e MASSARINE *et al*, 2023).

4 | NOVAS ESPÉCIES COM PERFIL MULTIRRESISTENTES NO BRASIL

4.1 *Chryseobacterium indologenes*

A *C. indologenes* é um BGN não fermentador de glicose. Este patógeno nosocomial oportunista emergente e multirresistente pode causar infecções graves em neonatos e pacientes imunocomprometidos (DAMAS *et al.*, 2022).

No Brasil, um estudo realizado por DAMAS e colaboradores (2022) através de uma cepa de *C. indologenes* multirresistente isolada do líquido cefalorraquidiano de um bebê internado na UTI Neonatal do Hospital Terciário Brasileiro foi possível identificar excelente resistência a todas as classes de antibióticos testadas, incluindo β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, gliciliclinas, e polimixinas. O isolado foi definido como multirresistente (MDR). Contudo, os seguintes antibióticos não foram incluídos na classificação MDR: amicacina e gentamicina (aminoglicosídeos); ampicilina e ampicilina + sulbactam (aminopenicilinas); imipenem, meropenem e ertapenem (carbapenêmicos). Isto ocorreu porque *C. indologenes* é intrinsecamente resistente a estes antibióticos.

O *C. indologenes* revelou a presença de genes que correspondiam aos fenótipos de resistência, incluindo genes para β -lactamases e genes que codificam bombas de efluxo que conferem resistência a aminoglicosídeos.

4.2 *Brevundimonas brasiliensis sp.*

Visando o cenário atual de casos de novas espécies resistentes, SOARES e colaboradores (2023) identificaram no Brasil um isolado bacteriano do gênero *Brevundimonas sp.*, o qual foi observado acerca da suscetibilidade aos antibióticos e desta maneira foi possível o isolamento da espécie. Ademais, o microrganismo foi classificado como BMR (bactéria multirresistente), tendo em vista que demonstrou resistência a pelo menos três classes antimicrobianas diferentes, sendo estas betalactâmicos; aminoglicosídeos; polimixina; e quinolona. Além disso, *Brevundimonas brasiliensis sp.* demonstrou suscetibilidade apenas à tigeciclina, um antibiótico pertencente à classe das gliciliclinas.

5 | CONCLUSÃO

Durante a busca dos artigos, observou-se uma significativa variação no número de estudos disponíveis, onde a África do Sul contava com apenas um artigo relevante, os Estados Unidos possuíam dois artigos, enquanto do Japão foi possível obter seis, e do Brasil dezessete artigos. Deste modo, ressalta-se que a disparidade na quantidade de dados pode dificultar uma análise abrangente e comparativa entre as regiões.

Com isso, é possível dizer o quanto é desafiador conter a disseminação do VRE sem um rastreamento ativo devido à natureza assintomática dos pacientes colonizados. A descoberta de um portador inicial de VRE pode levar à identificação de vários pacientes assintomáticos nas proximidades, destacando a importância da vigilância contínua, como observado nos hospitais envolvidos nesta série (Saito, Y., *et al.* 2022).

A resistência antimicrobiana representa uma ameaça global que requer ações coordenadas e eficazes para conter sua disseminação e promover o uso responsável de antibióticos. Patógenos como *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* estão se tornando cada vez mais resistentes em diversas regiões, incluindo Brasil, Japão e Reino Unido. A gravidade desta problemática é destacada por aumentos alarmantes de resistência, como a propagação de Enterobactérias resistentes no Japão.

Políticas eficazes de gestão de antimicrobianos e investimentos contínuos em pesquisa são fundamentais para assegurar que os antibióticos permaneçam eficazes contra a ameaça de resistência. Em suma, a garantia de uma resposta eficaz à resistência aos antimicrobianos em UTIs requer ações que garantam a promoção da contenção, necessidade de estudos que melhorem a agilidade nos resultados e investimentos em políticas governamentais. Tais medidas são fundamentais para minimizar essa ameaça global garantindo a eficácia dos tratamentos no ambiente das UTIs em diferentes regiões do mundo.

REFERÊNCIAS

ABBAN, M. K. et al. **The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance.** Heliyon, v. 9, n. 10, 1 out. 2023.

Antimicrobial resistance. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

BOSZCZOWSKI, I. et al. **Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 61, n. 1, p. 1-9, 10 jan. 2019.

COSTA, J. E. S.; NOGUEIRA, K. DA S.; CUNHA, C. A. DA. **Carbapenem-resistant bacilli in a hospital in southern Brazil: prevalence and therapeutic implications.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 24, n. 5, p. 380–385, 1 set. 2020.

DAMAS, M. S. F. et al. **Whole genome sequencing of the multidrug-resistant *Chryseobacterium indologenes* isolated from a patient in Brazil.** *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 931379, 28 jul. 2022.

UEDA, T. et al. **Correlation between Antimicrobial Resistance and the Hospital-Wide Diverse Use of Broad-Spectrum Antibiotics by the Antimicrobial Stewardship Program in Japan.** *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 518, 3 fev. 2023.

FERREIRA, E. DA S. et al. **Microbiological profile of bloodstream infections and antimicrobial resistance patterns at a tertiary referral hospital in Amazon, Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 56, p. e0382, 22 set. 2023.

GAUBA, A.; RAHMAN, K. M. **Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria.** *Antibiotics*, v. 12, n. 11, p. 1590, nov. 2023.

Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

HALAWA, E. M. et al. **Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 12 jan. 2024.

LUTGRING, J. D. et al. **Comparison of carbapenem-susceptible and carbapenem-resistant Enterobacterales at nine sites in the USA, 2013–2016: a resource for antimicrobial resistance investigators.** *Microbial Genomics*, v. 9, n. 11, p. 001119, 2023.

MADNI, O. et al. **Genomic Investigation of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization in an Intensive Care Unit in South Africa.** *Genes*, v. 12, n. 7, p. 951, jul. 2021.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. **Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 8, 22 jan. 2018.

MASSARINE, N. C. M. et al. **How Did COVID-19 Impact the Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Profiles in Brazil?** *Antibiotics*, v. 12, n. 9, p. 1374, 28 ago. 2023.

MONTEIRO, J. et al. **First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 1, p. 333–334, jan. 2009.

MUKHERJEE, M. et al. **Elevated Incidences of Antimicrobial Resistance and Multidrug Resistance in the Maumee River (Ohio, USA), a Major Tributary of Lake Erie.** *Microorganisms*, v. 9, Ed. 5, p.2-13, 2 Abril. 2021.

MURRAY, C. J. L. et al. **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.** *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

NANAO, T. et al. **Empiric antimicrobial therapy in the intensive care unit based on the risk of multidrug-resistant bacterial infection: a single-centre case-control study of blood culture results in Japan.** *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, v.12, p. 99, 12 Set 2023.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. ***Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense.** *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, v. 80, n. 3, p. 629–661, set. 2016.

PILLONETTO, M. et al. **The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil.** *Frontiers in Public Health*, v. 8, p. 575536, 14 jan. 2021.

POLLY, M. et al. **Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil.** *American Journal of Infection Control*, v. 50, n. 1, p. 32, jan. 2022.

SAITO, N., Kitazawa, J., Horiuchi, H. et al. **Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan.** *Antimicrob Resist Infect Control* 11, 99 (2022).

SCHÄFER, E. et al. **Molecular surveillance of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* at three medical centres in Cologne, Germany.** *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 8, n. 1, p. 208, 30 dez. 2019.

SHOJI, T. et al. **Cost and healthcare utilization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia estimated from linked antimicrobial resistance surveillance and hospital claims data in Japan.** *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology : ASHE*, v. 2, n. 1, p. e147, 30 ago. 2022.

SOARES, G. et al. ***Brevundimonas brasiliensis* sp. nov.: a New Multidrug-Resistant Species Isolated from a Patient in Brazil.** *Microbiology Spectrum*, v. 11, Ed. 1, p. 1-21, 3 Nov. 2023.

SOUZA, E. S. et al. **Mortality and risks related to healthcare-associated infection.** *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 24, n. 1, p. 220–228, mar. 2015.

WHO bacterial priority pathogens list, 2024: **Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>>. Acesso em: 17 jun. 2024.