

# CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

THIELY RODRIGUES OTT

ORG.



Pantanal Editora

2021

**THIELY RODRIGUES OTT**

Organizador(es)

**CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**



Pantanal Editora

2021

Copyright© Pantanal Editora  
Copyright do Texto© 2021 Os Autores  
Copyright da Edição© 2021 Pantanal Editora  
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo  
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera  
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris Argentel-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

#### Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

#### Ficha Catalográfica

| <b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b><br><b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b> |   |
|---|---|
| C569  | Ciências biológicas [livro eletrônico] / Organizadora Thiely Rodrigues Ott. – Nova Xavantina, MT: Pantanal Editora, 2021. 99p.  |
|   | Formato: PDF<br>Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader<br>Modo de acesso: World Wide Web<br>Inclui bibliografia<br>ISBN 978-65-88319-46-8<br>DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786588319468">https://doi.org/10.46420/9786588319468</a> |
|   | 1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Ott, Thiely Rodrigues.<br><span style="float: right;">CDD 570</span>   |
| <b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>   |   |

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



#### **Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Nesta obra, visamos por demonstrar alguns temas que são importantes dentro da área da saúde, em alguns capítulos discutimos pesquisas que tratam de fungos, bactérias, vírus e doenças raras com o intuito de colaborar com a disseminação de informação na área das ciências médicas, utilizando artigos atuais e de grande relevância acadêmica.

Os temas retratam questões sobre a resistência bacteriana, um perigo que assombra a comunidade acadêmica e hospitalar de um modo geral, ainda tratamos sobre a presença de fungos patogênicos aos seres humanos, que podem servir de “calo de tróia” para outros microrganismos e contemplamos através de uma revisão da literatura a importância da biossegurança em biotérios.

No Brasil, temos problemas de saúde pública relacionado as mais diversas patologias, enfrentamos doenças infecto contagiosas, doenças crônicas e também não podemos esquecer das doenças raras de causa genética, por este motivo neste exemplar você irá encontrar um rico capítulo sobre doenças metabólicas oriundas de problemas genéticos.

Em síntese, esperamos que este ebook possa promover a disseminação de conhecimentos, estimular aos discentes e pesquisadores a lerem a obra e que ele possa contribuir com a sociedade num geral.

Cordialmente,

A organizadora.

## SUMÁRIO

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <b>APRESENTAÇÃO</b> .....   | 4                                    |
| <b>CAPÍTULO I</b> .....   | 7                                    |
| BIOSSEGURANÇA EM BIOTÉRIOS.....   | 7                                    |
| INTRODUÇÃO .....  | 7                                    |
| METODOLOGIA.....  | 8                                    |
| RESULTADOS.....   | 9                                    |
| DISCUSSÃO .....   | 13                                   |
| CONCLUSÃO E CONTRIBUIÇÕES.....  | 17                                   |
| REFERÊNCIAS .....   | 18                                   |
| <b>CAPÍTULO II</b> .....  | 20                                   |
| DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DE ACANTHAMOEBA CASTELLANII .....                      | 20                                   |
| INTRODUÇÃO .....  | 20                                   |
| METODOLOGIA.....  | 21                                   |
| RESULTADOS.....   | 22                                   |
| DISCUSSÃO .....   | 34                                   |
| CONCLUSÃO.....  | 36                                   |
| REFERÊNCIAS .....   | 36                                   |
| <b>CAPÍTULO III</b> .....   | 39                                   |
| EIM - ACIDEMIAS ORGÂNICAS: ACIDEMIA METILMALÔNICA (AMM) .....                             | 39                                   |
| INTRODUÇÃO .....  | 39                                   |
| METODOLOGIA.....  | 40                                   |
| RESULTADOS.....   | 40                                   |
| DISCUSSÃO .....   | 50                                   |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 54                                   |
| REFERÊNCIAS .....   | 54                                   |
| <b>CAPÍTULO IV</b> .....  | 57                                   |
| INFECÇÕES HOSPITALARES CORRELACIONADAS AS PRINCIPAIS BACTÉRIAS<br>MULTIRRESISTENTES ..... | <b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b> |
| INTRODUÇÃO .....  | 57                                   |
| REVISÃO DA LITERATURA.....  | 58                                   |
| METODOLOGIA DE TRABALHO .....   | 78                                   |

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| RESULTADOS E DISCUSSÃO.....   | 78        |
| CONCLUSÃO.....                | 88        |
| REFERÊNCIAS .....             | 89        |
| <b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b> | <b>97</b> |
| <b>SOBRE OS AUTORES.....</b>  | <b>98</b> |

# CAPÍTULO IV

---

## INFECÇÕES HOSPITALARES CORRELACIONADAS AS PRINCIPAIS BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Vagner Braz dos Santos  
Danielle Alves Ferraz dos Santos Albernaz

### INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares certamente representam um problema grave de saúde pública no Brasil, bem como no resto do mundo. Observa-se que tais infecções são uma das grandes causas da mortalidade e morbidade relativa aos pacientes que passaram por cirurgias na qualidade de tratamento (Anvisa, 2010).

A infecção hospitalar engloba qualquer que seja o processo infeccioso posterior a admissão do paciente no hospital e que se manifeste ao longo de sua estadia e, em certos casos, alguns processos infecciosos que se manifestem após a alta do paciente (Anvisa, 2010).

Em geral, as infecções hospitalares resultam de microrganismos de baixa virulência, presentes tanto nos ambientes hospitalares quanto na microbiota bacteriana normal do hospedeiro (Anvisa, 2007).

Pesquisas indicam que determinadas bactérias em pacientes que se encontrem vulneráveis podem causar infecções graves, bem como elevar muito o coeficiente de mortalidade e a média de permanência dos pacientes no hospital (Anvisa, 2013).

Verificou-se ao redor do mundo que uma grande parte dos casos de óbito, a morte do paciente ocorre justamente como consequência de infecções por bactérias multirresistentes, sobretudo em nações subdesenvolvidas. E a razão disso é que em muitos desses países não existem técnicas apropriadas para a identificação precoce desses organismos, bem como não possuem muitos antibióticos alternativos para tratar de bactérias multirresistentes (Anvisa, 2013).

O surgimento desses microrganismos multirresistentes no geral, decorre da utilização indiscriminada de quantidades muito grandes de antibióticos sem que estes sejam de fato necessários, muitas vezes também empregados incorretamente, o que seleciona e promove as bactérias mais resistentes. As bactérias multirresistente, além de mais resistentes a diversos antibióticos, também podem desenvolver colônias em instrumentos médicos, estas colônias formam biofilmes bacteriano nos instrumentos médicos e aparelhos hospitalares. Por esta razão, se faz necessário programas de promoção à saúde visando o uso



racional dos antibióticos e a presença do farmacêutico é sem dúvida muito relevante, pois este profissional possui a chave que pode minimizar drasticamente esse tipo de problema (Anvisa, 2013).

Controlar as infecções hospitalares junto com médicos, construindo uma equipe multidisciplinar em ação a uso indiscriminado dos antibióticos e orientar os pacientes ao uso correto de antimicrobianos. Debater com as equipes multidisciplinar das interações medicamentosas pelo uso em altas doses de alguns antimicrobianos.

O principal objetivo deste trabalho é revisar critérios de utilização adequada de antimicrobianos para os pacientes hospitalizados e da comunidade, bem como estimular a criação de protocolos de rastreabilidade para bactérias multirresistentes e avaliar a prescrição dos medicamentos durante todo o período de internação dos pacientes (Anvisa, 2013).

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### ***Infecção relacionada a assistências à saúde (IRAS)***

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um grave problema de saúde pública em todo o mundo, pois são os eventos adversos associados à assistência à saúde mais frequentes e apresentam uma alta morbidade e mortalidade repercutindo diretamente na segurança do paciente e por sua vez na qualidade dos serviços de saúde (Anvisa, 2016).

A definição dos critérios diagnósticos de infecção para a vigilância epidemiológica das IRAS em serviços de saúde permite a harmonização necessária para identificar o caso, coletar e interpretar as informações de modo sistematizado pelos profissionais e gestores do sistema de saúde. São esses critérios que possibilitam a identificação do perfil endêmico da instituição e a ocorrência de eventos, assim como as situações infecciosas de interesse para o monitoramento dos riscos, a partir de informações de qualidade, fidedignas e representativas da realidade nacional (Anvisa, 2017).

As IRAS consistem em eventos adversos que ainda persistem nos serviços de saúde. Essas infecções levam a consideráveis elevações dos custos no cuidado do paciente, além de aumentar o tempo de internação, a morbidade e a mortalidade nos serviços de saúde do país (Anvisa, 2017).

Segundo a literatura, existem várias Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, assim como a pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da corrente sanguínea, infecções de sítio cirúrgico, Infecção do trato respiratório, entre outras (Anvisa, 2013; 2016; 2017).

### ***Uso inadequado de antimicrobianos***

O uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos na comunidade e no ambiente hospitalar é reconhecidamente um importante fator de risco para o aparecimento e a disseminação da resistência microbiana. A resistência microbiana é um grave problema mundial, estando associada ao aumento do

tempo de internação, dos custos do tratamento e das taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes. A dificuldade de se escolher uma terapia apropriada pode levar a uma terapêutica empírica de largo espectro (uso de carbapenemas, glicopeptídeos, entre outros), e a cobertura bacteriana, excessivamente ampla, também pode estimular o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos (Anvisa, 2013; Ribeiro et al., 2015).

Segundo Wannmacher (2004) mais de 50% das prescrições médicas se mostram inapropriadas, dois terços dos antibióticos são usados sem prescrição médica em muitos países, 50% dos consumidores compram medicamento para um dia e 90% compram para um período igual ou inferior a 3 dias e mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos. A Diretoria Colegiada da Anvisa, através da RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010 em seu Art. 2º determinou que a dispensação de medicamentos à base de antimicrobianos de venda sob prescrição, somente poderá ser efetuada mediante receita de controle especial, esta conduta visa minimizar o livre acesso a essas drogas para que de forma indireta possa reduzir a resistência microbiana (Anvisa, 2010).

Para o Uso Racional de Medicamentos através da terapêutica, a prescrição ou receita médica constitui um instrumento essencial, pois deve conter as informações necessárias sobre o medicamento: doses, frequência e duração do tratamento adequado para o problema do paciente. Trata-se, portanto, de um importante fator que possibilita avaliar a qualidade e quantidade do consumo de medicamentos, embora o ato da prescrição sofra influências de fatores diversos que vão desde o conhecimento do prescrito e das expectativas do paciente a indústria farmacêutica (Oliveira et al., 2011).

Aproximadamente 50% das prescrições médicas de antimicrobianos são feitas de forma inadequada e o uso excessivo destes fármacos estão associados à emergência e seleção de cepas de bactérias resistentes e um alto custo hospitalar concomitantemente com altos percentuais da morbi-mortalidade (Anvisa, 2010).

No âmbito hospitalar, médicos com menor experiência clínica tomam com mais frequência as decisões terapêuticas e se sentem pressionados por casos agudos de alta complexidade. E para evitar o desastre nas 24 horas seguintes, fazem uso de antibióticos de amplo espectro ou uso de vários antibióticos de pequeno espectro em associação. Identifica-se também uma grande repetição automática das prescrições, fazendo com que a duração de um curso de antibióticos se prolongue além do racional. Fatores como a gravidade das infecções favorece a utilização de terapia empírica que pode levar à seleção de cepas resistentes, tanto de microrganismos bacterianos quanto de microrganismos fúngicos (Rodrigues; Bertoldi, 2010; Oliveira et al., 2011).

De acordo com Ribeiro et al (2015) no âmbito da terapia antimicrobiana, a identificação do foco infeccioso, a correta coleta do material biológico e o isolamento e o perfil de sensibilidade do microrganismo fornecem informações valiosas para a instituição do regime terapêutico. E segundo ele,

torna-se cada vez mais importante a presença de uma equipe interdisciplinar trabalhando na promoção do uso racional de antimicrobianos.

### **Principais bactérias multirresistentes**

Os microrganismos multirresistentes de importância epidemiológica mais comumente considerado em cultura em vigilância são: *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina/meticilina (MRSA), enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE) *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), *Pseudomonasaeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* MDR (“*Multidrug-resistant*”) Outros agentes podem ser monitorados em outros ambientes e situações epidemiológicas que justifiquem culturas de vigilância, como pneumococos resistentes à penicilina (Oplustil et al., 2012).

As bactérias multirresistentes (BMR) normalmente são encontradas em ambiente hospitalar devido à pressão seletiva dos antimicrobianos utilizados em larga escala, mas também podem ocorrer em serviços de saúde extra-hospitalares. A existência destes patógenos são capazes de fazer parte da flora entérica e cutânea, associada a procedimentos utilizados para assistência e promoção da saúde, como cateteres, aumentando risco da ocorrência de infecções por BMR. Além disso, fatores como longa permanência em serviços de saúde, complexidade da assistência e maior longevidade da população também contribuem para a ocorrência de infecção e colonização por BMR. Dessa forma, a ocorrência de BMR em IRAS representa um problema de saúde pública, com peculiaridades no seu diagnóstico, controle da transmissão e tratamento adequado (SAÚDE, 2016).

A resistência microbiana é um fenômeno mundial, que ocorre de forma natural, aonde os microrganismos vêm desenvolvendo resistência a maior parte dos antimicrobianos indicados para o seu tratamento. As bactérias são consideradas Multirresistentes (MR) observando critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Atualmente, as BMR estão classificadas em três categorias: MDR (“*Multidrug-resistant*”), XDR (“*Extensivlydrug-resistant*”) e PDR (“*Pandrug-resistant*”) (Hospital Universatario Regional De Maringa-Ccih Microorganismo Multirresistente 2013-2014). Tabela 1 Resistencia dos Antimicrobianos, encontra-se uma lista com as bactérias gram-negativas e na Tabela 2, uma lista com as bactérias gram-positivas.

**Tabela 1.** Resistencia Dos Antimicrobianos Gram-Negativos. Fonte: Guia de Antimicrobianos – Unimed Londrina 2016.

| <b>GRAM NEGATIVO<br/>ENTEROBACTERIAS<br/>MULTIRRESISTENTES</b>                              | <b>ANTIMICROBIANOS RESISTENTES</b>   |
|---|--|
| <i>Klebsiella spp, Escherrichia coli, Proteus mirabillis, Citrobacter spp, Enterobcater</i> | -Carbapenes (Imipenem ,Meropenen e Ertapenem), Ou Cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração ou Monobactâmicos<br>-Carbapenem ou Cefalosporina de 4ª geração |

|  |   |
|--|---|
| <i>spp, Serratia spp, Providencia spp, Morganella spp</i>                  |   |
| <i>Pseudomonas spp e Acinetobacter spp com multidrogarresistência (MR)</i> | -Carbapenens (Imipenem ,Meropenem e Ertapenem   |
| <i>Pseudomonas spp e Acinetobacter com Extensiva Resistencia</i>           | -Carbapenens (Imipenem, Meropenem e Ertapenem,Ceftazidima ,Cefepime Piperaciclina /tazobactam,Ciprofloxacina e Levofloxacina  |
| <i>Pseudomonas spp e Acinetobacter PAN-resistência</i>                     | -Carbapenens (Imipenem, Meropenem e Ertapenem,Ceftazidima ,Cefepime Piperaciclina /tazobactam,Ciprofloxacina e Levofloxacina,Aminoglicosídeos,Polimixinas,Ampicilina Sulbactam(só Acinetobacter) Tigeciclina (só Acinetobacter e Enterobactérias) |
| Não fermentadores: <i>Burkholderia spp e Stenotrophomonas spp</i>          | Todos são considerados naturalmente Multirresistentes.Independente de antibiograma  |
| <i>Salmonella / Shigella</i>   | Quinolona   |

**Tabela 2.** Resistencia dos Antimicrobianos Gram-Positivos. Fonte: Guia de Antimicrobianos – Unimed Londrina 20.

| GRAM POSITIVO                           | ANTIMICROBIANOS RESISTENTES                           |
|---|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | -Oxacilina (MRSA), glicopeptídeos: Vancomicina (VRSA) |
| <i>Estafilococos coagulase negativa</i> | Oxacilina /glicopeptídeos                             |
| <i>Enterococcus spp</i>                 | Glicopeptídeos (VRE)                                  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>         | Penicilina /cefotaxima /levofloxacina/meropenem       |
| <i>Streptococcus não pneumoniae</i>     | Penicilina /glicopeptídeos /macrolídeo                |

A Organização Mundial de Saúde (OMS) veio a público para chamar a atenção do mundo a respeito da ameaça causada pelas bactérias multiresistentes à ação dos antibióticos. A entidade divulgou uma lista com doze famílias de microrganismos considerados de alto risco e contra os quais as opções terapêuticas estão se esgotando.

Os critérios para a seleção dos patógenos na lista foram: letalidade as infecções que causam; se o seu tratamento requer longa estada hospitalar; com que frequência eles são resistentes aos antibióticos existentes quando em casos de infecções comunitárias; como eles se espalham facilmente entre os animais, aos seres humanos, e de pessoa para pessoa; se eles podem ser prevenidos através de uma boa higiene (IBSP, 2017).

Em geral as bactérias classificam-se como resistentes as que crescem “in vitro”, nas concentrações médias que os antimicrobianos atingem no sangue, quando administrados por via oral. A resistência

bacteriana pode ser de forma natural ou adquirida. A natural corresponde a uma característica de espécie bacteriana, quando estes microrganismos são naturalmente resistentes a certo tipo de antibiótico. Este processo é decorrente da ausência de estruturas de atuação de antimicrobianos ou a impermeabilidade, por parte de estruturas periféricas das bactérias. A resistência adquirida ocorre por mecanismos genéticos diversos, tais como: produção de enzimas inativadoras, interferência com a entrada e acúmulo de droga na bactéria, alteração do receptor para ação da droga, via metabólica alternativa. É originada através de uma alteração a nível genético da célula, de natureza cromossômica pelos processos de mutação, transdução e transformação ou extracromossômica (plasmidial) (FIO, Fernando de Sá Del. Resistência bacteriana. Disponível em: Acesso em: 02 nov. 2011.)

### ***Bactérias gram-negativas***

Esta família engloba vários gêneros e espécies de bastonetes Gram-negativos. Embora possam ser encontrados amplamente na natureza, a maioria é habitante do intestino de animais e dos homens. Seu diagnóstico é pautado na coprocultura, identificação bioquímica e sorológica de modo geral. Sua prevenção está na manipulação e preparo correto de alimentos, bem como a ingestão de água fervida e filtrada (Molinaro et al., 2009).

A família Enterobacteriaceae está envolvida em quase todas as infecções adquiridas em Unidade de Tratamento intensivo (UTI), particularmente infecções respiratórias e infecções urinárias. São relatadas em muitos hospitais taxas de resistência elevada à quinolonas, beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, em geral, por produção de enzimas beta-lactamases. Os principais agentes deste grupo são: *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* *Proteus spp* (Anvisa,, 2007).

Têm particular importância os agentes que produzem beta-lactamases de espectro ampliado ESBL, principalmente *Klebsiella spp.*, e *E. coli* - 40% a 50% e 10%, respectivamente em cepas isoladas de hospitais brasileiros (Anvisa, 2007).

Carbapenema ou Carbapenem são classe de Antibiótico beta-lactâmicos com um espectro bactericida muito amplo e uma estrutura a qual propicia uma alta resistência a beta-lactamases (enzima produzida por bactérias que podem inibir a ação das penicilinas). São fármacos cruciais no tratamento de infecções potencialmente fatais que são geralmente associadas à medicina mais atual, tais como, transplantes de órgãos, hospitalizações em unidade de terapia intensiva (UTI) e procedimentos cirúrgicos complexos. Esta classe de antimicrobiano possui um espectro de ação ampliado, demonstrando atividade contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, incluindo espécies bacterianas anaeróbias. Devido a sua estabilidade frente às  $\beta$ -lactamases, enzimas frequentemente detectadas em enterobactérias, os

carbapenêmicos apresentam alta eficácia no controle de infecções causadas por enterobactérias quando comparados a outros  $\beta$ -lactâmicos (Nicolau, 2008; Nordmann et al., 2012).

### *Escherichia coli*

*E. coli* faz parte da microbiota do intestino em humanos e animais. No entanto, é a causa mais frequente de infecções comunitárias e hospitalares e envolve diversas infecções como: infecções do trato urinário, infecção da corrente sanguínea, infecções intra-abdominais, como peritonite e com infecções cutâneas e de tecidos moles, meningite em neonatos, septicemia e outras. Sua presença em água pode indicar contaminação fecal (Molinaro et al., 2009).

*Escherichia coli* pode apresentar resistência a várias drogas antimicrobianas tais como: Cefalosporinas de terceira geração, Penicilinas (ampicilina ou amoxicilina) e fluoroquinolonas. Essa resistência pode ser devida a vários mecanismos de resistência aos antimicrobianos, principalmente a produção de enzimas como a beta-lactamases que estão envolvidas em um dos mais comuns mecanismos de hidrolises aos antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos em bactérias Gram-negativo clinicamente importante (Anvisa, 2007; Oplustil et al., 2012).

A resistência às cefalosporinas de terceira geração é conferida, principalmente, por uma enzima conhecida como beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs). Estas enzimas são capazes de destruir muitos antimicrobianos beta-lactâmicos. ESBLs são transmissíveis entre bactérias das mesmas espécies e até, entre espécies bacterianas distintas. *E. Coli* que possuem esta enzima são geralmente mais resistentes a vários medicamentos antibacterianos (Anvisa, 2007; WHO, 2014).

Segundo com a *World Health Organization* (2014), os carbapenemos geralmente permanecem a única opção de tratamento disponível para Infecções. Uma ameaça recentemente emergente é a resistência ao carbapenem produzidas por algumas cepas de *E. coli* mediada por metallo-betalactamases, o que pode conferir resistência a praticamente todos os medicamentos antibacterianos beta-lactâmicos disponíveis.

### *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* é uma espécie de bactéria gram-negativa, encapsulada, anaeróbia facultativa em forma de bastonete. É o mais importante membro do gênero *Klebsiella* e importante membro da Família das enterobactérias. Pode causar pneumonia embora seja mais comum à sua implicação em infecções hospitalares em particular em doente imunologicamente deprimidos como portadores do vírus HIV (Portal Educação, 2012).

Assim como *E. coli*, as bactérias do gênero *Klebsiella* são frequentes colonizadores do intestino em humanos e em outros vertebrados. As infecções por *K. pneumoniae* são particularmente comuns em hospitais entre indivíduos vulneráveis, como lactentes, pacientes com sistemas imunológicos debilitado,

diabetes ou transtornos do uso de álcool e processos invasivos. As infecções mais comuns são: infecções no trato urinário, corrente sanguínea e pneumonia (WHO, 2014).

*K. pneumoniae* pode produzir uma enzima chamada de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, sendo popularmente conhecida como KPC. Essa enzima pode conferir resistência a vários tipos de antimicrobianos e foi descrita pela primeira vez na Carolina do Norte (EUA), em 1996, sendo posteriormente identificada em vários outros bacilos Gram-negativos, tais como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *Salmonella entérica* e *Serratia marcescens* (Oplustil et al., 2012).

O primeiro caso de *K. pneumoniae* produtora de KPC, no Brasil, foi publicado em 2009, descrevendo quatro cepas recuperadas em 2006 de pacientes hospitalizados em UTI de um hospital em Recife. Embora os primeiros relatos brasileiros de cepas produtoras de KPC datem desta época, há evidências de que *K. pneumoniae* produtoras de KPC foram inicialmente isoladas no Brasil em 2005, em São Paulo, como sugere um relatório de vigilância de bactérias Gram negativas resistentes aos carbapenêmicos realizada na região sudeste do Brasil (Pavez et al., 2009).

*K. pneumoniae* pode apresentar múltipla resistência aos diversos tipos de antimicrobianos, tais como os beta-lactâmicos (penicilinas - ampicilina e amoxicilina, Cefalosporinas e Carbapenêmicos) e fluoroquinolonas (ciprofloxacina). Essa resistência pode ser principalmente através de Transferência de elementos genéticos móveis como transporte de plasmídeos e produção de beta-lactamases localizada na região cromossômica (Anvisa, 2007; WHO, 2014).

### **Salmonella**

Os microrganismos do gênero *Salmonella* pertencem à família *Enterobacteriaceae*, são móveis, não esporulados e aeróbios facultativos. Estes microrganismos possuem a capacidade de infectar diversas espécies, inclusive o homem, sendo considerada uma das causas mais importantes de toxinfecções alimentares em todo o mundo. Este gênero apresenta mais de 2.500 sorotipos e pertence a duas espécies, *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*, que podem ser diferenciadas com base em séries bioquímicas e sorológicas. As salmonelas são isoladas mundialmente, podendo infectar uma grande variedade de hospedeiros, incluindo animais selvagens, domésticos e humanos. A contaminação pela *Salmonella* sp., normalmente, acontece por via oral. Existem também suspeitas de infecção via conjuntivas e pelo trato respiratório superior e membranas mucosas. A doença entérica pode acontecer com a propagação pelo intestino delgado distal e o início do cólon. Um dos fatores que contribuem para a colonização pela *Salmonella* é o desequilíbrio do peristaltismo e da microbiota intestinal (Molinaro et al., 2009; Santos et al., 2015).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos varia entre diferentes sorotipos de *Salmonella*. Durante o final da década de 90 e o início dos anos 2000 vários clones de *Salmonella* multirresistentes surgiram e se expandiram em todo o mundo.

*Salmonella* entérica com o sorotipo *Typhimurium*, possui resistência a cinco antimicrobianos como a ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina, podem espalhar para os outros sorotipos e adquirir resistência. *Salmonella* entérica multirresistente, sorotipo *Typhimurium*, foi associado a um maior risco de infecção invasiva, maior frequência e duração da hospitalização, doença mais longa e aumento do risco de morte em comparação com infecções causadas por cepas susceptíveis. A Redução da susceptibilidade às drogas oral como ciprofloxacina (fluoroquinolonas) e números crescentes de falhas de tratamento, são motivo de preocupação (WHO, 2014).

*S. Typhimurium* é o sorotipo mais comum em amostras de aves e suínos, é também o que apresenta maior frequência de resistência, nomeadamente à tetraciclina (83%) e ampicilina (76%), assim como, o maior número de isolados multirresistentes. A multirresistência é um problema emergente. A aquisição de resistência a agentes antimicrobianos de várias classes garante à estirpe bacteriana uma elevada capacidade de sobrevivência frente a diferentes terapêuticas, possibilitando a disseminação destas estirpes entre animais, e animais e humanos (Figueiredo et al., 2013).

### ***Shigella***

As bactérias desse gênero causam a disenteria bacilar ou *shigelose* a partir da ingestão de água ou alimentos contaminados. Tem quatro espécies importantes para o homem: *Shigella dysenteriae*, *S. boydii*, *S. flexneri* e *S. sonnei*. Todas são gram-negativas, imóveis, não capsuladas, aeróbias, não fermentam lactose e possuem metabolismo facultativo. Devido à invasão e destruição da mucosa, o paciente pode apresentar disenteria de início súbito, espasmos abdominais seguidos de diarreia e febre, com sangue e muco nas fezes (Molinaro et al., 2009; Portal Educação, 2012).

Anteriormente, as cepas de *Shigella* eram suscetíveis ao cotrimoxazol. No entanto, com o surgimento de cepas resistentes para os antimicrobianos, levou uma mudança nas recomendações de tratamento das doenças causadas por esse microrganismo, principalmente para ciprofloxacina e azitromicina. Unidades genéticas móveis, tais como, plasmídeos, cassetes de genes em integrons e Transposons, são importantes na propagação da resistência aos antimicrobianos como fluoroquinolonas que são determinantes entre isolados de *Shigella*, bem como em outras enterobactérias, como *Klebsiella* e *E. coli* (WHO, 2014).



### *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* é um bacilo gram-negativo não fermentador de glicose, estritamente aeróbio, não forma esporos e é móvel devido à presença de um único flagelo. É uma bactéria ubíqua que sobrevive sob condições nutricionais mínimas e toleram grandes variações de temperatura, sendo encontrada com frequência em ambientes naturais (solo, plantas, frutas e vegetais) e hospitalares (água, desinfetantes, equipamentos e utensílios).

Esta bactéria faz parte da microbiota do trato gastrointestinal e da pele humana. Embora raramente possa causar patologias em indivíduos saudáveis, pode comporta-se como patógeno oportunista em indivíduos imunocomprometidos, sendo um problema em ambientes hospitalares. *P. aeruginosa* é uma bactéria altamente oportunista, invasiva e toxigênica, apresentando fatores de virulência capazes de dominar o sistema imune.

Outra característica marcante desta espécie é sua capacidade de persistir por longos períodos em ambientes adversos e desenvolver resistência aos antimicrobianos. *P. aeruginosa* está sob contínua pressão seletiva em ambientes hospitalares e é considerada pela comunidade científica internacional um patógeno multirresistente. O desenvolvimento de diferentes mecanismos de resistência tem um impacto clínico considerável já que compromete a eficácia de quase todas as drogas utilizadas como tratamento contra *P. aeruginosa*, acarretando um alto custo da terapêutica dos pacientes infectados, além do aumento da duração da hospitalização e da mortalidade (Almeida et al., 2012; Sargi et al., 2013; Santos et al., 2015).

*P. aeruginosa* podem expressar múltiplos mecanismos de resistência simultaneamente. Dentre os mecanismos de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, o mais importante é a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases, no entanto, a resistência também pode ser ocasionada pela hiperexpressão de sistemas de efluxo, pela alteração da permeabilidade da membrana e pela síntese de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com baixa afinidade por  $\beta$ -lactâmicos. Atualmente, vários grupos e classes de  $\beta$ -lactamases vêm sendo descritos e um número significativo das diversas classes é encontrado em *P. aeruginosa* (Santos et al., 2015).

*P. aeruginosa* podem apresentar resistência a vários antimicrobianos, tais como: Beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas. As  $\beta$ -lactamases são capazes de inativar os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos pela quebra do anel  $\beta$ -lactâmico, rompendo sua ligação amida, de forma que os produtos obtidos deixam de possuir atividade antibacteriana. A hidrólise dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos ocorre pela formação de uma ligação éster entre o sítio ativo de serina (ou com íons de zinco, no caso das metalo- $\beta$ -lactamases) da enzima  $\beta$ -lactamase e o anel  $\beta$ -lactâmico do antimicrobiano. Os mecanismos mais comuns de resistência adquirida pelos aminoglicosídeos são a atividade de enzimas modificadoras, sistemas de efluxo ativo e redução da permeabilidade da célula bacteriana. Pode ocorrer, ainda, alteração dos ribossomos por mutação, que reduz sua afinidade para esses antibióticos, e proteção ribossomal pela

metilação sítio-específica da subunidade 16S do rRNA (RNA ribossômico), realizada por enzimas metilases 16S rRNA.

Os principais mecanismos de resistência às fluoroquinolonas em *P. aeruginosa* se baseiam em alterações na DNA-girase e/ou na topoisomerase IV (alvos das fluoroquinolonas), provocadas por mutações cromossômicas nos genes que as codificam, e em mutações nos genes que regulam a expressão dos sistemas de efluxo. A resistência às polimixinas pode ser provocada por mutações que alteram a constituição da membrana externa da bactéria, através de redução de proteínas específicas da membrana externa, redução do conteúdo de íons de magnésio e cálcio e alterações lipídicas (Anvisa, 2007; Almeida et al., 2012; Oplustil et al., 2012; Sargi et al., 2013; Santos et al., 2015).

### ***Acinetobacter spp***

*Acinetobacter spp.* são cocobacilo gram-negativo, aeróbio restrito, não móvel e um importante patógeno nosocomial oportunista que acomete pacientes imunocomprometidos. É capaz de resistir ao dessecação e a amplas faixas de temperatura e pH (Gusatti et al., 2009). A habilidade do *A. baumannii* de sobreviver em superfícies secas e inanimadas aliada à capacidade em adquirir multirresistência aos antimicrobianos contribui para o tempo de sobrevivência no ambiente hospitalar (Ayan et al., 2003). Estes organismos estão particularmente associados à pneumonia, à septicemia, à meningite e à infecção do trato urinário (Gaynes et al., 2005). *Acinetobacter baumannii* é a espécie mais comum do gênero isolada de amostras clínicas e de ambiente hospitalar. No passado foi considerado de baixa virulência, mas agora é reconhecido como um importante patógeno hospitalar, afetando, mais frequentemente, pacientes criticamente doentes em unidades de tratamento intensivo (Carvalho et al., 2009).

### ***Bactérias gram-positivas***

As bactérias Gram-positivas, especialmente os cocos, estão entre os microrganismos mais frequentemente isolados de amostras biológicas humanas em laboratórios de microbiologia (Anvisa, 2007, 2010).

### ***Staphylococcus***

O gênero *Staphylococcus* é composto de 37 espécies, 17 delas podem ser isoladas de amostras biológicas humanas (Anvisa, 2007).

Os estafilococos são geralmente encontrados na pele e mucosas do homem e de outros animais. Muitas espécies são isoladas de partes específicas do corpo humano ou de certos animais, por exemplo: *S. auricularis* encontrado como parte da microbiota humana do conduto auditivo e *S. hyicus* causando

dermatite infecciosa em suínos. Os estafilococos são cocos Gram-positivos, podem se apresentar isolados ou aos pares, em cadeias curtas ou agrupados. O aspecto macroscópico da colônia em meio sólido, presença de pigmento e hemólise em ágar sangue de carneiro são características auxiliares na identificação destes microrganismos. São imóveis, anaeróbios facultativos, não formadores de esporos e produtores de catalase (Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. In: Diagnóstico microbiológico. 5ª ed. Medsi Editora; 2001).

Os Estafilococos são cocos Gram-positivos não esporulados que mais resistem no meio ambiente. Podem sobreviver por meses em amostras clínicas secas, são relativamente resistentes ao calor e podem tolerar uma concentração aumentada de sal. São esféricos, imóveis, a sua morfologia predominante é em cachos irregulares, algumas espécies fazem parte da flora normal da pele e das mucosas dos homens. *S. aureus* pode causar uma variedade de infecções, principalmente na pele, tecido mole, osso e infecções sanguíneas. É a causa mais comum de Infecções pós-operatórias. Algumas cepas de *S. aureus* produzem tóxicos fatores que podem causar uma variedade de sintomas específicos; incluindo síndrome de choque tóxico e intoxicação alimentar (Molinaro et al., 2009; WHO, 2014; Tavares, 2000).

Indivíduos sadios são colonizados intermitentemente por *Staphylococcus aureus* desde a amamentação, e podem albergar o micro-organismo na nasofaringe, ocasionalmente na pele e raramente na vagina. A partir desses sítios, o *S. aureus* pode contaminar a pele e membranas mucosas do paciente, objetos inanimados ou outros pacientes por contato direto ou por aerossol, ocasionando infecções letais por conta dos fatores de virulência ou através de resistência aos antimicrobianos atualmente utilizados (BRASIL, 2013).

Quando a penicilina foi introduzida pela primeira vez teve um bom efeito no tratamento de infecções causadas por *S. aureus*, porém já existiam alguns relatos de cepas resistentes a penicilina durante a década de 40. Essa resistência foi mediada pela produção de uma enzima chamada betalactamase, inicialmente conhecidas como penicilinases, que inativa drogas como penicilina, ampicilina e amoxicilina. Na década de 1950, a produção de betalactamases pelos *S. aureus* passou a predominar nas cepas isoladas de pacientes hospitalizados. Em 1960, a meticilina foi lançada no mercado como alternativa terapêutica para cepas produtoras de betalactamases, uma vez que essa droga não sofre ação dessa enzima. Porém, já em 1961, relatos de cepas também resistentes à meticilina passaram a ser descritos como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina/oxacilina (MRSA) (Hum, 2012; WHO, 2014).

Para o último, o tratamento de último recurso foi glicopeptídeos como a vancomicina (Desde a década de 1950) e teicoplanina, que só pode ser dado por injeção e também precisa de monitoramento cuidadoso para evitar efeitos colaterais adversos (WHO, 2014).

Já foram descritos no Brasil casos de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida aos antibióticos mais potentes como a Vancomicina, e relatos da capacidade que os *Staphylococcus*

*coagulase* negativa têm de desenvolver resistência. Recentemente tem sido relatada a emergência de *Staphylococcus aureus* associado a infecções na comunidade com resistência a oxacilina, (ORSA-AC), porém sensível à maioria das classes de antibióticos, exceto a beta-lactâmicos, representados por penicilinas e cefalosporinas, contrapondo ao ORSA hospitalar que é multirresistente (BRASIL, 2013).

*Staphylococcus aureus* está na lista da OMS entre as 12 bactérias com grandes necessidades de produção de novos antibióticos. Em três categorias de acordo com a urgência da necessidade de novos antibióticos, *Staphylococcus aureus* é prioridade alta, apresenta resistência parcial ou total à Vancomicina (IBSP, 2017.1; Istoé, 2017).

Rotineiramente, o teste da catalase é utilizado para diferenciar os estafilococos (catalase positiva) dos estreptococos (catalase negativa). Entretanto, existem relatos na literatura de *Staphylococcus aureus* catalase negativa relacionados a processos infecciosos, embora raros, descritos em vários países, inclusive no Brasil. A catalase constitui um mecanismo de defesa para a bactéria contra células fagocitárias, porém não é um fator essencial para a sobrevivência do *S. aureus*. A identificação da espécie de estafilococos é baseada em uma variedade de características fenotípicas convencionais. As espécies mais importantes do ponto de vista clínico podem ser identificadas com algumas provas específicas, como pigmentação da colônia, estafilo-coagulase, “fator clumping” ou “fator de agregação”, prova da desoxiribonuclease, resistência à novobiocina, fermentação do manitol, entre outras. A habilidade de coagular o plasma continua sendo o critério mais aceito e utilizado para identificar estafilococos patogênicos associados com infecções agudas, em geral, *S. aureus* em humanos e animais e *S. intermedius* e *S. hyicus* em animais. Identificação em nível de espécie no grupo dos estafilococos coagulase negativa não é realizada rotineiramente no laboratório clínico devido às dificuldades metodológicas e alto custo, sendo sua importância relacionada principalmente com dados epidemiológicos e suspeita de resistência aos glicopeptídeos. Situação especial ocorre com o *S. lugdunensis*, que está associado com endocardite grave e alta mortalidade; neste caso, a identificação da espécie é fundamental para a interpretação do teste de disco difusão para sensibilidade à oxacilina, que é diferente daquela preconizada para os outros estafilococos coagulase negativa (Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenber Pc, WinnWC. IN Diagnostico Microbiologico. 5ºed. Medsi Editora; 2001).

### **Streptococcus**

As bactérias do gênero *Streptococcus* são capazes de causar diversas doenças nos seres humanos. Dentre as mais frequentes estão as infecções do trato respiratório, pele e tecidos moles, endocardites, sepses meningites. *Streptococcus pneumoniae*, o pneumococo, é um dos agentes que mais frequentemente causam doenças invasivas graves, como meningite e bacteremia. Os estreptococos, da família *Streptococcaceae* são caracterizados como cocos Gram-positivos, anaeróbios facultativos, não produtores de catalase e de

citocromo-oxidase. Os estreptococos com relevância clínica são homofermentadores e um processo metabólico constituído por uma série de reações químicas sendo o ácido láctico o produto final da fermentação da glicose. Podem produzir hemolisinas, e os tipos de reação hemolítica em meio sólido contendo 5% de sangue de carneiro, descritos a seguir, têm sido utilizados na classificação de estreptococos (Anvisa, 2007).

*Streptococcus pneumoniae* é conhecida, também, como pneumococcus é o principal agente etiológico de infecções respiratórias adquiridas da comunidade (otite média, sinusites e pneumonias). As pneumonias podem ser acompanhadas de bacteremias, principalmente em pessoas idosas ou muito jovens. Outras infecções graves como meningite, endocardite, peritonites, osteomielite, artrite séptica são também associadas a esse agente. Produtores de alfa-hemólise, apresentam cápsula, em esfregaço corado pelo método de gram podem aparecer de forma agrupada aos pares, são habitante normal do trato respiratório (Anvisa, 2007)

Pneumococos não possuem a enzima catalase a autólise pode ser aumentada pela adição de sais biliares ao meio de cultura. Como são lisados facilmente por detergentes fracos, como a bile, desoxicolato de sódio e optoquina, esta característica é útil para distingui-los de outras bactérias. As colônias de *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos dos grupos A, C e G são relativamente grandes quando comparadas com as colônias pontuais de outras cepas  $\beta$ -hemolíticas (grupo *S. milleri*). Eventualmente colônias do *S. pyogenes* podem ser mucóides. Quanto às características das células, os pneumococos são Gram-positivos, com morfologia de diplococos lanceolados, ou seja, com as extremidades em ponta de lança ou em chama de vela. Medem 0,5 a 1,25  $\mu\text{m}$  de diâmetro e dispõem-se aos pares (diplococos), em razão de sua divisão em apenas um plano, ou em cadeias curtas. São imóveis (sem flagelos), não formam esporos e podem possuir cápsula, o seu principal fator de patogenicidade. Podem perder a característica de Gram-positivos quando o cultivo ultrapassa a fase logarítmica, período mais ativo do crescimento bacteriano. A cápsula de polissacarídeo que envolve externamente o pneumococo é seu constituinte mais importante, sob vários aspectos. O polissacarídeo capsular (PS) é um determinante essencial para a antigenicidade do pneumococo, e sua diversidade bioquímica induz respostas imunológicas específicas, nas quais se baseia a classificação dos pneumococos em tipos. A diversidade antigênica do PS de *S. pneumoniae* é responsável pela diferenciação desta única espécie em pelo menos 91 sorotipos. A cápsula é o principal fator de virulência destas bactérias, protegendo-as da fagocitose e do reconhecimento pelo sistema imunológico, assim permitindo a sua sobrevivência, multiplicação e disseminação para vários órgãos. A virulência e o poder de invasão do pneumococo variam entre os sorotipos e entre cepas de um mesmo sorotipo, dependendo da quantidade de PS produzido. Apesar do grande número de sorotipos, cerca de 23 deles são os responsáveis pela maioria das doenças pneumocócicas em todo o mundo (Anvisa, 2007)

O primeiro relato de diminuição de sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina (PRSP), ocorreu em 1967. Já na Década de 90 alguns países apresentam altas taxas de aumento da resistência aos antimicrobianos, tais como: México, França, Espanha, EUA e China. No Brasil, as taxas de resistência intermediária estão em torno de 20% e de alta resistência, inferior a 5%. A resistência à penicilina resulta de alterações das PBPs, responsáveis pelo alongamento dos fragmentos de peptidoglicano, que estruturam a parede celular bacteriana. São definidos dois grupos dos estreptococos resistentes às drogas; PRSP (*Penicilin resistant Streptococcus pneumoniae*) resistente à penicilina e DRSP (*Drug resistant Streptococcus pneumoniae*) que é resistente a múltiplas classes, com resistência total ou intermediária à penicilina associada à pelo menos um agente antimicrobiano de outra classe (Anvisa, 2007; WHO, 2014).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2007) *S. pneumoniae* apresenta resistência frente a diferentes classes de antimicrobianos, como a penicilina, macrolídeos, tetraciclina, sulfas, fluoroquinolonas, vancomicina e Cloranfenicol.

### ***Enterococcus spp***

*Enterococcus* são cocos gram-positivos, anaeróbios facultativos, que crescem como diplococos de cadeia curta. Causam graus variáveis de hemólise no ágar-sangue. Na sua maioria são sensíveis a penicilina, ampicilina, amoxicilina, e quando resistestes a estes, só são sensíveis aos glicopeptídeos: vancomicina e teicoplanina. É peculiar a situação dos carbapenêmicos, meropenem e imipenem, porque os *enterococosfaecium* podem ser resistentes a eles. São naturalmente resistentes a todas as cefalosporinas, a quinolonas e aos aminoglicosídeos, são sensíveis apenas quando associados a outras drogas. Apresentam resistência natural a clindamicina e a sulfametoxazol + trimetoprim. São colonizantes do trato gastrointestinal e quando causam doenças são frequentes em urina e eventualmente hemoculturas, podendo sempre ser valorizado este achado. Dificilmente são contaminantes (Anvisa, 2007).

Podem apresentar diferentes tipos de hemólises (alfa, beta e gama) e são considerados microrganismos extremamente resistentes, podendo crescer em condições de alta salinidade (pH 9,6) e temperaturas de 10 a 45 graus, bem como detergentes e bile. São patógenos de baixa virulência, mas possuem capacidade de transferir sua resistência através de plasmídeos para outros gêneros bacterianos como *S. aureus* (Molinaro et al., 2009).

A emergência desse patógeno nas últimas duas décadas, entre muitos fatores, se deve em parte à sua resistência intrínseca aos antimicrobianos comumente utilizados, como: aminoglicosídeos, aztreonam, cefalosporinas, clindamicina, oxacilina. *E. faecium* é menos sensível aos antimicrobianos beta-lactâmicos do que *E. faecalis* devido à baixa afinidade das PBPs (proteínas de ligação da penicilina) a esses compostos (Anvisa, 2007, Molinaro et al., 2009).

A resistência dos *Enterococcus* à vancomicina (VRE) está associada às alterações na parede celular (modificação dos precursores de parede bacteriana impedindo a ligação da droga em seu sítio de ação), pode ser mediada por plasmídeos ou cromossomos (Tavares, 2000).

O VRE teve seu primeiro isolamento na década de 80 e foi responsável por mais de 20% das infecções enterocócicas nos EUA. No Brasil, foi descrito pela primeira vez em 1996, em Curitiba. Estudos mostram mais de 15% de resistência à vancomicina em alguns hospitais brasileiros (Anvisa, 2007).

De acordo com a Portaria Anvisa 2.616/98, as unidades que mais apresentam casos de VRE, são unidades de transplantes, oncologia e UTIs. No Brasil, temos casos comprovados de VRE em pacientes de UTIs que coletaram swab retal que foi relacionado à longa permanência na internação e uso prévio de Vancomicina.

Os principais fenótipos de resistência encontrados em VRE são mediados pelos genes VanA, VanB, VanC e os menos frequentes, VanD e VanE (Anvisa, 2007).

Segundo Oplustil, Zoccoli e Barberino (2012) a resistência dos *Enterococcus* aos glicopeptídeos (Vancomicina e teicoplanina) ocorre pela substituição do grupo terminal D-ala-D-ala dos precursores do peptídeo glicano por D-alanil- D-lactato (D-ala- D-lac) ou D-alanil- D-serina (D-ala- D-ser), produzindo respectivamente, altos e baixos níveis de resistência. A resistência a baixos níveis de aminoglicosídeos é observada em todas as espécies de *enterococcus* e decorrente do transporte ineficiente do antibiótico através da membrana celular. Os fatores de risco para infecção e colonização por *Enterococcus* são: hospitalização prolongada, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de antiácidos, uso de corticóides, gravidade da doença, procedimentos cirúrgicos prévios e baixos níveis de albumina (Hospital Universitario Regional De Maringa Microrganismos Multirresistentes, 2012).

### **Antimicrobianos**

As penicilinas (exceto oxacilina e penicilinas associadas a inibidores da betalactamase) não dão cobertura contra *Staphylococcus* (nem aureus, nem *epidermidis*) (Harbarth et al., 2003).

Cobrem estreptococos do grupo A (faringite, impetigo, erisipela), pneumococos e a maioria dos organismos que causam infecções odontogênicas. Podem ser usados para tratar meningite causada por meningococos ou pneumococos.

Fascíte necrotizante / síndrome do choque tóxico: usar clindamicina (penicilina menos eficaz devido ao efeito inóculo)

Pneumococos com resistência plena às penicilinas no Brasil (multirresistentes) Projeto SENTRY: 2,3%; Projeto SIREVA: 1%; Tratamento: vancomicina com ou sem cefotaxima ou ceftriaxona

Os enterococos (*Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*) usualmente são sensíveis à combinação penicilina-aminoglicosídeo (por exemplo, ampicilina-gentamicina).

A ampicilina/amoxicilina sozinha pode curar uma infecção urinária enterocócica leve, mas para infecções sérias, adicione o aminoglicosídeo (Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. Rio de Janeiro: Atheneu, 2ª. ed., 2009. 20; Anvisa 2007)

Alguns enterococos são resistentes a vários antimicrobianos (cheque o resultado do antibiograma).

Ampicilina/amoxicilina são usadas para bronquite, sinusite e otite (*Haemophilus influenzae*, pneumococos, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*). A cobertura gram-negativa da ampicilina/amoxicilina é limitada. Muitas cepas de *E. coli* são resistentes. Portanto, não use estas drogas como primeira escolha empírica para ITU (ao invés, considere SMZ/TMP).

A oxacilina é usada apenas para tratar infecções causadas por *Staphylococcus aureus*.

A ação da oxacilina contra os estreptococos do grupo A é menor quando comparada com a penicilina G (MIC 0,05µg/mL e 0,001µg/mL, respectivamente). Nem todo *S. aureus* é sensível à oxacilina. As cepas resistentes são chamadas MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina).

SARM são resistentes a todas as penicilinas e cefalosporinas. Ignore qualquer antibiograma em contrário.

Infecções sérias por SARM requerem vancomicina (Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. Rio de Janeiro: Atheneu 3ª.ed., 2001; Guia De Antimicrobianos – Unimed Londrina, 2016).

### **Cefalosporinas**

Nenhuma cefalosporina cobre enterococos, SARM ou *Staphylococcus epidermidis*.

### **Cefalosporinas de Primeira Geração**

Orais: Cefalexina, cefadroxil, cefradina.

Parenterais: cefalotina, cefazolina, cefradina. Ativas contra bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus*, estreptococos do grupo A e pneumococos. Faça a escolha por uma cefalosporina oral de primeira geração e utilize em infecções leves a moderadas de partes moles (celulite). As infecções por estreptococos são melhor tratadas com penicilina. Atividade variável contra bactérias gram-negativas como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus* (necessário conferir o antibiograma).

Indicações: infecções leves a moderadas adquiridas na comunidade de partes moles ou trato urinário por germes sensíveis. Não oferece cobertura contra *Pseudomonas*. Nunca utilize para meningite: não cruza a barreira hematoencefálica.

A cefazolina é preferível à cefalotina para antibioticoprofilaxia cirúrgica devido à maior meia-vida da cefazolina. Neste caso, a mesma deve ser restrita para esta indicação (não se deve usar uma mesma droga para profilaxia e tratamento, com fins a preservar a droga e não selecionar resistentes) (Amato Neto



V, Nicodemo AC, Lopes HV. Antibióticos na prática clínica. 6ª ed. São Paulo: Sarvier Editora; 2007; Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016; Anvisa, 2007).

### **Cefalosporinas de Segunda Geração**

Cefaclor, cefamandol, cefprozil, cefuroxima, cefoxitina, cefonicida. Melhor espectro para gram-negativos que as cefalosporinas de primeira geração, incluindo os patógenos respiratórios (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *K. pneumoniae*), mas também não possuem ação contra *Pseudomonas*. São eficazes na sinusite, bronquite e otite (dar preferência ao SMZ/TMP).

Utilizar em caso de intolerância, alergia, reações tóxicas ou resistência ao SMZ/TMP (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016; Anvisa, 2007; 2010).

Segunda escolha também na faringite aguda estreptocócica (primeira escolha penicilina) e infecções de partes moles (cefalosporina de primeira geração ou ampicilina/amoxicilina, respectivamente para etiologia estafilocócica ou estreptocócica) (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016; Anvisa, 2007).

### **Cefalosporinas de Terceira Geração**

#### **Parenterais**

Cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, ceftazidima, cefoperazona. Se seu paciente precisar usar estas medicações, ele deve estar seriamente doente. Orais: cefixima, cefetamet-pivoxil e cefpodoxima-proxetil. Não se demonstrou vantagens com estes agentes em infecções do trato respiratório, nariz, ouvido e garganta quando comparados aos agentes convencionais. Espectro ampliado contra bactérias gram-negativas e melhor penetração no SNC em comparação com as cefalosporinas de gerações anteriores. Não atuam contra *Bacteroides fragilis* (anaeróbio). São sensivelmente menos potentes contra bactérias gram-positivas que cefotaxima e ceftriaxona.

Ceftriaxona e cefotaxima têm ação igual ou menor que as cefalosporinas de primeira geração contra estafilococos e estreptococos. A Ceftriaxona e cefotaxima são também usadas para meningite por cobrirem pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae* (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016; Anvisa, 2007).

### **Cefalosporinas de Quarta Geração Cefepima e Cefpiroma**

A atividade para bactérias gram-positivas comparável às cefalosporinas de primeira geração e atividade para bactérias gram-negativas comparável à ceftazidima (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*). Não são eficazes para SARM, enterococos ou anaeróbios. Como antibióticos de amplo espectro, devem ser

reservados para infecções graves cujo perfil do antibiograma não revele sensibilidade a outras drogas de gerações anteriores (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016; Anvisa, 2007).

### ***Penicilinas Com Inibidores de Betalactamase***

Os inibidores das betalactamases (clavulanato, sulbactam, tazobactam) são adicionados às penicilinas para melhorarem a cobertura para *Staphylococcus aureus*. Melhora também a cobertura para *Haemophilus influenzae*.

Contudo, a atividade contra enterococos, pseudomonas e BGN ainda são limitadas às dos componentes antibióticos respectivos (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Amoxicilina-Clavulanato***

Causa diarreia com frequência. Além de cobrir tudo que a amoxicilina cobre, serve para *Staphylococcus aureus* e *Bacteroides fragilis*. Atividade anaeróbia é semelhante à do metronidazol, imipenem-cilastatina e clindamicina. Não oferece cobertura contra SARM e *Pseudomonas aeruginosa* e tem atividade variável contra enterobactérias. Pode exercer efeito acentuado sobre a flora oral, levando à colonização por bacilos gram-negativos ou fungos. Serve para a maioria dos casos de infecções de pele e partes moles de gravidade leve a moderada. Melhor ação na sinusite, otite e bronquite agudas (mas SMZ/TMP é uma primeira escolha por ser a mais barata) (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Ampicilina-Sulbactam***

Tratamento empírico de infecções moderadas ou graves. Por via oral, suas indicações são semelhantes às da amoxicilina-clavulanato. Indicada em infecções hospitalares abdominais, pélvicas, respiratórias, urinárias, de pele e partes moles ou generalizadas, com etiologia mista (agentes aeróbios associados a anaeróbios).

### ***Ticarcilina-Clavulanato / Piperacilina-Tazobactam***

Ticarcilina e piperacilina são penicilinas antipseudomônicas cujo espectro inclui também as enterobactérias. A adição do inibidor da betalactamase a estes antibióticos estende sua cobertura contra *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e mais algumas bactérias gram-negativas e anaeróbios. São, portanto, antibióticos de amplo espectro e, como tal, devem ser usados muito judiciosamente (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

A adição do inibidor da betalactamase não oferece cobertura contra cepas de *Pseudomonas* que são resistentes à piperacilina ou ticarcilina isoladamente. Suas indicações incluem infecções

polimicrobianas graves (gram-positivos, gramnegativos, anaeróbios), como sepse abdominal, infecções de partes moles (pé diabético, úlceras de decúbito, fascíte necrotizante), pneumonia hospitalar, infecções em imunossuprimidos, infecções crônicas de ossos e articulações, etc. (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### **Carbapenêmicos**

Bactérias resistentes a carbapenêmicos são um desafio na prática diária, uma vez que frequentemente são agentes de infecções graves e com poucas opções terapêuticas. Entretanto, algumas estratégias podem ser utilizadas no combate a esses microrganismos. Entretanto, algumas estratégias podem ser utilizadas no combate a esses microrganismos (Anvisa, 2007).

Existem pelo menos três mecanismos que conferem resistência a carbapenêmicos em enterobactérias:

- Produção de enzimas;
- Presença de bombas de efluxo, que ativamente transportam os carbapenêmicos para fora do espaço periplasmático, impedindo sua ação;
- Mutações ou deleção de porinas, que impedem que os carbapenêmicos penetrem na célula. Enquanto o primeiro confere resistência aos betalactâmicos, os segundos e terceiros mecanismos podem estar associados à resistência a outras classes.

A produção de enzimas beta-lactamases é o principal mecanismo de resistência encontrada em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC). Embora chamadas em conjunto de carbapenemases, essas enzimas podem ser divididas em diversas classes, as quais apresentam diferentes suscetibilidades a antimicrobianos. E que só podem ser corretamente identificadas por meio de análise molecular (E. Durante-Mangoni; R-Andini;R.Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

### **Novos antibióticos**

Nos últimos anos, novos antibióticos foram desenvolvidos visando restaurar a suscetibilidade aos carbapenêmicos por meio de inibidores de betalactamases. A maioria ainda não está disponível no Brasil e nenhum dos citados apresenta atividade contra enzimas do tipo metalo-betalactamases.

Avibactam: um inibidor de betalactamase que é utilizado em conjunto com o betalactâmicoceftazidima, com excelente ação *in vitro* contra enterobactérias produtoras de KPC ou de OXA-48. A associação está aprovada para tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas e pneumonias associadas aos cuidados da saúde, incluindo pneumonias associadas à ventilação mecânica (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Varbobactam: inibidor de carbapenemases do tipo KPC e que é utilizado em conjunto com meropenem. Em ensaios clínicos, mostrou-se não inferior a piperacilina/tazobactam no tratamento de infecções do trato urinário, sendo essa a única indicação aprovada em bula pelo FDA até o momento. Ainda não está disponível no Brasil (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Relebactam: inibidor de betalactamase estruturalmente semelhante ao avibactam. Que, em combinação com imipenem, apresenta atividade contra carbapenemases do tipo KPC. A atividade contra enzimas do tipo OXA-48 é mais inconsistente. A associação imipenem-relebactam foi recentemente aprovada pelo FDA como opção para infecções intra-abdominais e infecções do trato urinário complicadas causadas por ERC (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

### ***Não betalactâmicos***

Outras opções comumente utilizadas consistem de antibióticos de outras classes, que atuam por outros mecanismos. E, portanto, não são afetados pela produção de betalactamases. Entretanto, podem estar sujeitos à ação de outros mecanismos de resistência (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Aminoglicosídeos: gentamicina e ampicacina podem ser utilizadas no tratamento de ERC, dependendo do perfil de suscetibilidade. Plazomicina é um novo antimicrobiano aprovado pelo FDA em 2018, com maior estabilidade a enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e com atividade contra a maior parte das ERCs, exceto as produtoras de metalo-betalactamases NDM. Ainda não está disponível no Brasil e aprovação pelo FDA é somente para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Polimixinas: são consideradas opções importantes no tratamento de infecções causadas por ERC e por outros microrganismos resistentes. Porém, vem sendo observado um aumento na prevalência de enterobactérias resistentes a esses antimicrobianos (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Tigeciclina: é uma opção para pacientes estáveis com infecções de pele e partes moles. Não é adequada para tratamentos de bacteremia, já que apresenta níveis séricos insuficientes (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection-2019).

Fosfomicina: apresenta boa atividade *in vitro* contra ERC, principalmente contra cepas de *Klebsiellapneumoniae* produtoras de KPC, incluindo algumas também resistentes à colistina. Entretanto, pode ocorrer discordância entre a atividade *in vitro* e a *in vivo*. Mais estudos demonstrando seu real papel

no tratamento de infecções por ERC ainda são necessários (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-*Clinical Microbiology and Infection*-2019).

## **METODOLOGIA DE TRABALHO**

Foi realizada uma busca na bibliografia através dos bancos de dados eletrônicos: PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scielo (*Scientific Eletronic Library OnLine*), capítulo de Livros e orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Para pesquisa nestes bancos de dados, utilizou-se as seguintes palavras-chave:

- Infecção hospitalar;
- Antibióticos;
- Resistência bacteriana;
- Bactérias gram-positivas;
- Bactérias gram-negativas;
- Atuação farmacêutica.

Diante do objetivo deste trabalho, foram incluídos como critério de inclusão:

- O papel do farmacêutico na Comissão de Infecção Hospitalar;
- Prescrição Correta;
- Dispensação de drogas;
- Automedicação

O critério de exclusão, consiste em todas as variáveis que não contemplem o critério de inclusão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a coleta e análise dos estudos, foi possível verificar que entre os médicos, é prática comum a prescrição de associações de antimicrobianos, com os seguintes objetivos (Anvisa, 2008):

- Alargar o espectro antimicrobiano;
- Reduzir ou impedir a seleção de germes multirresistentes;
- Melhorar o resultado clínico por meio de possível sinergismo.

De forma geral, a associação de antimicrobianos é prática redundante. Esta prática não impede a evolução da resistência, nem melhora a resposta terapêutica, servindo, com frequência, para *tratar* a insegurança e a ansiedade do prescritor. Esta atitude poderá piorar o curso clínico pelo antagonismo antibacteriano, além de elevar custos, resistência e toxicidade (Anvisa, 2008)

É frequente o debate sobre o papel da terapia combinada nas infecções graves por Gram-negativos, especialmente, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, mas evidências suportando benefícios sobre a resposta terapêutica ou sobre a resistência são escassos e estudos atuais não mostram benefícios (Anvisa, 2008).

Em algumas situações, entretanto, a associação poderá ser efetiva, como:

- Na redução da seleção de resistência em situações de elevada carga microbiana e alto poder de mutação dos patógenos (ex: tuberculose e AIDS);
- Na produção de sinergismo antibacteriano contra determinados microrganismos (ex: enterococo), especialmente em sítios extra-urinários;
- No alargamento do espectro terapêutico, na possibilidade de flora mista ou multirresistente, até que os resultados de cultura estejam disponíveis (Anvisa, 2008)

Estudos retrospectivos avaliando o desfecho de pacientes com bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenêmicos (KPC-KP) demonstraram menor mortalidade para pacientes tratados com associação de antimicrobianos do que para aqueles tratados com monoterapia. As associações de antimicrobianos mais utilizadas e avaliadas retrospectivamente foram polimixinas com tigeciclina, tigeciclina com aminoglicosídeos, tigeciclina com carbapenêmicos e polimixinas com carbapenêmicos, mesmo não estando estabelecido o benefício de manter o uso de carbapenêmicos para o tratamento destas infecções (Hirsch; Tam, 2010; Daikos et al., 2011; Qureshi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012; Daikos et al., 2014; Oliva et al., 2014).

Tanto estudos in vitro, como os in vivo descritos apresentaram resultados conflitantes e nenhum experimento de sepse urinária através de injeção intraperitoneal de KPC-KP até o momento estudou monoterapias em comparação com terapia combinada. Desta forma, optou-se pela realização de um modelo experimental para avaliar a eficácia de diferentes terapias contra Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos (ERC), visto que o melhor tratamento para infecções por estes micro-organismos ainda não está estabelecido (Toledo et al., 2012).

A alta mortalidade atribuída a infecções causadas por estas bactérias torna este aumento de casos um problema de saúde pública, sobretudo nos países em desenvolvimento, como o Brasil em que o número e a qualidade de leitos hospitalares e pré-hospitalares muitas vezes não oferecem condições adequadas de 17 precauções de contato. O aprimoramento das práticas sanitárias e o uso correto e pelo mínimo tempo necessário são ferramentas essenciais para o controle desta epidemia (Akova et al., 2012).

Possivelmente a terapia combinada apresente melhor resposta terapêutica do que monoterapias para micro-organismos resistentes, sobretudo em infecções sistêmicas e com critérios de gravidade. A terapia combinada pode teoricamente suprimir a emergência de resistência e proporcionar efeito sinérgico (Mouton et al., 1999).

Zusman (2013) observou sinergismo e prevenção de resistência com o uso de terapia combinada em uma metanálise de estudos *in vitro* que combinavam polimixinas com carbapenêmicos.

Com base nestes dados teóricos e *in vitro*, vários pacientes são tratados com terapia combinada e coortes observacionais retrospectivas realmente demonstram este benefício, porém a combinação ideal ainda não foi definida.

Oliva (2014) relatou três casos de terapia com associação de ertapenem e meropenem, em infecções por cepas com Concentração Inibitória Mínima (CIM) para meropenem bastante elevadas. Um dos pacientes foi a óbito, mas todos tiveram resposta microbiológica.

Tumbarello (2015) compilou infecções de vários centros entre 2010 e 2013, entre as quais 68% eram bacteriemias e observou que a mortalidade geral em 14 dias foi de 34,1%. Além dos fatores que já havia demonstrado anteriormente como 21 preditores de mortalidade (choque séptico, terapia empírica inadequada e escore elevado no APACHE III) relatou insuficiência renal crônica e resistência à colistina como fatores de mau prognóstico. Terapia combinada (com pelo menos dois antibióticos ativos *in vitro*) foi relacionada a menor mortalidade, sobretudo nos pacientes com bacteriemia. Para o tratamento das cepas com Concentração inibitória mínima (CIM)  $\leq 8$  mg/L para meropenem, incluir este agente na terapia combinada foi significativamente associado com maior sobrevida. Desfecho favorável em terapia combinada também foi observado em estudos que avaliaram associações em infecções do trato urinário (Satlin et al., 2011 e Alexander et al., 2012)

O uso excessivo de antibióticos pode provocar maior resistência bacteriana (Del Arco et al., 2015). Desta forma, avaliarem duoterapias e terapia tripla a fim de averiguar se este acúmulo de antimicrobianos prescritos é realmente necessário para o tratamento eficaz contra estes patógenos resistente.

Em termos de sobrevida as monoterapias não garantiram a mesma eficácia que as terapias combinadas (Tumbarello et al., 2012; Qureshi et al., 2012 e Daikos et al., 2014).

### ***Monoterapia vs. terapia combinada***

Nesta revisão foram observados X estudos, dentre eles podemos verificar que 10 artigos, 68 livros, 41 manuais estudos observacionais vêm demonstrado benefício do uso de terapia combinada em relação à monoterapia no tratamento de infecções por agentes produtores de carbapenemases. Apesar da heterogeneidade de esquemas utilizados, o que prejudica comparações, a terapia combinada está associada a menor mortalidade hospitalar.

Estudos recentes com ceftazidima-avibactam sugerem que a monoterapia com essa combinação pode ser uma opção adequada. Estudos observacionais mostram benefício de ceftazidima-avibactam em diferentes infecções por ERC, incluindo infecções de corrente sanguínea, quando comparada com outros

esquemas. Os dados sugerem menor efetividade em cepas produtoras de OXA-48 e em pacientes com pneumonia ou em diálise.

Poucos estudos controlados avaliaram o tratamento de infecções por ERC. E a maioria não apresenta poder estatístico o suficiente para que conclusões sólidas possam ser feitas (E. Durante-Mangoni; R-Andini; R. Zampino-Clinical Microbiology and Infection, 2019).

### ***Estratégias preventivas de rastreabilidade dos multiresistentes***

São fundamentais na prevenção de disseminação de resistência e devem ser aplicadas em todos os hospitais e serviços de saúde. Destacam-se:

- 1- A vigilância e isolamento de pacientes com cepas multirresistentes (identificação de portadores ou infectados).
- 2- O uso de estratégias para diminuir a mutação e a transferência genética (erradicação de reservatórios – limpeza e desinfecção adequadas).
- 3- O uso de medidas para diminuir a pressão seletiva (uso correto de antimicrobianos).
- 4- Evitar a disseminação – uso correto das precauções e higienização correta e frequente das mãos.

Baseando-se na revisão de Harbarth et al (2003), 20% de todas as IH são provavelmente evitáveis. Prevenir é sempre melhor do que curar e a melhor estratégia está em nossas mãos! A seguir, os cinco momentos preconizados para higienização das mãos, de acordo com a OMS:



**Figura 1.** Os cinco momentos para higienização das mãos. Fonte: Organização Mundial de Saúde.



### ***Rastreabilidade Para Multirrestentes***

Antes de começar a escrever o passo-a-passo, colocar um parágrafo sobre a importância desta rastreabilidade.

### ***Quando colher cultura para identificar MR***

As culturas devem ser colhidas de rotina quando houver suspeita de infecção ou em populações de risco, quando houver suspeita de infecção/colonização por MR.

São sítios de pesquisa de colonização por MR: retal, nasal, feridas/lesões e secreção traqueal (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Pacientes de risco***

Pacientes cirúrgicos; queimados; traumatizados; com úlceras de pressão/lesão de pele; traqueostomizados; internados em UTI; em uso de antibióticos; com internação maior que sete dias; com internação prévia recente; em tratamento dialítico (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Coleta de swab de vigilância para multirresistente***

Na admissão (swab nasal, oral, axilar, inguinal e retal).

História de internação anterior, durante no mínimo 48 horas, nos últimos 6 meses, quando em situação de surto; e nos últimos 3 meses, quando a situação estiver controlada (Guia De Antimicrobianos – Unimed Londrina, 2016).

História de internação anterior em UTI, durante no mínimo 48 horas, nos últimos 6 meses (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Paciente transferido de outro serviço, com história de mais de 48 horas de internação; (Guia De Antimicrobianos – Unimed Londrina, 2016).

Tratamento prolongado com antibióticos de amplo espectro nos últimos 6 meses, principalmente cefalosporinas de 3ª geração e carbapenens (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016)

Pessoas que tiveram contato com pacientes MR (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

RN cuja mãe tenha passagem pela UTI durante a gestação e/ou tenha utilizado antibiótico de amplo espectro durante a gestação. Durante a internação (swab nasal, de orofaringe e retal) (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Semanal de pacientes nas UTIs que ainda não sejam MR positivo e enquanto houver pacientes MR na unidade (Guia De Antimicrobianos – Unimed Londrina, 2016).

Quinzenal de pacientes em uso de antibiótico de amplo espectro e com internação prolongada, conforme orientação da CCIH (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Semanal de RN cuja mãe tenha diagnóstico de infecção ou colonização com MR durante a gestação (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Quinzenal de RN cuja mãe tenha passagem pela UTI durante a gestação ou tenha utilizado antibiótico de amplo espectro durante a gestação e não tenha coletado o swab de vigilância. Em casos de surtos, conforme orientação da CCIH (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Todos os pacientes devem permanecer em precaução de contato até a definição das culturas (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Quando não for possível a coleta de swabs, os pacientes suspeitos de MR devem permanecer sob precaução de contato (avental de mangas longas e luvas) até a alta. Pacientes MR positivo devem permanecer em precaução de contato até que tenham três swabs negativos (coletados com intervalo de 5 a 7 dias entre eles), corte de profissionais e equipamentos individuais (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

Pacientes contatantes de MR (KPC) devem permanecer em precaução de contato até que tenham dois swabs negativos (colhidos com intervalo mínimo de 48 horas entre eles) após retirada a exposição ao caso positivo (Amato Neto V, Nicodemo AC, Lopes HV. Antibióticos na prática clínica. 6ª ed. São Paulo: Sarvier Editora; 2007; Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Uso otimizado de antimicrobianos (Antimicrobia ISteward ship Program)***

Esta é uma estratégia recomendada desde 2007, atualizada por um grupo de experts em 2016. Baseia-se no melhor uso dos antimicrobianos disponíveis, pois convivemos com patógenos altamente resistentes. Não está prevista a descoberta de novas drogas contra esses patógenos e o problema da resistência é crescente e alarmante. Essa estratégia baseia-se nos seguintes pontos (Guia De Antimicrobianos – Unimed Londrina, 2016):

Melhor indicação do antimicrobiano: ter certeza da infecção bacteriana, não tratar com antibióticos as infecções virais, não tratar colonizações, coletar culturas nas infecções graves e escolher a melhor opção para cada infecção.

Melhor dose, que deve ser baseada no peso e ajustada pelo clearance de creatinina na disfunção renal. Não esquecer da dose de ataque em diversos antimicrobianos.

Melhor/menor duração: não manter antimicrobianos por tempo prolongado e desnecessário. Hoje, muitos tratamentos se completam em 5-7 dias de antibióticos, com exceção dos bacilos gram-negativos não fermentadores (*Pseudomonasaeruginosa*, *Acinetobacterspp*).

Transição endovenoso para via oral tão logo seja possível. Se possível com a mesma droga ou semelhante. Isto reduz o tempo de internação, reduz complicações com acesso venoso e gastos com hospitalização.

De-escalonar as drogas desnecessárias/redundantes após os resultados microbiológicos, que devem ser revelados em 48-72h. Toda terapia antimicrobiana deve ser reavaliada em 48 horas, se há realmente necessidade em manter ou alterar ou suspender (Guia De Antimicrobianos –Unimed Londrina, 2016).

### ***Papel do Farmacêutico em uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) no Controle do Uso Racional de Antimicrobianos***

No Brasil, estima-se que 3% a 15% dos pacientes desenvolvem alguma infecção hospitalar, tornando-se um grave problema na saúde pública. Portanto em 06 de janeiro de 1997 entrou em vigor a Lei Federal 9431 a qual previa a obrigatoriedade da existência de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), com objetivo de desenvolver ações para à redução máxima da incidência e da gravidade das infecções hospitalares. A CCIH é indispensável na prevenção da resistência bacteriana, pois são desenvolvidas ações com função de minimizar as infecções no ambiente hospitalar e consequentemente as resistências bacterianas.

O farmacêutico como componente da CCIH é o profissional capacitado para avaliar as prescrições hospitalares, propor o uso racional dos antimicrobianos, elaborar juntamente com uma equipe multidisciplinar o Guia Farmacêutico, patronizado assim os antimicrobianos utilizados no hospital, realizar exames de identificação do agente infeccioso e sensibilidade dos antimicrobianos para a correta seleção do fármaco, praticar a atenção farmacêutica, oferecendo informações sobre a utilização dos medicamentos, estimular à terapia sequencial, elaborar relatórios de consumo e realizar treinamentos sistemáticos na prevenção da propagação do patógeno e sua correta eliminação do ambiente a equipe de saúde.(OPAS. Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2008; BRASIL. Presidência da República. Lei 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país (Brasília, 1997).

As infecções causadas por bactérias resistentes têm um impacto negativo nas finanças dos hospitais, pois eleva o tempo de internação, necessidade de antimicrobianos de última geração que são mais caros e consequentemente aumenta o risco de mortalidade. Na Europa, por exemplo, as resistências bacterianas aos antimicrobianos custam 9 bilhões de euros por ano e nos Estados Unidos (EUA) 4 a 5 bilhões de dólares (Gottlieb T, Nimmo GR. Antibiotic resistance is an emerging threat to public health: an urgent call to action at the Antimicrobial Resistance Summit. Med J Aust. 2011).

### ***Papel do Farmacêutico em Farmácias e Drogarias no Controle do Uso Racional de Antimicrobianos.***

O farmacêutico é um profissional diretamente envolvido na política do uso racional de medicamentos. Portanto, para que o farmacêutico moderno esteja preparado é fundamental ter atitudes e habilidades que permitam agregar-se à equipe de saúde e interagir com o paciente e a comunidade, de forma a educar sobre o uso adequado dos antimicrobianos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida, em especial no êxito farmacoterapêutico.

Dentre as diversas atribuições do farmacêutico que atuam em farmácias e drogarias, destacam-se na prevenção do uso inadequado de antimicrobianos, avaliação da prescrição quando a ocorrência de erros e interações medicamentosas, prestar assistência farmacêutica através de ações de educação continuada, informando quanto ao modo de uso dos antimicrobianos, sobretudo alertando sobre a importância de sua administração no horário prescrito e condições de armazenamento adequado, informa ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) em casos de eventos adversos e queixas técnicas que comprometam o tratamento farmacoterapêutico e realizar treinamento contínuo aos funcionários sobre a dispensação de antimicrobianos somente com prescrição e de forma adequada (Scarcela et al., 2008).

O farmacêutico estando presente nas farmácias e drogarias têm a capacidade e o dever em informar e tomar decisões pautadas no conhecimento técnico-científico e na legislação vigente e assumir uma postura proativa na prática da dispensação, sem esperar sinais do paciente quanto à compreensão do seu tratamento (Declour, 2009).

### ***Prescrição de Antimicrobianos***

A utilização correta de antimicrobiano envolve a avaliação criteriosa sobre sua necessidade de uso, a escolha de um fármaco eficaz, seguro, com custo equilibrado e que seja administrado por tempo, dose e intervalos posológicos apropriados (Anvisa, 2017).

As ações voltadas para a melhoria do uso de antimicrobianos vão desde abordagens educativas até medidas restritivas, entre as quais podemos citar:

- Utilização de protocolos clínicos para as principais síndromes clínicas;
- Adoção das boas práticas de prescrição, como documentação de dose, duração e indicação do antimicrobiano;
- Auditoria prospectiva de prescrição com intervenção e divulgação dos dados;
- Readequação da terapia, conforme resultados microbiológicos; Análise técnica das prescrições pela farmácia;

- Restrição com uso de formulário terapêutico e pré-autorização de antimicrobianos (Anvisa, 2017).

### *Elaboração de Protocolos clínicos*

A elaboração de protocolos clínicos com base em evidências científicas e em práticas de consensos é de fundamental importância para orientar as ações dos profissionais de saúde, tanto de técnicos quanto de gestores (Anvisa, 2017).

Foi demonstrado que a adoção de protocolos de uso de antimicrobianos é efetiva na promoção do uso correto desses fármacos e, por isso, tal estratégia tem sido adotada por vários países (Anvisa, 2017).

Os serviços de saúde devem elaborar ou adaptar seus próprios protocolos, de acordo com as características clínicas e com os perfis epidemiológico e microbiológico locais (Anvisa, 2017)

Para isso, é importante analisar se existem guias regionais ou nacionais para adaptá-los às condições epidemiológicas (prevalência de principais patógenos e seus respectivos antimicrobianos), recursos de diagnóstico e arsenais terapêuticos institucionais (Anvisa, 2017).

É necessário que os protocolos sejam objetivos, para que na prática clínica seu uso seja simples e rápido, e que incorporem o perfil microbiológico do setor no qual serão usados, já que a epidemiologia pode variar entre setores de uma mesma instituição. Além disso, devem ser atualizados periodicamente (Anvisa, 2017).

A atuação da farmácia clínica junto ao Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos é primordial para melhorar os resultados em saúde do paciente e os indicadores propostos no Programa (Anvisa, 2017).

Para seu desenvolvimento, é importante a presença de um farmacêutico clínico dedicado, com formação adequada e conhecimento nessa área. Algumas das atividades voltadas ao uso de antimicrobianos desenvolvidas pela farmácia clínica, são citadas a seguir (Anvisa, 2017).

- Participação no desenvolvimento e atualização de protocolos de indicação e uso;
- Auditoria prospectiva da prescrição após a dispensação inicial pela farmácia;
- Auxílio na detecção e prevenção de interações indesejáveis tais como medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento nutrição enteral;
- Auxílio na detecção e prevenção de reações adversas e erros de medicação;
- Auxílio na otimização da posologia conforme características clínicas do paciente (peso, função e hepática, hemodiálise, diálise peritoneal), agente etiológico, sítio infeccioso e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento;

- Otimização da forma de preparo (ex.: reconstituição, diluição, forma de administração via sondas, equipo adequado, velocidade de infusão, tempo total de infusão para manutenção de estabilidade da solução, compatibilidade);
- Auxílio na monitorização terapêutica e ajuste de dose, de acordo com concentração plasmática (ex.: vancomicina, aminoglicosídeos);
- Auxílio no processo de descalonamento, ajuste da terapia, terapia sequencial (conversão de terapia parenteral para oral) e suspensão de tratamento;
- Educação dos profissionais de saúde;
- Notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos, erro de medicação, suspeita de desvio de qualidade ou ineficácia terapêutica;
- Orientação do paciente, especialmente no momento da alta (Anvisa, 2017).

### ***Importância dos laboratórios de microbiologia e clínico para a prescrição correta de antimicrobianos***

O laboratório de microbiologia clínica tem papel importante para a prescrição correta de antimicrobianos pois isola, identifica e determina o perfil de sensibilidade a antimicrobianos dos patógenos causadores de infecções (Anvisa, 2017).

Esses resultados viabilizam a reavaliação e a readequação da terapia antimicrobiana prescrita empiricamente (Anvisa, 2017).

Além disto, os antibiogramas são utilizados na elaboração de guias terapêuticos locais pelos programas de gerenciamento do uso racional de antimicrobianos.

Tem sido discutido se o laboratório de microbiologia deveria emitir laudos de antibiogramas seletivamente (“em cascata”), ou seja, reportar a sensibilidade a antimicrobianos de amplo espectro ou mais caros somente quando houvesse resistência aos antimicrobianos de menor espectro (Anvisa, 2017)..

Porém, até o momento não há evidência que esta seja uma medida efetiva que leve definitivamente à redução do uso de antimicrobianos ou das porcentagens de resistência antimicrobiana (Anvisa, 2017).

Dessa maneira, cada programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos deve decidir em conjunto com a equipe do laboratório de microbiologia a respeito da implantação desta medida e, posteriormente, quanto a avaliação da adoção da mesma (Anvisa, 2017).

A parceria forte entre os laboratórios microbiológico e clínico e o Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos resulta na melhoria da qualidade da assistência oferecida ao paciente e maior chance de sucesso terapêutico (Anvisa, 2017).

A prescrição de antimicrobianos em serviços de saúde tem sido uma preocupação, especialmente pela dificuldade em garantir a sua utilização correta (dose e duração do tratamento) pelos pacientes (Anvisa, 2017).

Os protocolos são diretrizes embasadas em evidências científicas e práticas de consensos, cuja implantação demonstrou ser efetiva e fundamental para promover o uso correto de antimicrobianos, padronizando as condutas e prescrição, sendo uma estratégia efetiva adotada em diversos países e em todos os níveis de atenção, desde a atenção básica até os serviços mais complexos (Anvisa,2017).

## CONCLUSÃO

Farmacêutico tem a capacidade de desenvolver medidas, com o objetivo principal de prevenir a propagação do patógeno resistente, evitando desta forma o uso inadequado dos antimicrobianos, altas taxas de infecções hospitalares, mortalidades e aumento no tempo de internação, situações essas que podem vir a agravar a situação financeira dos hospitais e a todo sistema de saúde pública do país.

Conclui-se que são diversas as bactérias presentes no planeta e que todas elas representam um problema gravíssimo para ambientes hospitalares, tendo em vista que acometem pacientes já debilitados por patologias graves, desencadeando infecções que muitas vezes podem evoluir ao óbito. Cabe aos profissionais de saúde refletirem sobre as graves consequências do uso indiscriminado de antibióticos e da importância da necessidade de se adotar, rigorosamente, as medidas de assepsia para o controle de infecção hospitalar.

Não havendo, pois, casos de infecção hospitalar, não há necessidade do uso de antibióticos para tratá-la, diminuindo a pressão seletiva sobre as bactérias do ambiente hospitalar e dos pacientes.

Os importantes avanços, conhecidos até hoje, para o controle total de doenças infecciosas têm sido através de imunizações, dos cuidados de higiene ou de medidas de assepsia, particularmente, a lavagem das mãos.

Logo, é necessário conscientizar os profissionais de saúde para que os mesmos venham adotar, com responsabilidade, na sua prática assistencial, as principais medidas básicas para o controle das infecções hospitalares e também, quando for o caso, estimular a prática do uso prudente de antibióticos.

Então, há uma necessidade de que ocorra, urgentemente, uma mudança consciente e radical no comportamento e de atitudes de todos os profissionais de saúde, do consumidor (paciente), dos pesquisadores, dos empresários das indústrias farmacêuticas, da administração hospitalar e do próprio governo e de muitos outros envolvidos no processo do controle da resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.

O fenômeno da resistência bacteriana não é um problema individual, mas coletivo e mundial.

O impacto da resistência bacteriana aos antibióticos representa uma ameaça para a continuidade da vida humana no planeta terra.

Infecção hospitalar controlada, resistência bacteriana diminuída!

## REFERÊNCIAS

- Abrantes PM et al (2007). Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002. *Cad. Saúde Pública.*, 23(1): 95- 104. DOI: 10.1590/S0102-311X2007000100011.
- Akova M et al (2012). Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.*, 18(5): 439-48.
- Alexander BT et al (2012). Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. *Clin Ther. Philadelphia*, 34(6): 1314–1323.
- Almeida MGC et al (2012). Perfil de sensibilidade a antimicrobianos em *Pseudomona saeruginosa* de origem hospitalar e ambulatorial oriundas de laboratórios público e privado, em Belém, estado do Pará. *RBAC.* 44(1): 44-9.
- Antonio NS et al (2009). Mecanismos de resistência bacteriana. *Rev. Cient. Elet. Med. Vet.*, 12(7): 1-4.
- Anvisa (2007). *Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GIPEA/GGTES.
- Anvisa (2010). *Novas regras para antibióticos entram em vigor*. Imprensa/Anvisa,, 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 30 ago. 2017.
- Anvisa (2010a). RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lex: Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Anvisa (2013). *Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde* Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Anvisa (2017). *Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde*, Agência Nacional de Vigilância Sanitária., 2ª edição.
- Anvisa (2017). *Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017.
- Appelbaum PC (2002). Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis.*, 34: 1613-1620. <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/340400>



- Appelbaum PC, Bozdogan B (2004). Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Lab Med., 24: 381-402.
- Baptista MGF (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos [Tese]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia.
- Baquero F (1995). Pneumococcal resistance to B-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist., 1: 115-120.
- Barlam TF et al (2016). Implementing antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and The Society For Health care and Epidemiology of America. Clin Infect Dis. Advanced access, april, 2016. <http://www.cdc.gov/getsmart/week/>
- Black S et al (2004). Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. Pediatr Infect Dis J., 23: 485-489.
- BRASIL (1997). Presidência da República. Lei 9.431, de 6 de Janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país. Brasília.
- BRASIL (2007). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência Microbiana. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opus\\_web/modulo3/mecanismos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opus_web/modulo3/mecanismos.htm), acessado em 18 de março de 2015.
- BRASIL (2007). Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- BRASIL (2010). Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº. 7, de 24 de fevereiro de 2010. Diário Oficial da União. Seção 1.
- BRASIL (2010). Nota Técnica Nº 1/2010. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em: 15 ago. 2017.
- BRASIL (2013). Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica Nº 001/2013. GVIMS/GGTES.
- BRASIL (2013). Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.

- BRASIL (2013). Módulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância médica. Brasília. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.
- BRASIL (2016). Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015 a 2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14:
- Brito MA, Cordeiro BC (2012). Necessidade de novos antibióticos. J. Bras. Patol. Med. Lab., 48(4): 247-249. DOI: 10.1590/S1676-24442012000400002.
- Burman LA et al (1985). Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. Rev Infect Dis., 7: 133-142.
- CDC (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, HICPAC-CDC, 2006.
- Cereda RF et al (2002). Molecular typing and antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol, 23(1): 19-22. <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/501962?cookieSet=1>
- Cetinkaya Y et al (2000), Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev., 13(4): 686-707.
- Cherobim MD (2014). Atividade in vitro e in vivo dos peptídeos Pa-MAP 1.5 e Pa-MAP 1.9 derivados de *Pleuroectes americanus* contra *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 [Dissertação]. Brasília: Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade de Brasília.
- Christensen CM et al (2009). Inovação na gestão da saúde: a receita para reduzir custos e aumentar qualidade. Porto Alegre: Bookman.
- D'Azevedo PA et al (2001). Evaluation of an automated system for the identification and antimicrobial susceptibility testing of enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis., 40: 157-161.
- Dalla Costa LM et al (1998). Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. First case in Brazil. Braz J Infect Dis., 2(3): 160-163.
- Declour A (2009). Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. National Institutes of Health., 1749(5): 808-816. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005.
- Del Arco A et al (2015). The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Berlin, 34(2): 247-251.
- Del' Alamo L et al (2007). An outbreak of catalase-negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect., 65: 226-230.

- Deresinski S (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. Clin Infect Dis. 40: 562-573. <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/427701>
- Diekema DJ et al (2001). Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. Clin Infect Dis., 32: S114-132. <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/320184>
- Drago L (2007). Epidemiology and mechanisms of resistance: clinical and environmental impact. Le Infezioni in Medicina: Infez Med.
- Dzidic S et al (2008). Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. J. Food Technol., 46(11): 11-21.
- Facklam R et al (2007). Enterococcus In: Manual of clinical microbiology. Editor in Chief Murray PR. 9th ed. Washington: ASM Press.
- Fernandes IDQ et al (2012). Impacto fármaco econômico da racionalização do uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde, 3(4): 10
- Ferreira et al (2007). Resistência da Neisseriagonorrhoeae e Antimicrobianos em Manaus: Período 2005-2006. DST. J Bras. Doenças Sex Transm., 19(2): 65-69.
- Figueiredo R et al (2013). Resistência a antibióticos em isolados de Salmonella entérica em alimentos de origem animal. RPCV, 108(585-586): 39-43.
- Forbes BE et al (, Sahn DF, Weissfeld AS. In: Bayley and Scott's diagnostic microbiology, 12th ed. St. Louis: Mosby Press; 2007.
- Giarola LB et al (2012). Infecção hospitalar na perspectiva dos profissionais de enfermagem: Um estudo bibliográfico. Cogitare Enferm., 17(1): 151-7. DOI: 10.5380 /ce.v17i1.26390.
- Goodman LS, Gilman AG (2012). As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Gottlieb T, Nimmo GR (2011). Antibiotic resistance is an emerging threat to public health: an urgent call to action at the Antimicrobial Resistance Summit. Med J Aust., 194(6): 281-283.
- Gurgel TC, Carvalho WS (2008). A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. Lat. Am. J. Pharm., 27(1): 118-123.
- HUM (2013). Hospital Universitário Regional de Maringá. Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Microorganismo multirresistente. Universidade Estadual de Maringá. 2013-2014.
- IBSP (2017). Resistência bacteriana leva a grandes desafios para tratar pacientes em quadro infeccioso. Instituto Brasileiro para Segurança do paciente. Disponível em: <<http://www.segurancaopaciente.com.br/seguranca-e-gestao/resistencia-bacteriana-leva-a->

- grandes-desafios-para-tratar-pacientes-em-quadro-infeccioso-diz-farmaceutico-ingles/>. Acesso em: 12 set. 2017.
- ISTO É (2017). As doze bactérias mais ameaçadoras. Disponível em: <<http://istoe.com.br/as-doze-bacterias-mais-ameacadoras/>>. Acesso em: 29 ago. 2017.
- Kaplan SL, Mason Jr EO (1998). Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. ClinMicrob Rev., 11: 628-644.
- Kloss WE, Bannerman TL (2007). *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Manual of clinical microbiology. Editor in Chief Murray PR. 9th ed. Washington: ASM Press.
- Klugman KP. Pneumococcal resistance antibiotics. Clin Microbiol Rev., 3: 171-196.
- Koneman EW et al (2001). In: Diagnóstico microbiológico. 5ª ed. Medsi Editora.
- Mamizuka MN (2009). Early dissemination of KPC-2- producing Klebsiella pneumoniae strains in Brazil. Antimicrobial agents and chemotherapy, 53(6): 2702.
- Marques TC et al (2008). Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo. Rev. Bras. Cienc. Farm., 44(2): 305-314. DOI: 10.1590/S1516- 93322008000200016.
- Martino MDV et al (2003). Isolamento de *Enterococcus* resistente a vancomicina em unidades de terapia intensiva com o uso de meio cromogênico. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 48(1): 77-80.
- Molinaro E et al (2009). Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratório de saúde. Volume 4, EPSJV, IOC, Rio de Janeiro.
- Mota LM et al (2010). Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto), 43(2): 164-72. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172.
- Mouton JW et al (1999) Use of pharmacodynamic indices to predict efficacy of combination therapy in vivo. Antimicrob. Agents Chemother. Washington, 43(10): 2473–2478.
- Mundy LM et al (2000). Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev., 13(4): 513-22.
- Murray BE (2000). Problems and perils of vancomycin resistant enterococci. Braz J Infect Dis., 4(1): 9-14.
- Nicolau DP (2008). Carbapenems: a potent class of antibiotics. Expert opinion on pharmacotherapy, 9(1): 23-37.
- Nordmann P et al (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends in molecular medicine, 18(5): 263-72.
- Novaretti MCZ et al (2014). Controle De Vendas De Antibióticos No Brasil. RASM, 4(2): 25-39.

- Oliva A et al (2014). Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. Birmingham, 69(6): 1718-1820.
- Oliveira AB et al (2005). Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. *Rev. Bras. Cienc. Farm*, 41(4): 409-413. DOI: 10.1590/S1516-93322005000400002.
- Oliveira FBM et al (2011). Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares. *Revista Interdisciplinar NOVAFAPI, Teresina*. 4(4): 72-77.
- Oliveira KR, Munaretto P (2010). Uso Racional de antibióticos: Responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. *Rev. Contexto Saúde*, 18(9): 43-51.
- OMS (2014). *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde.
- OPAS (2008). *Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2008.
- Oplustil CP (2012). *Microbiologia clínica. Coleção 156 perguntas e respostas*. 2. Ed. Sarvier.
- Oplustil CP et al (2004). *Procedimentos básicos em microbiologia clínica*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier Editora.
- Oplustil CP et al (2004a). *Procedimentos básicos em microbiologia clínica*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier Editora.
- Oplustil CP et al (2004b), Zoccoli CM, Tobouti NR, Sinto IS. *Procedimentos básicos em microbiologia clínica*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier Editora.
- Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (2006). Eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Pennsylvania.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (2006). Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Pennsylvania.
- Portal Educação (2017). *Microbiologia geral*. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/moda/microbiologia-geral/7507>>. Acesso em: 30 ago. 2017.
- Qureshi ZA et al (2012). Treatment Outcome of Bacteremia due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. Washington, 56(4): 2108-2112.
- Reynolds PE, Courvalin P (2005). Vancomycin resistance in Enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-Alanyl-D-Serine. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(1): 21-25.
- Ribeiro GX et al (2015). A importância da Farmácia Clínica no uso racional de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva. *RBAC*, 47(1-2): 13-16.

- Robbins JB et al (1983). Considerations for formulating the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis.*, 148: 1136-1159.
- Rodrigues Fd'A, Bertoldi AD (2010). Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*, 5: 1239-1247. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232010000700033](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700033)>. Acesso em: 25 ago. 2017.
- Ruoff KL et al (2007). *Streptococcus*. In: Manual of Clinical Microbiology. Editor in Chief: Murray PR. 9th ed. Washington: ASM Press.
- Santos IAL et al (2015). Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonasaeruginosa*. *RBAC*, 7(1-2): 5-12. Disponível em: <[http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC\\_Vol.47\\_n1-2-Completa.pdf](http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n1-2-Completa.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2017.
- Sargi GAV et al (2013). Avaliação da suscetibilidade aos antimicrobianos de *Pseudomonasaeruginosa* isoladas do ambiente hospitalar. *RBAC*. 45(1-4): 19-22. Disponível em: <<https://docslide.com.br/documents/rbac-volume-45-numeros-1-4-ano-2013.html>>. Acesso em: 30 ago. 2017.
- Satlin MJ et al (2011). Comparative Effectiveness of Aminoglycosides, Polymyxin B, and Tigecycline for Clearance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Urine. *Antimicrob Agents Chemother*. Washington, 2011.
- SAÚDE SP GOV (2016). Plano de Prevenção e Controle de Bactérias Multirresistentes (BMR) para os Hospitais do Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/plano-estadual-prevencao-e-controle-de-bacterias-multiresistentes-bmr>>. Acesso em: 12 set. 2017.
- Scarcela MAA et al (2011). Investigação do uso indiscriminado de amoxicilina em crianças na faixa etária de 2 a 10 anos. *Cenarium Farmacêutico* 4(4): 1-27.
- Schrag SJ et al (2004). Emergence of *Streptococcus pneumoniae* with very-high-level resistance of penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*, 48: 3016-3023.
- Silva EU (2020). A importância do controle da prescrição de antimicrobianos em hospitais para melhoria da qualidade, redução dos custos e control
- Simonsen GS et al (2004). The antimicrobial resistance containment and surveillance approach - a public health tool. *Bull World Health Organ*, 82: 928-934.
- Steel HC et al (2015). Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the 15 Semana Acadêmica. *Fortaleza*, 1(72): 1-17 Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease. *Mediators of Inflammation*. 2013; 1-18. DOI: 10.1155/2013/490346.

- Straub RO (2014). *Psicologia da Saúde: Uma Abordagem Biopsicossocia*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Tavares W (2000). Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Rev Soc. BrasMed Trop.*, 33(3): 281-301.
- Toledo PV et al (2012). Surveillance programme for multidrugresistant bacteria in healthcare-associated infections: an urban perspective in South Brazil. *J Hosp Infect. Londres*, 80: 351-53.
- Tortora GJ et al (2012). *Microbiologia*. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed.
- Trabulsi LR, Alterthum F (2008). *Microbiologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu.
- Tumbarello M et al (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by KPC–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis. Boston*, 55(7).
- Wannmacher L (2004). *Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?* ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 4 Brasília.
- Wannmacher L (2004). *Uso racional de antidepressivos*. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Weckx L (2012). Antibióticos: do uso ao abuso. *Braz. j. otorhinolaryngol.*, 78(2): 2-2. DOI: 10.1590/S1808-86942012000200001.
- Whitney CG et al (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.*, 348: 1737-1746. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/348/18/1737.pdf>
- WHO (2014). World Health Organization. *Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance*. Geneva: World Health Organization Press, 1-232.
- Zanella RC et al (1999). First confirmed case of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with vanA phenotype from Brazil: isolation from a meningitis case in Sao Paulo. *Microb Drug Resist.*, 5(2): 159-162.
- Zimerman RA (2012). *Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana*. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde, 21-30.
- Zusman O et al (2013). Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother. Washington*, 57(10): 5104-11.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

*Acanthamoeba*, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39  
*Acanthamoeba polyphaga*, 26  
 acantopódios, 23  
 academias orgânicas, 40, 41, 42, 54, 55  
*Acinetobacter*, 60, 61, 67, 79  
 análise histopatológica, 30  
 anomalia congênita, 44

### B

bactérias, 5, 23, 24, 28, 31, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 70, 74, 75, 76, 80, 85, 88, 89, 91, 93  
 biossegurança, 9, 13, 17, 18  
 biotério, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18

### C

carbapenêmicos, 60, 63, 64, 71, 76, 77, 79, 80  
 cefalosporinas, 63, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 83  
 ceratite amebiana, 22  
 ciclo de vida, 25, 26  
 córnea, 24, 27, 29, 30, 34, 35  
 cromatografia, 47, 48, 50, 55

### D

diagnóstico, 22, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 46, 48, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 83, 86

### E

ectocisto, 23  
 endocisto, 23  
*Enterococcus*, 60, 62, 71, 72, 91, 92, 93, 97  
 enzimas, 62, 63, 67, 76, 77, 78  
 eosina, 31, 38  
 erros inatos do metabolismo, 40, 41, 48, 53, 55, 56  
*Escherichia coli*, 63, 74  
 espectrometria  
     de massas, 47  
     em Tandem, 48, 55  
 estroma, 27, 28

### H

hematoxilina, 31, 38

### I

imunofluorescência direta, 38  
 infecções hospitalares, 57, 58, 64, 76, 84, 85, 88, 89, 90, 94

### K

*Klebsiella pneumoniae*, 60, 64, 79, 92, 93, 94, 95, 96

### M

microscopia confocal *in vivo*, 30  
 multirresistência, 65, 67

### P

patogenicidade, 18, 27, 71  
 patologias, 5, 21, 22, 23, 26, 29, 35, 40, 42, 47, 48, 55, 66, 88  
 penicilinas, 63, 64, 69, 73, 75, 76  
 proteínas, 27, 45, 49, 67, 72  
 protozoário, 23, 24, 27, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37  
*Pseudomonas aeruginosa*, 66, 75, 79

### R

reação em cadeia da polimerase em tempo real, 33

### S

*Salmonella*, 61, 63, 64, 65, 93  
*Shigella*, 61, 65, 66  
*Staphylococcus*, 60, 62, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 90, 92, 93

### T

taxonomia, 24  
 tratamento, 15, 17, 18, 22, 30, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 94  
 trofozoíto, 23



## **SOBRE OS AUTORES**



**iD Camila Correa Fernandes**

Licenciada em Ciências biológicas, com interesse na área de: biossegurança, microbiologia e ambiental.

Contato: [correafernandescamila@gmail.com](mailto:correafernandescamila@gmail.com)



**iD Mariana Alves da Silva do Couto**

Graduada em ciências Biológica. Pós Graduada: Em Ciências do laboratório e diagnóstico in vitro. Pós Graduada em Gestão Ambiental. Área de interesse laboratório de análises clínica. Microbiologia, Parasitologia ou analista.

Contato: [marianaalvescouto@gmail.com](mailto:marianaalvescouto@gmail.com)



**iD Larissa Maria Batista de Jesus**

Licenciada e Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Unigranrio. Pós Graduada em Ciências do laboratório e diagnóstico in vitro, pela Universidade Unigranrio. Atualmente professora de Ciências e Biologia na escola particular Educandário Luz do Saber, em Duque de Caxias. Área de interesse: Análises Clínicas, Bioquímica, Imunologia, Parasitologia e Hematologia.

Contato: [larissa.fj2@gmail.com](mailto:larissa.fj2@gmail.com)



**ID Vagner Braz dos Santos**

Farmacêutico Bioquímico. Pós Graduado em Ciências do laboratório e diagnóstico um vitro.

Contato: [vagnerbrazz@hotmail.com.br](mailto:vagnerbrazz@hotmail.com.br)



**ID Danielle Alves Ferraz dos Santos Albernaz**

Farmacêutica Generalista. Pós-graduada em Análises Clínicas, Microbiologia e Farmácia Hospitalar.

Contato: [dadaferraz26@gmail.com](mailto:dadaferraz26@gmail.com)



**ID Thiely Rodrigues Ott**

É mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro–UERJ. Atualmente doutoranda do curso da pós graduação em Biotecnologia pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Metodista IPA. Contato: [thiely.ott@gmail.com](mailto:thiely.ott@gmail.com)



ISBN 978-658831946-8



**Pantanal Editora**  
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)