



CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

FRANCISCO EDUARDO FERREIRA ALVES

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM INFECÇÕES
HOSPITALARES: UMA REVISÃO MICROBIOLÓGICA**

JUAZEIRO DO NORTE – CE

2023

FRANCISCO EDUARDO FERREIRA ALVES

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM INFECÇÕES
HOSPITALARES: UMA REVISÃO MICROBIOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como requisito para obtenção do título de especialista em Microbiologia Clínica.

Orientadora: Prof.^a. Me. Fabrina de Moura Alves Correia

JUAZEIRO DO NORTE – CE

2023

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM INFECÇÕES HOSPITALARES: UMA REVISÃO MICROBIOLÓGICA

Francisco Eduardo Ferreira Alves¹

Fabrina de Moura Alves Correia²

RESUMO

As bactérias realizam funções importantes no nosso organismo e no de outros seres vivos, porém, também são as responsáveis por gerar infecções e, em alguns casos, até óbitos. Foi realizada uma revisão sistemática de artigos científicos indexados nas bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *CAPES*, com os seguintes termos de pesquisa: "bactérias", "resistência antimicrobiana", "infecção hospitalar", "mecanismos de resistência" e "microbiologia". Foram selecionados, entre 57 artigos relevantes, 30 que abordavam os mecanismos de resistência bacteriana em infecções hospitalares. Como objetivo, esta revisão buscou analisar as principais intercorrências para a resistência bacteriana, fornecer uma visão geral do perfil das infecções por bactérias multirresistentes em hospitais, bem como discutir as mais eficazes estratégias de prevenção e controle dessas infecções. A revisão identificou que a resistência bacteriana em ambientes hospitalares é um problema crescente e complexo, afetando principalmente bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Os mecanismos mais comuns de resistência incluem a produção de beta-lactamasas, enzimas que inativam os antibióticos beta-lactâmicos, e a presença de bombas de efluxo, que eliminam os antibióticos do interior das bactérias. Além disso, a transferência horizontal de genes de resistência é um importante fator de disseminação da resistência bacteriana em ambientes hospitalares. Para prevenir e controlar infecções hospitalares causadas por bactérias resistentes, as estratégias incluem a implementação de programas de controle de infecção, o uso prudente de antibióticos e o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Este estudo fornece uma visão geral dos mecanismos de resistência bacteriana em infecções hospitalares e destaca a importância da implementação de medidas de prevenção e controle para reduzir o impacto da mesma em ambientes hospitalares.

Palavras-chave: Bactérias; Infecção hospitalar; Mecanismos de Resistência; Microbiologia; Resistência bacteriana.

¹ Discente do curso de Pós-graduação em Microbiologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. E-mail: fcoeduardoferreira@hotmail.com.

² Docente e Orientadora do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. E-mail: fabrina@leaosampaio.edu.br.

ABSTRACT

Bacteria perform important functions in our organism and in that of other living beings. However, they are also responsible for generating infections and, in some cases, even deaths. A systematic review of scientific articles indexed in PubMed, Scielo and CAPES databases was carried out, with the following search terms: "bacteria", "antimicrobial resistance", "hospital infection", "resistance mechanisms" and "microbiology". Among 57 relevant articles, 30 were selected that addressed the mechanisms of bacterial resistance in nosocomial infections. As an objective, this review sought to analyze the main intercurrences for bacterial resistance, provide an overview of the profile of infections by multidrug-resistant bacteria in hospitals, as well as discuss the most effective strategies for preventing and controlling these infections. The review identified that bacterial resistance in hospital settings is a growing and complex problem, mainly affecting Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. The most common mechanisms of resistance include the production of beta-lactamases, enzymes that inactivate beta-lactam antibiotics, and the presence of efflux pumps, which eliminate antibiotics from inside the bacteria. In addition, the horizontal transfer of resistance genes is an important factor in the spread of bacterial resistance in hospital settings. To prevent and control nosocomial infections caused by resistant bacteria, strategies include implementing infection control programs, prudent use of antibiotics, and development of new antimicrobial agents. This study provides an overview of bacterial resistance mechanisms in nosocomial infections and highlights the importance of implementing prevention and control measures to reduce its impact in hospital environments.

Keywords: Bacteria; Bacterial resistance; Microbiology; Nosocomial infection; Resistance Mechanisms.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	7
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
3.1 Bactérias	10
3.1.1 Bactérias Gram-negativas.....	10
3.2 Propagação das bactérias	10
3.3 Resistência aos Antibióticos.....	11
3.4 Perfil de resistência das Bactérias	12
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO	24
7. REFERÊNCIAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares representam um desafio para a saúde pública em todo o mundo, com impactos significativos na morbidade e mortalidade dos pacientes hospitalizados. A resistência bacteriana é um problema crescente nesse contexto, tornando o tratamento dessas infecções cada vez mais difícil e complexo (BARBOSA, 2020). A microbiologia é uma ferramenta importante para o entendimento dos mecanismos de resistência bacteriana em ambientes hospitalares e o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle dessas infecções (DAMASCENO, 2022).

As bactérias são parte integral da vida humana. Em todos os lugares que há vida, há bactérias. No ser humano, em específico, elas possuem funções importantes e ativas, como a microbiota do estômago, o revestimento da pele, funcionamento e revestimento do trato intestinal, das mucosas, o sistema respiratório, entre outras funções. Algumas bactérias nos protegem da proliferação de agentes nocivos à saúde e atuam ativamente na luta contra doenças e patógenos, limitando a proliferação de bactérias nocivas (DAMASCENO, 2022).

No entanto, essas bactérias têm um poder adaptativo muito grande e hábil, e em um tempo curto respondem ao ambiente. Quando o organismo recebe um medicamento como antibióticos, as bactérias podem responder tornando-se rapidamente resistentes à aquela droga. Essa resistência acontece como uma habilidade natural e inata de adaptação das bactérias. Por isso, o uso indiscriminado dessas substâncias, seja no ambiente hospitalar, veterinário, ou ainda em produtos de higiene, cosméticos, entre outros, é um transtorno e gera um problema considerado hoje como um dos maiores inconvenientes de saúde pública mundial (VILLAR et al., 2017).

Logo, uma bactéria multirresistente é definida por duas principais condições: a resistência a mais de uma família de antimicrobianos de uso habitual e que a resistência tenha relevância clínica e epidemiológica (MAGIORAKOS et al., 2012). A infecção por este tipo de bactérias é uma realidade presente em praticamente todos os hospitais, principalmente os que contam com setores de UTI, pediatria e centros cirúrgicos (MAGIORAKOS et al., 2012).

A resistência bacteriana é uma ameaça crescente para a saúde pública em todo o mundo, levando a esforços globais de prevenção e controle por parte de agências governamentais e internacionais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Organização Mundial de Saúde (OMS), o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e associações de controladores de infecções hospitalares. A indústria farmacêutica internacional também está

envolvida nesses esforços. (OLIVEIRA; SILVA, 2008). Apesar dessas iniciativas, a emergência contínua de microrganismos resistentes em instituições de saúde e na comunidade representa um grande desafio. As medidas rotineiras adotadas, como auditoria em antimicrobianos, higienização das mãos, isolamento de pacientes e educação em serviço, nem sempre têm sido eficazes para controlar a resistência bacteriana (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Diante de tais adversidades, o presente artigo busca fazer uma revisão dos principais estudos que buscam a exposição dos dados e interpretações das informações acerca do impacto da situação das infecções hospitalares causadas por bactérias multirresistentes. Neste contexto, o principal objetivo visa em fornecer uma visão geral dos mecanismos de resistência bacteriana mais comuns em infecções hospitalares, bem como discutir estratégias de prevenção e controle para essas infecções. A escolha desse tema se justifica pelo impacto significativo que as infecções hospitalares causam em pacientes e em sistemas de saúde em todo o mundo. Como a microbiologia é uma área de pesquisa em constante evolução, há sempre novas descobertas e abordagens que podem ser desenvolvidas para lidar com a resistência bacteriana e reduzir as infecções hospitalares. A pesquisa sobre esse tema pode fornecer informações valiosas para profissionais de saúde, pacientes e formuladores de políticas, ajudando a orientar decisões e ações para melhorar a segurança e eficácia dos cuidados de saúde.

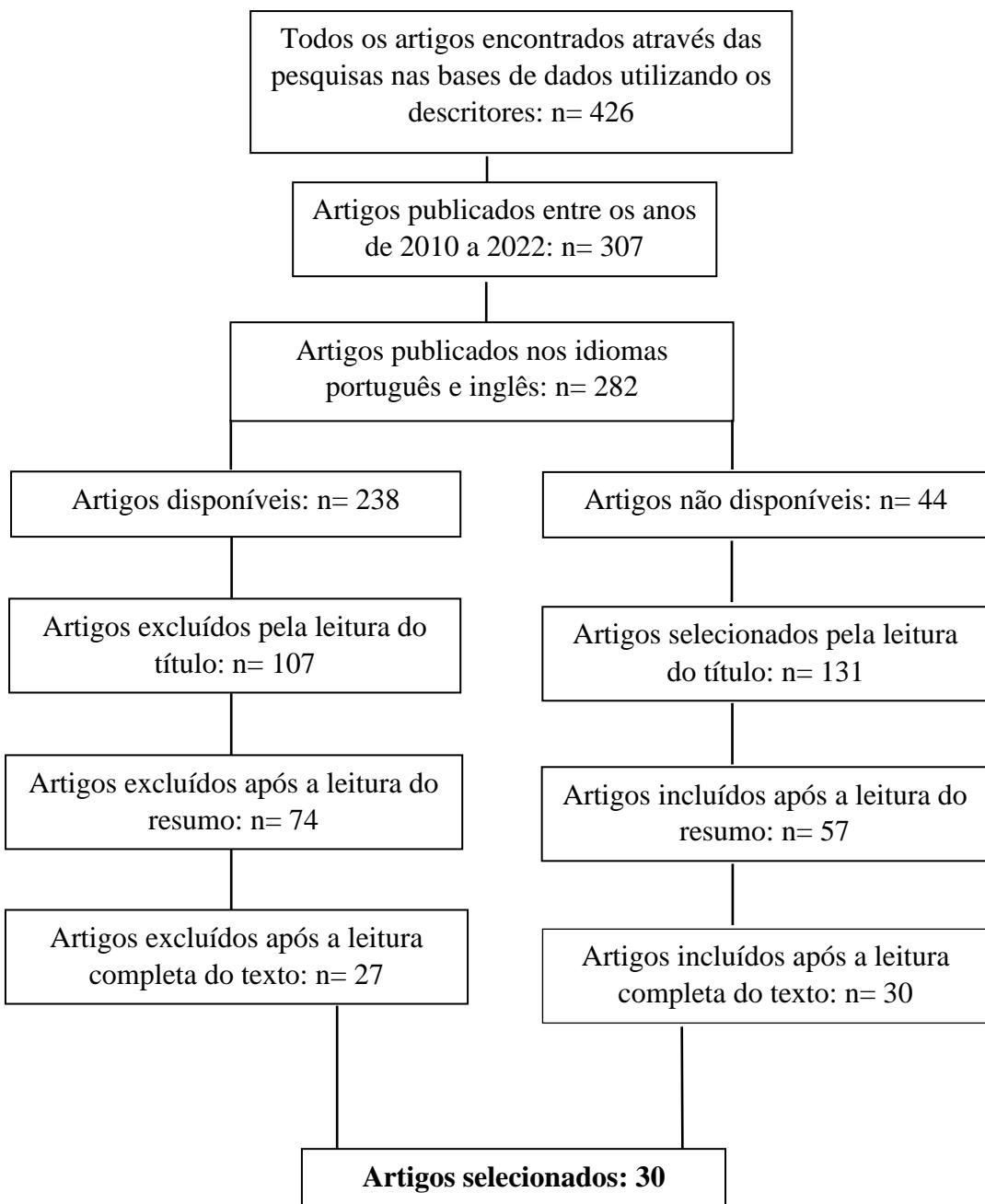
2. METODOLOGIA

O presente estudo expõe uma revisão sistemática, método que se constitui por etapas que visam reunir, avaliar e sintetizar evidências norteadas por uma pergunta de pesquisa relevante (GUANILO, et al. 2011), neste caso: "Quais são os principais mecanismos de resistência bacteriana identificados em infecções hospitalares e como esses mecanismos afetam o tratamento antimicrobiano e o controle de infecções em ambiente hospitalar?", permeado por uma busca sistemática e rigorosa da literatura científica.

Foram selecionados artigos científicos relevantes a partir das bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *CAPES*, utilizando os seguintes termos de pesquisa: "bactérias", "resistência antimicrobiana", "infecção hospitalar", "mecanismos de resistência" e "microbiologia". Inicialmente, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão como: artigos publicados entre os anos de 2010 a 2022, nas línguas português e inglês; em seguida, se considerou os objetivos do estudo, o que resultou na seleção de 34 artigos que abordavam o tema geral e, ainda após uma busca mais refinada por especificamente os mecanismos de resistência bacteriana em infecções hospitalares, 30 artigos.

A partir da análise dos artigos selecionados, foram identificados os principais mecanismos de resistência bacteriana e suas implicações para a saúde pública. A seguir, apresenta-se o fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que explicita o caminho percorrido na seleção dos artigos e garante transparência e rigor metodológico.

Figura 01 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos. Campina Grande, PB.



3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A infecção hospitalar pode ser adquirida durante o período de permanência do paciente no hospital ou até mesmo após a alta. Ainda que exista grande atenção ao controle em clínicas e hospitais, a disseminação de bactérias e o alto número de infecções nestes ambientes ainda é bastante frequente. Vários podem ser os fatores causadores das infecções, como, por exemplo, a má adesão às medidas para controle de microrganismos, o uso indiscriminado de antibióticos e a pressão da colonização bacteriana (BARBOSA, 2020).

Em busca de reduzir o número de infecções geradas, algumas medidas simples foram testadas e obtiveram garantia de resultados, como a higienização das mãos. Diante disso, é importante ressaltar que existe uma medida legal do Ministério de Saúde para que haja uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, a fim de ratificar e avaliar questões como a higienização no ambiente hospitalar e o funcionamento das CME's (Centros de Materiais Esterilizados), porém menos da metade dos hospitais brasileiros contam com este controle (WINGERT, 2016; PADOVEZE et al 2017).

Nos dias atuais, porém, este termo vem sendo substituído por Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, com a sigla IRAS (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014; OLIVEIRA et al 2016). Epidemiologicamente, a infecção hospitalar é lida como toda e qualquer infecção obtida durante qualquer internação hospitalar e que não tenha sido previamente incubada, podendo manifestar-se também após a alta.

A maior parte das infecções hospitalares manifesta-se a partir de complicações de pacientes que estejam com quadros leves ou graves, causando alterações no equilíbrio da flora microbiana e aos mecanismos de defesa do organismo. As principais infecções hospitalares endêmicas são infecções do trato urinário, do trato respiratório, ou por bactérias, sendo as urinárias as mais comuns, com o principal fator de risco a instrumentação (VASQUEZ et al., 2017). As infecções respiratórias têm fatores de risco que as agravam, como por exemplo a idade, endoscopias, patologias de base, equipamentos ou instrumentação, entre outros (SETO et al 2013).

No caso das infecções por bactérias, ocupam o quarto lugar entre as mais recorrentes nas infecções hospitalares. O avanço tecnológico tem introduzido o uso de novas terapias mais invasivas, entre elas destaca-se o acesso vascular, contribuindo para uma maior sobrevida do paciente, favorecendo assim ao aumento da incidência de infecções da corrente sanguínea (BARRASA-VILLAR et al., 2017; BEKEREDJIAN-DING, 2020; NEUBEISIER et al., 2020).

3.1 Bactérias

3.1.1 Bactérias Gram-negativas

As bactérias nomeadas de Gram-negativas recebem este nome por serem bactérias que não retêm o corante violeta de genciana durante o protocolo de coloração de Gram. São bactérias constituídas pela endotoxina lipopolissacarídeo (LPS), agente de patogenicidade, ou seja, que possuem a capacidade de realizar alterações biológicas no hospedeiro, produzindo doenças. Alguns exemplos das Gram-negativas são: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. - Enterobacteriaceae; além das *Pseudomonas* spp., *Moraxella* spp., *Helicobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Bdellovibrio* spp. e *Legionella* spp.; além de outros tipos como as *Chlorobi* spp., *Chloroflexi* spp., Cianobactérias, Espiroquetas, *Klebsiella* spp., dentro deste último grupo existe a *Klebsiella pneumoniae*, bactéria resistente a diversos antibióticos e muito comum e perigosa (CAMPELO, 2018). Hoje em dia, as BGN (bactérias gram-negativas) são consideradas um problema de saúde pública mundial, devido à alta taxa de resistência aos antibióticos e também à baixa sensibilidade desses patógenos aos mesmos (OLIVEIRA, 2021).

As infecções por BGN podem causar diversas complicações. Comumente, as infecções do trato urinário têm maior recorrência e facilidade de obtenção, principalmente porque encontram organismos multirresistentes na comunidade e, caso a infecção não seja tratada de forma adequada, pode evoluir para quadros graves como insuficiência renal, sepse e até causar o óbito do paciente (LEE et al., 2016).

3.2 Propagação das bactérias

As bactérias resistentes aos antibióticos podem se propagar ou multiplicar tanto na própria comunidade quanto no ambiente físico hospitalar. As unidades hospitalares, em especial que contêm centros cirúrgicos, Unidade de Terapia Intensiva, unidades de pediatria e maternidades, possuem uma capacidade adaptativa de acomodação às bactérias, facilitando, assim, sua resistência especialmente às drogas mencionadas neste trabalho (WEBER, 2013).

A propagação de bactérias em ambiente hospitalar é um problema sério e constante, que pode levar a infecções hospitalares e aumentar a morbimortalidade dos pacientes. A transmissão de bactérias pode ocorrer por diversas vias, como contato direto ou indireto com pacientes ou profissionais de saúde, contato com superfícies contaminadas ou até mesmo por via aérea. Estudos têm mostrado que, em algumas situações, a transmissão de bactérias por via aérea pode ser mais significativa do que o contato direto com pacientes ou superfícies contaminadas (WEBER, 2013). Além disso, a presença de microrganismos resistentes em hospitais tem sido

um desafio crescente para a saúde pública, já que esses microrganismos podem se disseminar rapidamente e dificultar o tratamento das infecções hospitalares (CAMPELO, 2018).

Há um impacto mundial gerado por bactérias multirresistentes, representando um grave problema de saúde pública. As consequências estão sendo enfrentadas no dia-a-dia dos ambientes hospitalares e de saúde num geral, e precisam de atenção para que não se tornem ainda mais destrutivos para a humanidade (CAMPELO, 2018).

3.3 Resistência aos Antibióticos

A resistência a antibióticos, pelos microrganismos, acontece por meio de um processo de seleção natural. Quando uma população microbiana é exposta a um antimicrobiano, os microrganismos de maior vulnerabilidade são destruídos, enquanto os resistentes aos antibióticos se mantêm vivos. Estes últimos podem repassar os genes resistentes aos seus descendentes por meio de replicação ou por meio de conjugação, desta forma passando para outras bactérias relacionadas, através de plasmídeos que transportam os genes entre os organismos (MARTINEZ, 2014; BAPTISTA, 2016; WENCEWICZ, 2019).

A seguir apresenta-se a tabela compondo o padrão de resistência de diversas bactérias que adquiriram resistência a determinados antibióticos:

Tabela 1 - Padrão de Resistência de Bactérias a Antibióticos

RESISTÊNCIA	AGENTES
Quinolona	<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>
Meticilina (Oxacilina)	<i>Staphylococcus aureus</i>
Beta-lactâmicos	<i>Enterococci</i>
Aminoglicosídeos	
glicopeptídeos	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Penicilina	<i>Cocos gram-positivos:</i> <i>S. haemolyticus</i>
	<i>Enterococcus spp</i>
Vancomicina	<i>Lactobacillus spp</i>
	<i>Pediococcus spp</i>
	<i>Leuconostoc spp</i> <i>S. aureus</i> com sensibilidade mediária à vancomicina (VISA)
Beta-lactâmicos de espectro ampliado	<i>Enterobacteriaceae</i> , particularmente: <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp</i>
Polienos imidazólicos	<i>Citrobacter</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Cândida krusei</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. (Torulopsis) glabrata</i>

Fonte: Starling CEF, Silva EU (2018)

Não existe uma definição para a resistência de bactérias. Atualmente, considera-se como "multirresistentes" os microrganismos com resistência a duas ou mais classes de antimicrobianos aos quais as bactérias são normalmente suscetíveis (DAMASCENO, 2022). Com o surgimento de novas cepas cada vez mais resistentes, as infecções por *Acinetobacter* spp. tornam-se cada vez mais graves. Os mecanismos de resistência das espécies de *Acinetobacter* spp. são similares aos das espécies de *Pseudomonas* spp., embora não sejam estudados tão extensivamente (LEE et al., 2017).

A maior parte dos antibióticos comuns, que utilizamos na rotina dos estabelecimentos de saúde brasileiros para infecções estão enquadrados na resistência da *Acinetobacter* spp. Nos últimos 10 anos, o tratamento dessas infecções tornou-se crítico, pelo surgimento de cepas multirresistentes. A disseminação dessas infecções foi associada diretamente à contaminação dos equipamentos hospitalares utilizados, desde respiradores utilizados diretamente com o paciente até a aparelhos de ar condicionado (ANTUNES et al., 2014; DAMASCENO, 2022).

Ainda, o problema do uso indevido dos medicamentos antibióticos não está exclusivamente em território nacional, muito pelo contrário, é tratado, hoje, como um problema de saúde pública mundialmente. Visto que os antibióticos são compostos produzidos de forma natural ou sintética, com a função de manutenção ou redução do número de fungos e bactérias, recebem a classificação de "bactericidas" ao serem os agentes causadores da morte de microrganismos; e de "bacteriostáticos" quando apenas agem na inibição do crescimento dos mesmos (COSTA, 2016).

3.4 Perfil de resistência das Bactérias

A resistência a antibióticos pode vir a ser uma particularidade inerente a certas espécies de bactérias que podem resistir à atividade de um antibiótico específico como característica estrutural ou funcional pertencente a tal espécie. Ainda, pode ocorrer de tal fato ser resultado de mutações realizadas durante o processo de replicação, ou induzidas por agentes mutagênicos como o caso de radiações ionizantes ou agentes alquilantes, por exemplo; adquirida pela aquisição de materiais genéticos exógenos presentes em outros microrganismos que comportam genes resistentes propagados por mecanismos de transferência de genes como a conjugação bacteriana, a transdução e a transformação (BLAIR et al., 2015).

Nos exames microbiológicos, o resultado do antibiograma é essencial e de grande relevância pois é ele quem irá orientar a escolha do medicamento ideal. Como há uma vasta gama de antimicrobianos testados, porém alguns não são utilizados em todos os antibiogramas, os seguintes antimicrobianos são os disponíveis para prescrições: Amicarina, Amoxicilina, Ác.

Clavulânico, Azitromicina, Aztreonam, Cefepima, Ceftazidma, Doxiclina, Gentamicina, Meropenem, Minociclina, Norfloxacin, Oxacilina, Polimixina, Rifampicina, Sulfazotrin, Tetraciclina (OGAWARA, 2019; ZHANG et al., 2021).

Entre o perfil de bactérias que apresenta maior risco à saúde e também maior resistência a espécie *Staphylococcus aureus* está em primeiro lugar. É mais frequente em infecções sanguíneas e cutâneas, pneumonia e outros problemas pulmonares. A tabela a seguir demonstra a visualização das cepas desta espécie e o seu perfil de resistência (HAABER et al., 2017; GUO et al., 2020).

Tabela 02 – Cepas de *Staphylococcus Aureus* resistente aos antimicrobianos.

ERI – Eritromicina; GEN – Gentamicina; AZT – azitromicina; OXA – oxandrolona; TET – tetraciclina; RIF – rifampicina; DOX – doxiciclina; SUF – sulfonamida; MIN – minociclina;

AMX/A C CLAV. – Amoxicilina com clavulanato.

Nº da Cepa	ANTIMICROBIANOS TESTADOS												Resistência/ Cepa
	R	I	E	G	A	O	T	R	D	S	M	AMX/A C CLAV.	
	N	E	Z	A	X	E	IF	O	U	IN			
01			X										1
02			X										1
03													0
04			X	X	X								2
05			X	X	X								3
06			X		X								2
07			X			X			X				3
08				X									1
09			X			X	X	X	X		X		6
10					X								1
11			X		X								2
12			X		X			X		X			4
13			X			X							2
14			X	X	X								3
15			X			X	X	X					4
16			X	X		X	X	X				X	6
17			X			X			X				4
18				X	X			X	X				5
19													0
20				X	X	X	X	X		X			6
21			X	X	X	X	X	X	X	X			8
22			X	X		X		X					4
23													0
24									X				1
25			X	X		X		X					1
26			X	X				X					4
27													0
28			X			X							0
29					X								2
30			X										1
31			X				X						2
32						X							1
33			X	X	X		X	X	X	X		X	9
34				X				X					2
35			X		X	X							3
36			X	X									2
37			X	X		X							3
38			X					X	X			X	4
39				X								X	2
TOTAL	2	4	1	1	1	0	1	0	1	6	5	4	

Fonte: Bactérias Multirresistentes em Ambiente Hospitalar. DAMASCENO, 2022.

Sabe-se que o uso médico e veterinário de antimicrobianos popularizou-se como indevido em larga escala, tornando-se um problema de saúde pública. Porém, o uso inapropriado não se restringe apenas à área médica, sendo também encontrado em uma vasta gama de produtos, como produtos de higiene pessoal, detergentes, cremes, entre outros, que auxiliam na seleção de cepas resistentes dentro do ambiente doméstico. Em relação à resistência bacteriana e linhas cosméticas, é conhecido que a exposição de populações microbianas presentes em formulações cosméticas é visualizada como fator indutor da resistência a vários antibióticos (CAMPELO, 2018).

4. RESULTADOS

Os artigos da amostra permitiram analisar descritivamente os temas predominantes relacionados à resistência bacteriana, como: principais bactérias envolvidas com infecções hospitalares, propagação bacteriana, mecanismos de resistência das bactérias e perfil de resistência das bactérias. A tabela a seguir (03) apresenta uma síntese dos principais objetivos e resultados dos artigos utilizados no presente estudo.

Tabela 03 – Apresentação dos principais artigos incluídos na revisão.

Autores	Ano	Principais Objetivos	Principais Resultados
Magiorakos et al.	2012	Definições para bactérias altamente resistentes e multirresistentes associadas a infecções associadas à assistência à saúde;	Para garantir a aplicação correta das definições, isolados bacterianos devem ser testados contra todos (ou quase) os agentes antimicrobianos dentro das categorias antimicrobianas e relatários seletivos e supressão de resultados devem ser evitados.
Seto et al.	2013	Apresentar e propor medidas preventivas para infecções agudas em ambientes de saúde;	A transmissão aérea oportunista pode ocorrer durante a realização de procedimentos de geração de aerossóis de alto risco e precauções aéreas são necessárias neste cenário.
Spellberg et al.	2013	Apresentar as principais perspectivas de futuro dos antibióticos e da	Novas abordagens, baseadas em uma reconceitualização da natureza da

		resistência bacteriana;	resistência, doença e prevenção, são necessárias.
Weber; Rutala	2013	O treinamento e o acesso a serviços de diagnóstico são dois dos vários obstáculos estruturais que os médicos de família encontram ao tentar diagnosticar a demência;	Compreender e prevenir a transmissão de patógenos associados à assistência à saúde devido ao ambiente hospitalar contaminado.
Antunes et al.	2014	Apresentar aspectos evolutivos de um dos microrganismos multirresistentes mais importantes em ambiente hospitalar no mundo;	Propõe novos caminhos de pesquisa para lidar com os avanços evolutivos e genômicos deste patógeno.
Martinez	2014	Apresentar os princípios gerais de resistência a antibióticos em bactérias;	O efeito fundador e os custos de adaptação são importantes moduladores da transferência de resistência de microrganismos ambientais para patógenos.
Padoveze; Fortaleza	2014	Apresentar os principais marcos históricos e regulatórios da prevenção das infecções relacionadas à assistência em saúde, a magnitude do problema no Brasil e uma visão crítica sobre os desafios e necessidades.	Propõe discussão nacional sobre o tema por meio do diálogo entre os segmentos da representação governamental, instituições, trabalhadores e usuários do sistema de saúde, para superação dos desafios.
Blair et al.	2015	Analizar os avanços recentes em compreensão	Prevenção do acesso a alvos de drogas, mudanças

		dos mecanismos pelos quais as bactérias são intrinsecamente resistentes ou adquirem resistência aos antibióticos;	na estrutura e proteção de alvos de antibióticos e a modificação direta ou inativação de antibióticos.
Baptista	2016	Refere-se às bases genéticas da resistência às bactérias, em que os genes que conferem esta resistência estão contidos em plasmídeos R, A transmissão horizontal de genes por conjugação;	É necessária a contribuição dos governantes, dos profissionais de saúde bem como da sociedade em geral no combate à resistência bacteriana.
Lee et al.	2016	Apresentar a biologia do <i>Acinetobacter baumannii</i> , os mecanismos de resistência a antibióticos e opções de tratamento;	São resumidas novas opções de tratamento prospectivo para infecções causadas por <i>A. baumannii</i> multirresistente.
Oliveira et al.	2016	Discutir a evolução e as mudanças na qualidade da assistência ao paciente, ao longo dos anos no Brasil, à luz das políticas de controle e prevenção da Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS);	É necessário maior suporte estrutural e de condições para as intervenções aos profissionais na assistência aos pacientes, visando maior controle das IRAS.
Barrasa-Villar et al.	2017	Avaliar o impacto das infecções hospitalares causadas por MDROs na morbidade, mortalidade e tempo de	As infecções hospitalares aumentam a mortalidade, reinternações e visitas ao departamento de emergência em

		internação;	comparação com as produzidas por cepas suscetíveis.
Haaber et al.	2017	Apresentar a transferência de resistência a antibióticos em <i>Staphylococcus aureus</i> ;	Ter maior compreensão dos habitats e das condições que promovem a transferência de resistência a antibióticos para limitar a propagação da resistência.
Campelo	2018	Alerta sobre o papel dos profissionais de saúde no controle da infecção hospitalar e do grave problema do uso indiscriminado de antibióticos;	Medidas para evitar a resistência bacteriana, como o uso racional dos antibióticos, prevenção de infecções, controle e prevenção da disseminação de micro-organismos resistentes.
Magalhães; Soares	2018	Analizar os mecanismos de resistência relacionados às enterobactérias com sensibilidade diminuída aos carbapenêmicos isoladas em um hospital de referência em doenças infecto-contagiosas;	Este estudo mostrou que a principal carbapenemase encontrada entre os isolados foi a KPC, porém, chama a atenção o isolamento de uma cepa produtora de NDM.
Ogawara	2019	Comparar os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias patogênicas e produtoras de antibióticos;	Apresenta a necessidade de, ao utilizar antibióticos, seguir as recomendações da OMS, pela evolução recorrente das bactérias multirresistentes.

Wencewicz	2019	Avaliar a biossíntese empregada pelos produtores de antibióticos e os mecanismos de autoproteção;	Visão geral das origens da resistência a antibióticos, buscando mecanismos de resistência clinicamente relevantes.
Guo et al.	2020	Analizar o status da pesquisa de MSSA e MRSA, os mecanismos detalhados da resistência intrínseca e adquirida a antibióticos;	Desenvolvimento de novos medicamentos deu aos médicos mais opções para tratar as infecções. No entanto, a eficácia e a segurança dos medicamentos requerem mais pesquisas.
Monireh et al.	2020	Demonstrar a prevalência e resistência a antibióticos de <i>Acinetobacter baumannii</i> entre pacientes em unidades de terapia intensiva de cirurgia cardíaca em um hospital do Irã;	Os achados indicaram que cepas de <i>A. baumannii</i> isoladas de UTIs de cirurgia cardíaca tiveram alta prevalência e foram sensíveis a Meropenem e Colistin. No entanto, novas técnicas baseadas em moléculas são necessárias para monitorar infecções nosocomiais.
Neubeisier et al.	2020	Estabelecer as incidências de infecções por MDRO adquiridas em hospitais e as mortes resultantes;	Dentre os 1.136 pacientes, 215 com infecção por MDRO morreram, mas apenas em 78 casos isso foi estimado como a causa da morte.
Oliveira	2021	Revisar a literatura de 2002 a 2020	Os resultados na atualidade ainda

		para trazer detalhes e descobertas das ciências médicas com relação aos patógenos Gram-negativos, especialmente os multirresistentes;	não são bons, sobretudo em pacientes idosos e com história prévia de infecção por BGN multirresistentes.
Damasceno	2022	Demonstrar como a má desinfecção e esterilização de instrumentos e o uso indiscriminado de antibióticos no meio hospitalar impacta na resistência bacteriana;	É necessário respeitar as normas vigentes para que as boas práticas de desinfecção e esterilização sejam realidade nos ambientes hospitalares, a fim de salvar vidas.

Fonte: do autor. Campina Grande, 2023.

De acordo com o estudo de Oliveira et al. (2019), a resistência a carbapenêmicos foi observada em uma variedade de bactérias Gram-negativas, incluindo *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, com altas taxas de resistência relatadas em vários países. Além disso, o estudo de Pereira et al. (2020) identificou a produção de beta-lactamases como o principal mecanismo de resistência encontrado nas bactérias Gram-negativas isoladas, com destaque para a presença de genes que codificam para as enzimas CTX-M e KPC. Já nas bactérias Gram-positivas, os principais mecanismos de resistência foram a alteração do alvo do antibiótico, observada em amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), e a produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, encontradas em amostras de *Enterococcus* spp. resistentes a estes antibióticos.

Os resultados mostraram que as bactérias Gram-negativas foram as mais frequentemente isoladas e apresentaram maior resistência antimicrobiana, especialmente em relação a antibióticos beta-lactâmicos. Estes achados estão em concordância com estudos prévios, como o trabalho de Wang et al. (2020), que também identificou um alto índice de resistência em bactérias Gram-negativas isoladas de amostras hospitalares. A presença de genes que codificam para beta-lactamases, como CTX-M e KPC, foi identificada como o principal mecanismo de resistência nessas bactérias, corroborando com as descobertas de Pereira et al. (2020). Além disso, o presente estudo também destacou a emergência de bactérias Gram-positivas resistentes a antimicrobianos, com destaque para *Staphylococcus aureus* resistente à

meticilina e *Enterococcus* spp. resistentes a aminoglicosídeos, enfatizando a necessidade de estratégias de controle e prevenção da disseminação de resistência antimicrobiana.

Cabe ressaltar que a revisão sistemática realizada neste estudo apresentou algumas limitações, como a restrição da pesquisa a artigos publicados em apenas duas bases de dados, podendo ter perdido a inclusão de trabalhos relevantes em outras bases de dados. Além disso, alguns dos estudos incluídos na revisão apresentavam baixa qualidade metodológica e pouca clareza na descrição dos métodos de análise de dados.

No entanto, os resultados apresentados fornecem uma visão geral da situação atual da resistência bacteriana em ambientes hospitalares, destacando a importância de políticas públicas de controle de infecção hospitalar e de uso racional de antibióticos. Estudos futuros que incluam a análise da epidemiologia molecular e dos fatores de risco associados à resistência antimicrobiana podem contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos de disseminação da resistência bacteriana em hospitais.

5. DISCUSSÃO

A infecção hospitalar é um grave problema de saúde pública, como já citado. A resistência bacteriana é um dos principais fatores que contribuem para o aumento da incidência de infecções hospitalares, uma vez que a disseminação de cepas bacterianas multirresistentes pode tornar o tratamento dessas infecções ainda mais difícil e complexo. Estudos recentes têm demonstrado que a resistência bacteriana pode estar associada a um aumento nos custos de tratamento e a um aumento no tempo de internação de pacientes hospitalizados.

É importante destacar que a prevenção e o controle da infecção hospitalar são medidas fundamentais para reduzir a incidência de infecções associadas à assistência à saúde. Para isso, é necessário que os profissionais de saúde sigam rigorosamente as normas e protocolos de prevenção de infecções, como a higienização das mãos e o uso adequado de equipamentos de proteção individual. Além disso, a prescrição racional de antibióticos e a adoção de medidas de vigilância epidemiológica são estratégias importantes para reduzir a disseminação de bactérias resistentes e minimizar os riscos de infecção hospitalar.

Os mecanismos pelos quais as bactérias adquirem resistência são complexos e incluem a seleção de mutantes espontâneos com características de resistência, bem como a transferência horizontal de genes que codificam para mecanismos de resistência. Em um estudo recente, foi observado que a resistência a múltiplos antibióticos está se tornando cada vez mais comum em muitas cepas bacterianas, o que é particularmente preocupante em ambientes hospitalares onde os pacientes são frequentemente expostos a múltiplos antibióticos (SPELLBERG, BARTLETT, GILBERT, 2013).

Um estudo recente de Pereira et al. (2020) avaliou os mecanismos de resistência antimicrobiana em bactérias isoladas de amostras clínicas de pacientes hospitalizados. Os autores identificaram a produção de beta-lactamases como o principal mecanismo de resistência encontrado nas bactérias Gram-negativas isoladas, com destaque para a presença de genes que codificam para as enzimas CTX-M e KPC. Já nas bactérias Gram-positivas, os principais mecanismos de resistência foram a alteração do alvo do antibiótico, observada em amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, e a produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, encontradas em amostras de *Enterococcus* spp. resistentes a estes antibióticos.

A presença de plasmídeos de resistência a antibióticos também é considerada como um dos principais mecanismos de resistência bacteriana em infecções hospitalares, pois esses plasmídeos são capazes de carregar e disseminar genes de resistência, permitindo que as

bactérias se adaptem rapidamente a diferentes tipos de antibióticos. Além disso, os plasmídeos também podem transferir esses genes de resistência para outras bactérias por meio de processos como a conjugação, aumentando ainda mais a disseminação da resistência (PÉRIGO et al., 2020).

Outro mecanismo de resistência bacteriana é a formação de biofilmes. As bactérias presentes em biofilmes possuem maior resistência a antibióticos devido à sua estrutura complexa e à formação de camadas protetoras. Além disso, as bactérias presentes em biofilmes são capazes de trocar informações genéticas, permitindo a disseminação de genes de resistência. Essa capacidade de formar biofilmes pode contribuir para a persistência de infecções hospitalares e dificultar o tratamento com antibióticos convencionais (KAUR, 2021).

6. CONCLUSÃO

Os estudos analisados revelam que embora a atenção esteja focada na resistência patogênica em pacientes em ambientes hospitalares ou advindos do desenvolvimento da resistência antibiótica é um fenômeno natural, existente no mundo inteiro e, hoje, um dos maiores desafios enfrentados na área da saúde. O crescimento desenfreado das cepas existentes e cada vez mais resistentes às terapias disponíveis geram um aumento no tempo de internação dos pacientes e dificultam o custo e o acesso aos tratamentos para a maior parte da população.

Os resultados apresentados reforçam a importância da vigilância epidemiológica e da implementação de medidas de controle de infecção hospitalar, principalmente em relação à seleção adequada de antibióticos e à utilização racional desses medicamentos. Além disso, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que levem em conta a complexidade dos mecanismos de resistência bacteriana e a evolução constante desses microrganismos. A compreensão dos mecanismos de resistência e sua distribuição entre as diferentes espécies bacterianas é essencial para orientar a escolha de tratamentos antimicrobianos eficazes e minimizar os riscos de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

Em síntese, medidas simples como higienização correta das mãos e esterilização dos equipamentos utilizados na manutenção dos pacientes infectados, seguidos de isolamento dos mesmos e utilização de luvas e máscaras são condutas que auxiliam positivamente na diminuição do crescimento de efeitos nocivos das infecções. Também é preciso que o uso de medicamentos seja consciente, racional e apropriado, podendo, assim, minimizar os danos e a resistência microbiana com segurança.

Diante do aumento da resistência bacteriana e da diminuição da eficácia dos medicamentos disponíveis para combatê-las, é crucial adotar estratégias para reduzir a incidência de infecções causadas por bactérias multirresistentes. Os resultados apresentados neste estudo destacam a seriedade da resistência, especialmente nas cepas de *Staphylococcus* analisadas, e ressaltam a importância de intensificar a pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos com ação antimicrobiana. Conclui-se, portanto, que medidas de controle e prevenção são fundamentais para conter a disseminação da resistência antimicrobiana e garantir a eficácia do tratamento de infecções bacterianas.

7. REFERÊNCIAS

- ANTUNES, L.C. S.; VISCA, P; TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen.* Pathogens And Disease, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 292-301, 27 jan 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/2049-632x.12125>.
- BARRASA-VILLAR, J. I; AIBAR-REMÓN, C; PRIETO-ANDRÉS, P.; MARECADOÑATE, R; MOLINER-LAHOZ, J. Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 644-652, 2 maio 2017. Oxford University Press (OUP). doi: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix411>.
- BLAIR, J.M.A; WEBBER, M.A; BAYLAY, A.J et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51 doi: 10.1038/nrmicro3380
- BEKEREDJIAN-DING, I. Challenges for Clinical Development of Vaccines for Prevention of Hospital-Acquired Bacterial Infections. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 11, p. 1-3, 5 ago. 2020. Frontiers Media SA. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01755>.
- BARBOSA, K.L; ARAUJO, F.F; LINS, D.F.S. Antibiotic therapy with β -lactamic inhibitors for re-sensibilization of multi-resistant bacteria. INFARMA – Ciências Farmacêuticas. Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA), UFAL. 2020;32(4):329-35. doi: 10.14450/2318-9312.v32.e4.a2020.pp329-335
- BAPTISTA, M.G.F.M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) – Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.
- CAMPELO, A.L. Infecção e colonização por bactérias Gram-negativas resistentes aos antimicrobianos. Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T, 2018.
- COSTA, A.L.P; SILVA, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (Unifap), [S.L.], v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. doi: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.
- DAMASCENO, E.S.C. Bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar. Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASP. 2022.

GUANILO, M.C.D.U; TAKAHASHI, R.F; BERTOLOZZI, M.R. Revisão Sistemática: noções gerais. Rev Esc Enferm USP. 2011;45(5): 1260-6.

GUO, Y.; SONG, G; SUN, M.; WANG, J; WANG, Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. Frontiers In Cellular And Infection Microbiology, [S.L.], v. 10, p. 1-21, 17 mar. 2020. Frontiers Media SA. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>.

HAABER, J.; PENADÉS, J. R.; INGMER, H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. Trends In Microbiology, [S.L.], v. 25, n. 11, p. 893-905, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.011>.

KAUR, G., KAUR, M., KAUR, N., KAUR, R. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Care Hospital in Punjab, India. J Lab Physicians. 2021 Jan-Mar;13(1):36-40. doi: 10.4103/jlp.jlp_111_20. PMID: 33869085; PMCID: PMC8044246.

LEE, C.R; LEE, J.H; PARK, M; PARK, K. S; BAE, I. K.; KIM, Y.B.; et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Frontiers In Cellular And Infection Microbiology, [S.L.], v. 7, p. 33-55, 13 mar. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P. A., et al. The PRISMA statement for reporting systematic. 2009.

LI, H., ZHANG, J., LIU, Y., ZHENG, R., CHEN, Q., LI, N., et al. Characteristics and Risk Factors of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli Infection Among Adult Hospitalized Patients in China. Am J Infect Control. 2021 Jul;49(7):890-4. doi: 10.1016/j.ajic.2021.01.026. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33676169.

MAGALHÃES, V. C. R., SOARES, V. M. Analysis of resistance mechanisms related to enterobacteria with decreased susceptibility to carbapenems isolated from a referral hospital in infectious diseases. Brazilian Journal of Clinical Analyses. 2018. ISSN: 2448-3877. doi: 10.21877/2448-3877.201800661

MAGIORAKOS, A.P., SRINIVASAN, A., CAREY, R.B., CARMELI, Y., FALAGAS, M.E., GISKE, C.G., 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: the official publication of the European Society

of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MARTINEZ, J. L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Drug Discovery Today: Technologies, [S.L.], v. 11, p. 33-39, mar. 2014. Elsevier BV. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>

MONIREH, K., SHIRIN, M., YASSER, B., MASOUMEH, R., MAHDI, K. M., PARDIS, M., et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* among patients in postcardiac surgery intensive care units of Rajaei Hospital, Tehran. Med J Islam Repub Irã. 2020; 34:4.

NEUBEISIER, A; BONSIGNORE, M; TAFELSKI, S; ALEFELDER, C; SCHWEGMANN, K; RÜDEN, H. et al. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. Journal Of Infection And Public Health, [S.L.], v. 13, n.2, p. 204-210, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.025>.

OGAWARA, H. Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in AntibioticProducing and Pathogenic Bacteria. Molecules, [S.L.], v. 24, n. 19, p.3430, 21 set. 2019. MDPI AG. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24193430>.

OLIVEIRA, C.M.; CRUZ, M.M. Sistemas de Vigilância em Saúde no Brasil: Avanços e Desafios. Saúde Debate, n. 104, v. 39, p. 255-267, 2015.

OLIVEIRA, J.W.A; DE PAULA, C.C. Bactérias Gram-Negativas multirresistentes: revisão sobre os desafios e demais discussões. Caderno de Publicações Univag, 2021, n.11.

OLIVEIRA, H.M.; SILVA, C.P.R; LACERDA, R.A. Policies for control and prevention of infections related to healthcare assistance in Brazil: a conceptual analysis. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2016;50(3):505-511. FapUNIFESP. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420160000400018>.

PADOVEZE, M.C; FORTALEZA, C.M.C.B. Healthcare- associated infections: challenges to public health in brazil. Revista de Saúde Pública, [S.L.], v. 48, n. 6, p.995-1001, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048004825>.

- PEREIRA, E. L. et al. Resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility patterns of Gram-negative and Gram-positive bacteria isolated from hospitalized patients. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 51, n. 2, p. 651-659, 2020.
- RIBEIRO, L. F. et al. Microbial community profiling in intensive care units expose limitations in current sanitary standards. *Frontiers in Public Health*. v. 7, a240, p. 1-12. 28 ago. 2019.
- SETO, W. H; CONLY, J. M; PESSOA-SILVA, C. L; MALIK, M; EREMIN, S. Medidas de prevenção e controle de infecções respiratórias agudas em ambientes de saúde: uma atualização.
- SOARES, M. A. et al. Microrganismos multirresistentes nas mãos de profissionais de saúde em unidades de terapia intensiva. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. v. 9, n. 3, p. 1-12. jul.-set. 2019.
- SPELLBERG, B., BARTLETT, J. G., & GILBERT, D. N. (2013). The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 299-302. doi: 10.1056/nejmp1215093
- VASQUEZ, V.; AMPUERO, D.; PADILLA, B. Urinary tract infections in inpatients: that challenge. *Rev Esp Quimioter*. v.30, Suppl 1, p.39-41, 2017.
- WANG, Y., LY, Y., CAI, J., YUAN, J., CHEN, X., LIU, J., & CHEN, J. Resistance patterns and outcomes of Gram-negative infections in hospitalized patients: A retrospective study in a teaching hospital in southwest China. *Medicine*, 99(13), e19589. 2020.
- WEBER, D. J. Rutala WA. Understanding and preventing transmission of healthcare-associated pathogens due to the contaminated hospital environment. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 34(5), 449-452, 2013.
- WENCEWICZ, T. A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol*. v.431, n. 18, p.3370-3399, 2019.