

BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES: REVISÃO SOBRE OS DESAFIOS E DEMAIS DISCUSSÕES

Junio Willian Alves de Oliveira¹
Cristiane Coimbra de Paula²

RESUMO:

As bactérias gram-negativas (BGN) são hoje um dos maiores problemas de saúde pública no mundo devido à alta taxa de resistência aos antibióticos, bem como ao declínio substancial da sensibilidade desses patógenos aos antimicrobianos. O estudo teve por objetivo revisar a literatura de 2002 a 2020 para trazer à tona detalhes e descobertas recentes das ciências médicas com relação aos patógenos Gram-negativos, especialmente os multirresistentes (MDR's). Além disso, tratou-se também de uma sucinta discussão quanto ao tratamento com os fármacos que fazem face às infecções por BGN MDRs, sua toxicidade, seus prós e contras, assim como a epidemiologia desses microrganismos. Para tanto, pesquisou-se artigos bem como seus respectivos resumos junto à plataforma Pubmed/Medline. Algumas medidas simples e já conhecidas pela maioria dos profissionais da saúde também são enfatizadas para o melhor manejo nos cuidados ambulatoriais de pacientes com suspeitas ou casos confirmados de tais infecções, as quais se colocadas em prática resultariam no controle destas. Por fim, ressalta-se que os resultados na atualidade ainda não são bons, sobretudo em pacientes idosos e com história prévia de infecção por BGN multirresistentes.

Palavras-chave: Bactérias Gram-negativas multirresistentes. *Enterobacteriaceae*, bactérias não fermentadoras da glicose, tratamento

ABSTRACT:

Gram-negative bacteria (BGN) are today one of the biggest public health problems in the world due to the high rate of resistance to antibiotic, as well as the substantial decline in the sensitivity of these pathogens to antimicrobials. The study aimed to review the literature from 2002 to 2020 to bring up details and recent medical Science findings regarding Gram-negative pathogens, especially multidrug-resistant (MDR's). In addition, it was also a brief discussion about the treatment with drugs that deal with infections by BGN microorganisms. For that, articles were searched as well as their respective abstracts with the Pubmed/Medline platform. Some simple measures and already known by most health professional are also emphasized for better management in outpatient care of patients with suspected or confirmed cases of such infections, which, if put into practice, would result in their control. Finally, it is noteworthy that the results today are still not good, especially in elderly patients and with a previous history of multidrug-resistant BGN infection.

Keywords: Gram-negative multiresistant bacteria. *Enterobacteriaceae*, non-fermenting glucose bacteria, treatment

¹ Biomédico, Fundação Universidade do Estado de Mato Grosso

² Mestre em Ciências da Saúde (UFMT), Docente curso de Medicina do Univag e Microbiologista do Laboratório Carlos Chagas-Sabin.

INTRODUÇÃO

As bactérias Gram-negativas (BGN) são hoje um dos maiores problemas de saúde pública no mundo devido à alta taxa de resistência aos antibióticos, bem como ao declínio substancial da sensibilidade desses patógenos aos antimicrobianos. Tais microrganismos têm grande importância nos hospitais, sendo um risco, principalmente, para pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) e, dada a fragilidade destes pacientes, estas infecções causam grande morbidade e mortalidade^{1,2}.

Existem dois grandes grupos – as enterobactérias e as não-fermentadoras da glicose – os quais comportam a maioria dos isolados clínicos relevantes, todavia, não se resumem apenas nestes, e microrganismos como *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Helicobacter pylori* e *Chlamydia trachomatis* também são importantes representantes Gram-negativos². No que tange à resistência aos antibióticos, apresentam uma gama de mecanismos capazes de impedir a ação de muitos antimicrobianos usados na prática clínica, quais sejam: bombas de efluxo³, alteração do sítio de ligação do fármaco e à permeabilidade da membrana⁴, enzimas de degradação bem como a mudança conformacional do medicamento culminando com sua inativação⁵.

O estudo em voga tem por objetivo revisar a literatura para trazer à tona detalhes e descobertas recentes das ciências médicas com relação aos patógenos Gram-negativos, especialmente os multirresistentes (MDR's), já que estes microrganismos são uma das maiores preocupações da comunidade médica, justificando, por conseguinte, estudos e elucidações para melhores práticas em seu manejo, buscando, se não a sua erradicação, o que é praticamente impossível, ao menos controle destes.

MÉTODO

Revisão da literatura quanto às bactérias Gram-negativas com ênfase nas estirpes multirresistentes. Para tal, foi pesquisada a base de dados e artigos Pubmed/Medline com intuito de elucidar os aspectos mais urgentes e atuais concernentes ao tema. As palavras-chaves incluíram: bactérias Gram-negativas multirresistentes, *Enterobacteriaceae*, não-fermentadores, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, carbapenemases, polimixinas, colistina, mcr-1. Foram investigados vários artigos bem como seus resumos para que se pudesse incluir ou excluí-los nesta pesquisa, tendo sido feito um corte temporal do ano 2002 até 2020. Os

critérios se baseavam principalmente em: tipo de estudo, incidência e prevalência de tais microrganismos, aspectos relevantes que caracterizam as BGN, aspecto celular nos mecanismos de resistência, principais mecanismos de resistência e opções de tratamento.

PRINCIPAIS PATÓGENOS BGN

Enterobactérias

As enterobactérias são um grupo heterogêneo amplamente disperso na natureza, representando por volta de 80% dos isolados Gram-negativos, com uma infinidade de gêneros/espécies causadoras de doenças em seres humanos, entre as quais se citam: infecções do trato urinário e respiratório, diarreia, pneumonia, meningite, sepse, choque endotóxico. Os gêneros/espécies que com frequência acometem o ser humano são *Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* Etc^{6,7}.

A caracterização laboratorial é um componente importante quando se trata de microrganismos⁶. Uma ação importante é a do laboratorista ao isolar patógenos MDR informar imediatamente a equipe de vigilância epidemiológica do estabelecimento de saúde, para que as medidas de prevenção e controle sejam tomadas em tempo oportuno⁸.

Não-fermentadores

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores (BNF) têm menor frequência de isolamento quando comparados com as enterobactérias, entretanto, constituem um grupo de grande relevância na prática clínica, visto que podem causar infecções gravíssimas e potencialmente fatais, principalmente em ambiente hospitalar, onde causam enfermidades oportunistas em pacientes de UTI submetidos a procedimentos invasivos⁴.

Desta forma, infecções do trato respiratório superior associado aos aludidos procedimentos, em feridas nos pacientes imunocomprometidos, do trato urinário, sepse são algumas das complicações causadas por esses microrganismos, que, ademais, mostram resistência intrínseca e extrínseca aos antimicrobianos.

Os principais microrganismos BNF que infectam os seres humanos são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Moraxella spp.*. Entre as características laboratoriais, destacam-se por

serem aeróbios, não esporulados, sendo incapazes de fermentar açúcares, usando-os por intermédio da via oxidativa^{6,9}.

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia MDRs

As infecções por Gram-negativos multirresistentes são hoje um dos maiores desafios de saúde no mundo devido à pobre resposta destas infecções aos antimicrobianos, os quais foram praticamente pulverizados pela produção de ESBL e carbapenemases. Há pouco mais de vinte anos surgiu o primeiro relato de carbapenemase do tipo KPC nos Estados Unidos e, desde então, tais infecções se espalharam mundo afora, tornando-se recorrentes. Entretanto, desde a década de 1980 do século passado já se tinha notícias de Gram-negativas produtoras de ESBL, especialmente em ambiente hospitalar^{2,10}.

Segundo o CDC (Controle de Prevenção de Doenças), nos Estados Unidos – exceto em Maine e Idaho – bactérias Gram-negativas multirresistentes já foram relatadas em todos os estados¹⁰. Ainda nos EUA, Livorsi e colaboradores encontraram uma variação na incidência de 0,3 a 2,93 infecções por 100.000 pessoas-ano. Fora dos EUA, em praticamente todos os continentes já há relatos e, na Europa, por exemplo, morrem cerca de 25.000 pessoas ao ano por conta de tais infecções¹¹.

No âmbito nacional, este cenário não é diferente, estando os MDR's amplamente difundidos no ambiente hospitalar. Tratando-se de carbapenemases, o mecanismo de resistência mais comumente encontrado nos isolados brasileiros é a enzima KPC (mais de 90% dos isolados), principalmente sua variante KPC-2¹², entretanto, outras como IMP e NDM foram relatadas recentemente¹³. No entanto, as ESBL's como CTX-M ainda são muito frequentes entre as cepas brasileiras, sobretudo em enterobactérias.

Epidemiologia dos modos de resistência

As b-lactamases de espectro estendido (ESBL) (CTX-M, TEM, SHV, PER, VEB, TLA) são enzimas que hidrolisam as cefalosporinas de espectro estendido e o Aztreonam, sendo inativadas pelo clavulanato-sulbactam e pelo tazobactam. Desta família de enzimas, as mais prevalentes são as CTX-M e suas variações¹².

Estudos dão conta que 12% dos isolados de *E.coli* nos EUA produzem ESBL, enquanto na América latina e Ásia essa porcentagem pode chegar a 27% e 38%

respectivamente. No início dos surtos de ESBL estas enzimas estavam adstritas ao ambiente hospitalar, contudo, hoje se têm descrito com frequência em pacientes oriundos da comunidade^{14,15}.

Já as carbapenemases (KPC, NDM-1, IMP, VIM, OXA-48) caracterizam-se pela hidrólise dos carbapenêmicos – fármacos de última escolha no tratamento de infecções resistentes - e da maioria dos outros b-lactâmicos. Nos Estados Unidos as mais comumente detectadas são: KPC, NDM e OXA-48, em contrapartida, na Europa, as mais prevalentes são: OXA-48, KPC e VIM com a NDM sendo bem menos incidente. Ademais, um agravante destas enzimas é a sua transferência mediante plasmídeos, os quais carregam frequentemente genes adicionais de resistência, podendo transformar esses patógenos em panresistentes, não respondendo a nenhum tratamento existente¹⁴.

Finalmente, dois dos grandes vetores desta disseminação global de tais genes são: a grande capacidade de transmissão interespecíes, pois a pressão seletiva faz com que os mais resistentes se sobressaiam, bem como as viagens internacionais, as quais são comuns nos dias atuais e os carregam para toda parte do globo^{10,15}.

COMPLICAÇÕES

Várias complicações podem advir das infecções por Gram-negativos, especialmente os produtores de enzimas que hidrolisam os carbapenêmicos. Uma infecção preocupante pela recorrência e facilidade de aquisição é a do trato urinário, porque é cada vez mais comum encontrar organismos multirresistentes na comunidade, e tais infecções se não tratadas adequadamente podem levar a quadros graves de insuficiência renal, sepse e até mesmo ao óbito¹⁶.

De igual modo, as infecções nosocomiais, na medida em que o ambiente hospitalar é amplamente colonizado por microrganismos selecionados geneticamente, que carregam vários genes de resistência antimicrobiana e, em contrapartida, encontram pacientes fragilizados e com a imunidade suprimida, devido à terapia medicamentosa, comorbidades (leucemias, linfomas e HIV) e outras condições de imunossupressão transitória, fazendo dessa combinação um desafio para os profissionais de saúde^{10,13}.

Nas infecções hospitalares, há de se ter um cuidado especial com pacientes que sofreram queimaduras, pois à medida que se tem mais portas de entrada para microrganismos, as infecções se tornam mais letais e invasivas dependendo da carga microbiana e do próprio

patógeno. Além disso, como decorrência a maioria dos pacientes com queimaduras desenvolve infecções multirresistentes por mais de um agente etiológico¹⁷.

Outro risco são as infecções do trato respiratório, principalmente associadas à ventilação mecânica, visto que os Gram-negativos são exímios causadores de tais infecções, estando as *Enterobacteriaceae* e os não-fermentadores geralmente envolvidos, tendo um potencial de fatalidade considerável, sendo uma das principais causas de morte por infecção no mundo¹⁸.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fatores de risco associados à infecção por bactérias Gram-negativas

A fim de subsidiar a escolha e o momento correto da intervenção terapêutica, faz-se necessário elencar os fatores de risco ligados aos principais patógenos deste grupo bacteriano.

Enterobactérias

Tratando-se de enterobactérias, um fator de risco bem documentado, mas ainda com poucas soluções, é a internação em UTI. Entretanto, existem outros dignos de menção como: pneumonia nosocomial, uso de cateter venoso central, cateter urinário, sondas nasogástricas e ventilação mecânica. Tais fatores em conjunto com outros como antibioticoterapia de amplo espectro, internação prolongada e recorrência de internações tornam o indivíduo ainda mais vulnerável, aumentando as chances de insucesso do plano de tratamento¹⁹.

Uma das maiores dificuldades atualmente é tratar infecções nosocomiais do trato respiratório inferior em que estão envolvidos esses patógenos, pois apesar de serem responsáveis por boa parcela destas infecções, não respondem bem à antibioticoterapia, por conta das altas taxas de resistência e a fraca penetração dos medicamentos no parênquima pulmonar²⁰.

Enterobacteriaceae e resistência aos antimicrobianos

No tocante à resistência aos antimicrobianos, estas têm proeminente importância, vez que difundem seus plasmídeos por meio de conjugação, os quais conferem resistência quase a totalidade de antibióticos existentes. A família das carbapenemases: KPC, NDM-1,

IMP, VIM, OXA, é sem dúvidas um dos maiores desafios de saúde do século, haja vista o potencial de difusão interespecies, bem como as altas taxas de mortalidade devido a infecções causadas por bactérias mutantes²¹.

Além disso, a colistina – um dos poucos antibióticos que ainda trata infecções multirresistentes - já possui um gene móvel de resistência, *mcr-1*, e as enterobactérias têm tido um papel fundamental na sua disseminação, com relatos no mundo todo²². Ademais, uma preocupação adicional é que esses genes geralmente estão associados a outros também de resistência (CTX-M, TEM, SHV, PER), que conferem resistência às cefalosporinas e aos carbapenêmicos, potencializando os efeitos deletérios causados por esses microrganismos²³.

Não-Fermentadores

Pseudomonas aeruginosa

Conforme as recentes diretrizes clínicas de manejo de pacientes com pneumonia nosocomial, publicado pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América e Sociedade Torácica Americana, a aquisição deste patógeno é considerada de alto risco quando há doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de antibioticoterapia intravenosa, fibrose cística como doença de base, além do suporte ventilatório²⁴. A recomendação é que pacientes com pneumonia nosocomial (com exceção da adquirida por ventilação mecânica) não sejam tratados empiricamente, mas que se aguardem os resultados microbiológicos, justamente para conter o aparecimento de tais infecções²⁴.

Ademais, uma recente coorte comprovou a correlação entre o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* e doenças pulmonares obstrutivas crônicas com morbimortalidade, na medida em que, a partir do isolamento, a hospitalização e a mortalidade aumentaram nos portadores destas patologias, estando as causas diretamente ligadas a este não-fermentador²⁵.

Acinetobacter baumannii

O *Acinetobacter baumannii* está frequentemente implicado nas infecções nosocomiais, principalmente em UTI, acometendo o trato respiratório, entre os riscos deste microrganismo, estão a pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a internação prolongada (≥ 14 dias), a permanência em UTI (≥ 10 dias), bem como o uso de antibióticos de amplo espectro, como carbapenêmicos²⁶.

A bacteremia em que *Acinetobacter baumannii* está presente também se revela problemática, sendo um fator prognóstico ruim, geralmente evoluindo para sepse e morte, visto que a falha do tratamento é constantemente relatada, pois este agente apresenta muitas sequências de inserção ou transposons adquiridos, os quais promovem a superexpressão de genes de resistência a todos os antibióticos disponíveis^{26,27}.

Stenotrophomonas maltophilia

A formação de biofilme facilita sobremaneira a capacidade de este patógeno colonizar transitoriamente os tratos, respiratório e gastrointestinal, por conta disso, a importância deste microrganismo tem crescido, sobretudo em ambiente hospitalar, com o aumento da resistência aos medicamentos e, consequentemente, da mortalidade associada à bacteremia e à pneumonia¹⁹.

Os fatores de risco para os pacientes infectados ou colonizados são: doenças respiratórias crônicas, internação em unidade de terapia intensiva, doenças malignas, tratamento inadequado e o uso de dispositivos médicos^{24,28}.

No entanto, dentre estes patógenos, *Stenotrophomonas maltophilia* é o que apresenta melhor prognóstico, visto que é sensível ao sulfametoxazol-trimetropim, droga pouco tóxica se comparada a outras usadas no tratamento de BGN/MDR. Além disso, quando a infecção ou colonização é relacionada aos dispositivos, como cateter, por exemplo, a remoção precoce impede sua continuidade, já que retira do local a superfície de aderência desta bactéria^{19,28,29}.

Não-Fermentadores e resistência aos antimicrobianos

A questão crítica em relação aos BNF quando se trata do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos é, sem dúvida, a resistência intrínseca destas bactérias, uma vez que apresentam uma variedade de genes com múltiplos mecanismos capazes de mitigar a ação microbicida.

Assim, destaca-se na *Pseudomonas aeruginosa* as cefalosporinases do tipo AmpC; os sistemas de efluxo que conferem resistência aos betalactâmicos, destes o de maior frequência é o MexAB-OprM³⁰; bem como a perda de OprD (que concede impermeabilidade à célula bacteriana, por conta da perda de uma porina)³¹; existindo outros inúmeros exemplos.

O *Acinetobacter baumannii* é um dos grandes vilões das UTI's, já que produz naturalmente, assim como *Pseudomonas aeruginosa*, AmpC – cefalosporinases – e também oxacilinase (OXA), deixando-o espontaneamente imune a muitas drogas. No entanto, a

engenhosidade genética deste microrganismo vai além, combinando elevada impermeabilidade com plasticidade genética, fazendo com que reúna muitos mecanismos de resistência^{32,33}.

Já as *Stenotrophomonas spp.* exibem um padrão de multirresistência intrínseca, sobretudo em pacientes que tiveram contato com carbapenêmicos. Além disso, apresenta várias bombas de efluxo, bem como produz duas carbapenemases: L1 – resistência a todos os carbapenêmicos - e L2 – cefalosporinase³⁴. Por conseguinte, esses mecanismos, associados ou separados, podem restringir as opções de tratamento a um nível alarmante e, posto que estes microrganismos sejam sensíveis ao sulfametoxazol-trimetropim, já se tem observado um aumento da resistência a essa droga²⁸.

Opções de tratamento para BGN MDR

As opções de tratamento para infecções gram-negativas MDR são escassas e os resultados geralmente têm sido desanimadores, porque apesar dos novos inibidores de β -lactamases que surgiram, os MDR's ainda estão em constante evolução, o que proporciona resistência aos antimicrobianos recentes.

Desta forma, como a disponibilização de novos fármacos progride lentamente, algumas opções anteriormente abandonadas reapareceram, como as polimixinas e a colistina que apresentam alta toxicidade (nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade). Ademais, genes de resistência a esses medicamentos têm sido relatados (*mcr-1*) causando preocupação adicional por ser uma das poucas opções terapêuticas. Contudo, a combinação destas drogas com carbapenêmicos pode ter ação sinérgica melhorada, o que as fizeram ser reconsideradas no combate aos MDR's³⁵.

De acordo com um estudo nos países da Ásia- Pacífico, a administração parentérica de cefalosporinas (cefepima, ceftazidima, ceftriaxona), piperacilina-tazobactam e fluoroquinolonas pode colocar em risco os pacientes, pois os pesquisadores encontraram suscetibilidade muito reduzida a esses fármacos, além de maior predisposição a infecções por *Enterobacteriaceae* MDR fatais ou incapacitantes em pacientes tratados previamente com tais antimicrobianos^{26,35}.

No que concerne ao fármaco polimixicina, há um aumento preocupante na resistência microbiana, já que com a elevação dos casos de Gram-negativos MDR's, especialmente carbapenemases, aliado ao insucesso no tratamento de escolha das infecções com estas estirpes, remanesce a necessidade de tratamento com as polimixinas – droga de

uso limitado, por conta de seus inúmeros malefícios -, fazendo com que a resistência a estas aumente à proporção que se intensifica seu uso^{36,37}.

Outra droga de escolha é a tigeciclina, uma vez que esta mostra atividade *in vitro* contra MDR, no entanto, há limitações no seu uso como a baixa concentração sanguínea e a extensa penetração tissular, o que prejudica sua ação *in vivo*³⁸.

A fosfomicina, fármaco antigo usado no passado para tratamento de infecções urinárias, também ressurgiu como um agente em potencial para o tratamento dessas infecções MDR. Entretanto, a monoterapia com esta droga também provoca a resistência, sendo apropriado seu uso associado a outros fármacos como os carbapenêmicos e polimixina. Atualmente se sabe que este fármaco apresenta absorção moderada, o que restringe o seu uso a infecções do trato urinário causadas por *E. coli*³⁹.

Fármacos outrora rejeitados devido à sua nefro e ototoxicidade, os aminoglicosídeos voltaram à tona por conta do seu efeito contra as Gram-negativas. Embora tais drogas não apresentem o mesmo desempenho contra os MDR - exceto quando se trate de infecções do trato urinário – são menos tóxicas quando comparadas à polimixina e à tigeciclina, podendo ser úteis na terapia combinada⁴⁰.

Os carbapenêmicos eram fármacos de última escolha para organismos que produziam ESBL, todavia, o surgimento de carbapenemases restringiu seu uso, já que a monoterapia com essas drogas é praticamente inócua. Porém, a terapia combinada entre fármacos desta classe mostra-se eficaz, vez que as carbapenemases possuem alta afinidade pelo ertapenem, fazendo deste uma “isca” para a ação de outros carbapenêmicos^{10,32}.

Atualmente, existem novas opções terapêuticas como ceftazidime-avibactam e meropenem-varbobactam, o primeiro é uma cefalosporina antipseudomonal associada a um inibidor de b-lactamase, já o segundo é um carbapenêmico com uma b-serina que tem atividade anti-lactamase, no entanto, os resultados de ambos ainda não estão detalhados, mas são promissores no combate a patógenos multirresistentes^{10,20}.

Toxicidade e os fármacos de eleição para estas infecções

As polimixinas estavam em desuso desde a década de 1970 por conta da sua conhecida toxicidade, principalmente devido aos seus efeitos nefrotóxicos. Com o aparecimento das infecções Gram-negativas MDR estas foram revitalizadas, mas os problemas com a toxicidade e o aumento da resistência a esses fármacos são cada vez mais relatados^{35,36}.

O mecanismo de toxicidade renal exercida por essas drogas se dá principalmente por meio do estresse oxidativo, resultando em disfunção mitocondrial e perda do potencial de membrana desta organela. A apoptose também é outro efeito atribuído a esta droga, a qual ativa as caspases 3, 8 e 9 das células epiteliais pulmonares³⁷.

Em suma, a toxicidade das polimixinas está ligada à concentração e à dose, entretanto, a farmacocinética e a farmacodinâmica atuais já mostraram que a posologia para esta classe de fármacos não é a mais oportuna, carecendo assim de novos estudos para correção, o que poderia atenuar a toxicidade da referida droga³⁶.

Outra classe de droga com potencial tóxico são os aminoglicosídeos, os quais causam principalmente ototoxicidade e nefrotoxicidade. Estes fármacos bloqueiam os canais catiônicos das células ciliadas do ouvido interno, fazendo o mesmo com os canais de transdução mecanossensível destas células, já dentro de tais células promovem mudanças bioquímicas que culminam com a elevação do cálcio intracelular e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROS), os quais danificam a célula irreversivelmente⁴¹.

Já a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos está relacionada principalmente com o dano ao túbulo proximal, estando os efeitos ligados à dose e ao tempo de exposição. A endocitose destas drogas com consequente liberação do conteúdo dos lisossomos é o mecanismo pelo qual estas exercem sua toxicidade, além disso, também bloqueiam os canais de cálcio, com perda dos íons cálcio, magnésio e potássio^{40,42}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O problema das infecções por BGN multirresistentes está em ascensão desde o início do século XXI. No entanto, há muita dificuldade por parte dos setores relacionados à saúde em erradicá-lo, uma vez que a terapia se mostra ineficaz e as estirpes mutantes se desenvolvem em ritmo acelerado.

Algumas medidas como a higienização constante das mãos, com monitoramento regular, a adequada esterilização dos equipamentos médicos, o isolamento de pacientes com suspeita ou diagnosticados com microrganismos MDR, com precaução quanto a entrada de pessoas externas e o uso de apenas uma luva por paciente são condutas a serem adotadas que diminuiriam o crescimento e os efeitos nocivos dessas infecções.

Em síntese, os resultados na atualidade ainda não são bons. Entretanto, as medidas supracitadas, apesar de simples, poderiam salvar vidas bem como evitariam a disseminação destas estirpes bacterianas MDR, as quais apresentam alto risco à sociedade, pelo espectro

reduzido de fármacos que fazem frente a estas infecções, os quais além de serem ineficientes, também apresentam altos níveis de toxicidade.

REFERÊNCIAS

1. AK O, BATIREL A, OZER S, COLAKOGLU S. **Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study.** Medical Science Monitor. 17(5):PH29-PH34, 2011.
2. HORMOZI S, VASEI N, AMINIANFAR M, DARVISHI M, SAEEDI A. **Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital.** European Journal of Translational Myology. 28(3), 2018.
3. LI X, PLÉSIAT P, NIKAIDO H. **The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria.** Clinical Microbiology Reviews. 28(2):337-418, 2015.
4. RUPPÉ É, WOERTHER P, BARBIER F. **Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli.** Annals of Intensive Care. 5(1), 2015.
5. NAAS T, DORTET L, I. IORGA B. **Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases.** Current Drug Targets. 17(9):1006-1028, 2016.
6. WINN W, ALLEN S, JANDA W, KONEMAN E. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6th ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica; 2008.
7. AUER G, WEIBEL D. **Bacterial Cell Mechanics.** Biochemistry. 56(29):3710-3724, 2017
8. JOSHI S, DIWAN V, JOSHI R, SHARMA M, PATHAK A, SHAH H et al. **“How Can the Patients Remain Safe, If We Are Not Safe and Protected from the Infections”? A Qualitative Exploration among Health-Care Workers about Challenges of Maintaining Hospital Cleanliness in a Resource Limited Tertiary Setting in Rural India.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 15(9):1942, 2018.
9. PERRY J. **A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics.** Clinical Microbiology Reviews. 30(2):449-479, 2017.
10. PORRECA A, SULLIVAN K, GALLAGHER J. **The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms.** Current Infectious Disease Reports. 20(6), 2018
11. LIVORSI D, CHORAZY M, SCHWEIZER M, BALKENENDE E, BLEVINS A, Nair R et al. **A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States.** Antimicrobial Resistance & Infection Control. 7(1), 2018.

12. SAMPAIO J, GALES A. **Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins.** Brazilian Journal of Microbiology. 47:31-37, 2016
13. BARBERINO M, CRUVINEL S, FARIA C, SALVINO M, SILVA M. **Isolation of bla_{NDM} -producing Enterobacteriaceae in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 22(1):47-50, 2018.
14. WEINGARTEN R, JOHNSON R, CONLAN S, RAMSBURG A, DEKKER J, Lau A et al. **Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance.** mBio. 9(1), 2018.
15. HAWKEY P. **Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization.** Journal of Hospital Infection. 89(4):241-247, 2015.
16. LEE Y, HSIAO C, HUNG M, HUNG S, WANG H, HUANG Y et al. **Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Are Associated With Severe Sepsis at Admission.** Medicine. 95(20):e3694, 2016.
17. PIRII L, FRIEDRICH A, ROSSEN J, VOGELS W, BEERTHUIZEN G, NIEUWENHUIS M et al. **Extensive colonization with carbapenemase-producing microorganisms in Romanian burn patients: infectious consequences from the Colectiv fire disaster.** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 37(1):175-183, 2017.
18. RODRIGO-TROYANO A, SIBILA O. **The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria.** Respiriology. 22(7):1288-1299, 2017.
19. JEAN S, CHANG Y, LIN W, LEE W, HSUEH P, HSU C. **Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia.** Journal of Clinical Medicine. 9(1):275, 2020.
20. WENZLER E, FRAIDENBURG D, SCARDINA T, DANZIGER L. **Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections.** Clinical Microbiology Reviews. 29(3):581-632, 2016.
21. PITOUT J, NORDMANN P, POIREL L. **Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 59(10):5873-5884, 2015.
22. KIM E, CHONG Y, PARK S, KIM M, KIM S, LEE S et al. **Detection and genetic features of MCR-1-producing plasmid in human Escherichia coli infection in South Korea.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 89(2):158-160, 2017.
23. LIVERMORE D. **Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens.** The Korean Journal of Internal Medicine. 27(2):128, 2012.
24. FILE T. **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society on Management of Adults With Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia.** Infectious Diseases in Clinical Practice. 25(1):1-2, 2017.

25. JACOBS D, OCHS-BALCOM H, NOYES K, ZHAO J, LEUNG W, PU C et al. **Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Isolation on Mortality and Outcomes in an Outpatient Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort.** Open Forum Infectious Diseases. 7(1), 2020.
26. KARLOWSKY J, HOBAN D, HACKEL M, LOB S, SAHM D. **Antimicrobial susceptibility of Gram-negative pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia-Pacific countries.** Journal of Medical Microbiology. 66(1):61-69, 2017.
27. LEE Y, HUANG Y, TAN C, KUO Y, LIAO C, LEE P et al. ***Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genospecies 13TU and 3 bacteraemia: comparison of clinical features, prognostic factors and outcomes.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 66(8):1839-1846, 2011.
28. VELÁZQUEZ-ACOSTA C, ZARCO-MÁRQUEZ S, JIMÉNEZ-ANDRADE M, VOLKOW-FERNÁNDEZ P, CORNEJO-JUÁREZ P. ***Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and pneumonia at a tertiary-care oncology center: a review of 16 years.** Supportive Care in Cancer. 26(6):1953-1960, 2018.
29. BROOKE J. ***Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen.** Clinical Microbiology Reviews. 25(1):2-41, 2012.
30. FRUCI M, POOLE K. **Aminoglycoside-inducible expression of the *mexAB-oprM* multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement of the envelope stress-responsive AmgRS two-component system.** PLOS ONE. 13(10):e0205036, 2018.
31. OCAMPO-SOSA A, CABOT G, RODRÍGUEZ C, ROMAN E, TUBAU F, MACIA M et al. **Alterations of *OprD* in Carbapenem-Intermediate and -Susceptible Strains of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Bacteremia in a Spanish Multicenter Study.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 56(4):1703-1713, 2012.
32. HSU L, APISARNTHANARAK A, KHAN E, SUWANTARAT N, GHAFUR A, TAMBYAH P. **Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia.** Clinical Microbiology Reviews. 30(1):1-22, 2016.
33. ANWAR M, EJAZ H, ZAFAR A, HAMID H. **Phenotypic Detection of Metallo-Beta-Lactamases in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from Pediatric Patients in Pakistan.** Journal of Pathogens. 2016:1-6, 2016.
34. YANG Z, LIU W, CUI Q, NIU W, LI H, ZHAO X et al. **Prevalence and detection of *Stenotrophomonas maltophilia* carrying metallo- β -lactamase *bla*L1 in Beijing, China.** Frontiers in Microbiology. 5, 2014.
35. ZAKUAN Z, SURESH K. **Rational use of intravenous polymyxin B and colistin: A review.** Med J Malaysia. 73(5):351-359, 2018.

36. AHMED M, VELKOV T, LIN Y, YUN B, NOWELL C, ZHOU F et al. **Potential Toxicity of Polymyxins in Human Lung Epithelial Cells.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 61(6), 2017.
37. VATTIMO M, WATANABE M, DA FONSECA C, NEIVA L, PESSOA E, BORGES F. **Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage.** PLOS ONE. 11(8), 2016
38. MEAGHER A, AMBROSE P, GRASELA T, ELLIS-GROSSE E. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycylcycline antimicrobial agent.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 52(3):165-171, 2005.
39. BADER M, LOEB M, BROOKS A. **An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance.** Postgraduate Medicine. 129(2):242-258, 2016.
40. WARGO K, EDWARDS J. **Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity.** Journal of Pharmacy Practice. 27(6):573-577, 2014.
41. STEYGER P, LI H. **Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics.** Noise and Health. 11(42):26, 2009.
42. WARD D. **Aminoglycosides Increase Intracellular Calcium Levels and ERK Activity in Proximal Tubular OK Cells Expressing the Extracellular Calcium-Sensing Receptor.** Journal of the American Society of Nephrology. 13(6):1481-1489, 2002.