ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

AC&T–SP

A Resistência do Staphylococcus a Antobióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Uma Revisão Sistemática da Literatura

HANDRESSA S. MELO

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO 2024

HANDRESSA S. MELO

A Resistência do Staphylococcus a Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Trabalho de Conclusão da Pós Graduação em Microbiologia clínica e laboratorial, em São José do Rio Preto.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO 2024

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil clínico e molecular das infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes nas unidades de terapia intensiva (UTIs) do Brasil.

O aumento significativo da resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma preocupação crescente, especialmente em ambientes com alta seletividade, como as UTIs, devido ao uso indiscriminado de antibióticos. Estudos indicam que 70% dos microrganismos são resistentes a pelo menos um antimicrobiano.

Staphylococcus aureus, foco deste estudo, faz parte da flora normal da pele e da fossa nasofaríngea, sendo uma bactéria gram-positiva, de alta virulência, com grande prevalência nas UTIs. Sua fácil disseminação e notável capacidade de adaptação contribuem para o desenvolvimento de resistência a quase todas as classes de antibióticos. Por isso, torna-se essencial a realização de mais pesquisas sobre este patógeno, suas formas de transmissão e estratégias para prevenir danos maiores, principalmente em pacientes de UTI.

Palavras-chave: Infecções hospitalares, UTI, pacientes críticos, prevenção.

ABSTRACT

The present study aims to evaluate the clinical and molecular profile of infections caused by resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units (ICUs) in Brazil.

The significant increase in bacterial resistance to antimicrobials is a growing concern, especially in environments with high selectivity, such as ICUs, due to the indiscriminate use of antibiotics.

Studies indicate that 70% of microorganisms are resistant to at least one antimicrobial. Staphylococcus aureus, the focus of this study, is part of the normal flora of the skin and nasopharyngeal fossa, and is a highly virulent gram-positive bacterium with high prevalence in ICUs. Its easy spread and remarkable adaptability contribute to the development of resistance to almost all classes of antibiotics. Therefore, it is essential to carry out more research on this pathogen,its forms of transmission, and strategies to prevent further damage, especially in patients

Keywords: Hospital infections, ICU, critical patients, prevention.

1. INTRODUÇÃO

A resistência a antibióticos é um dos principais desafios da medicina contemporânea, especialmente em ambientes hospitalares como as unidades de terapia intensiva (UTIs). O Staphylococcus aureus, que coloniza a pele e as mucosas nasais, é uma bactéria normalmente comensal, mas pode se tornar um patógeno quando há comprometimento do sistema imunológico, adaptando-se ao ambiente do hospedeiro e ocasionando infecções.[14]

As UTIs são locais onde pacientes vulneráveis recebem tratamento, tornando-se suscetíveis a infecções mais graves. A resistência a antibióticos tem dificultado o manejo dessas infecções, tornando essencial um estudo mais aprofundado sobre os mecanismos de resistência e suas consequências clínicas.

O *Staphylococcus aureus* adquiriu genes que conferem resistência a antibióticos e desenvolveu diversos mecanismos regulatórios para se adaptar a níveis crescentes dessas substâncias, tornando-se altamente virulento e perigoso em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).[16,9]

Além disso, a resistência antimicrobiana pode ser intrínseca ou adquirida pelas bactérias e está associada a diferentes mecanismos bioquímicos, como a inativação enzimática dos antibióticos, a modificação dos alvos terapêuticos e alterações na permeabilidade das membranas celulares bacterianas. A formação de biofilmes e a transferência horizontal de genes de resistência entre microrganismos agravam ainda mais esse problema, tornando as infecções mais difíceis de tratar.[2]

A eficácia dos antibióticos depende de diversas variáveis, incluindo suas propriedades físicas, químicas e farmacológicas, além de seu espectro de ação e mecanismo de ação. Para garantir uma terapia eficaz, é necessário que a concentração do fármaco alcance níveis suficientes para atuar sobre o patógeno, sem sofrer modificações estruturais que possam comprometer sua eficácia. No entanto, a relação entre os antibióticos e as bactérias é complexa e dinâmica, envolvendo uma interação constante entre os mecanismos de ação dos fármacos e a capacidade das bactérias de desenvolverem resistência.[14,16]

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a resistência do Staphylococcus a antibióticos em Unidades de Terapia Intensiva, analisando os fatores que contribuem para essa resistência e suas implicações clínicas, visando propor estratégias eficazes de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar a prevalência de cepas resistentes de Staphylococcus em pacientes internados na UTI.
- Identificar os principais mecanismos de resistência a antibioticos presentes nas cepas isoladas.
- Avaliar a relação entre utilização de antibioticos e o desenvolvimento de resistencia em Staphylococcus na UTI.
- Investigar as práticas de higiene e controle de infecções entre a equipe de saúde e sua influência na taxa de colonização e infecção por Staphylococcus.
- Propor diretrizes de manejo e prevenção para reduzir a incidência de infecções por Staphylococcus resistentes na UTI.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de revisões bibliográficas que visa analisar a literatura com base em artigos científicos sobre a resistência do Staphylococcus a antibióticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Foram utilizados textos em português e inglês, com artigos publicados, de acesso livre. As fontes usadas foram: PubMed, SciELO, Google Scholar.

Os artigos selecionados deverão se enquadrar em estudos que abordem a resistencia do Staphylococcus em UTIs. Trabalhos que nao abordem o assunto especificamente destinou-se a exclusão, como também estudos que nao foram realizados dentro de UTI.

Como este estudo se baseia em revisão ed literatura, nao se faz necessário aprovação por parte de comitês de ética. Porem, será responsabilizada a correta citação de todas as fontes utilizadas.

4. DESENVOLVIMENTO

Os antibióticos são uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças infecciosas, há uma diferença em suas propriedades fisicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismo de ação.[2]

Há critérios importantes que se deve ser levados em conta quando o assunto é terapia eficaz em doenças bacterianas com antibióticos, a concentração para alcançar o alvo deve ser exatamente calculada, não podendo haver a inativação ou modificação estrutural da droga. [6]

O antibiótico ideal seria um fármaco com alvo seletivo, ação bactericida rápida, espectro de ação seletivo, baixo nível de toxicidade e elevado nível terapêutico, ampla via de administração, não induza resistência e possua boa relação custo/eficácia. Sendo assim, essas caracteristicas são bem complexas de se alinhar em um unico fármaco, pois a relação entre os antibióticos e as bactérias é uma balança de dois pesos e duas medidas totalmente contrarias.[7]

Os mecanismos farmacodinâmicos dos antibióticos consiste em:

Inibição da síntese de parede celular: Atuam impedindo a síntese do peptidoglicano. Antibióticos que ilustram esse mecanismo de ação incluem os β-lactâmicos, como a penicilina e as cefalosporinas, que atuam inibindo as enzimas essenciais para a síntese do peptidoglicano. Além disso, a bacitracina age bloqueando a conversão do pirofosfato-bactoprenol em fosfobactoprenol[2]o mesmo é um precursor da síntese de parede celular e carreador de membrana aliado a processos anabólicos em gram-positivos[22].

Inibição da síntese proteica: Os ribossomos em bactérias são organelas celulares compostas por duas subunidades, 30S e 50S, responsáveis pela síntese de proteínas. Medicamentos como aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos, lincosamidas e oxazolidinonas atuam interferindo no processo de síntese proteica, ligando-se a uma das subunidades ribossomais. Essa interação impede a produção de enzimas essenciais para o metabolismo bacteriano, comprometendo assim o crescimento das bactérias.[22]

Inibição da síntese de ácidos nucleicos: Um exemplo de antibióticos que operam por esse mecanismo de ação são as quinolonas, como ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina. Esses medicamentos inibem as enzimas girase e topoisomerase IV, que são essenciais para a replicação do DNA.[22] e a rifampicina que atua inibindo a RNA polimerase, que é responsável pelo processo de transcrição, impedindo a síntese de mRNA e simultaneamente a de proteínas.[10]

Desorganização da membrana celular: um exemplo de antibióticos que atuam por esse mecanismo são as polimixinas, que são moléculas anfipáticas e tensoativas. Elas interagem com os polissacarídeos da membrana externa, sequestrando o cálcio e o magnésio essenciais para a estabilidade da membrana. Essa ação resulta na desorganização da estrutura, alterando sua permeabilidade e provocando o vazamento do conteúdo intracelular.[10]

A resistência aos antimicrobianos pode ser:

Uma característica intrínseca de selecionadas bactérias queresistem à ação de um dado antibiótico como resultado estrutural ou funcional inerente de dada espécie.[4]A resistência pode surgir devido a mutações que ocorrem durante a replicação celular ou ser induzida por agentes mutagênicos, como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio.[2]

Pode ser adquirida através da assimilação de material genético exógeno de outros microrganismos que possuem genes de resistência, os quais são disseminados por mecanismos de transferência gênica horizontalcomo a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução.[23,7,2]Os microrganismos que possuem resistência intrínseca ou genes de resistência demonstram uma adaptação superior e maior tolerância à pressão seletiva imposta pelos

antibióticos, graças às capacidades bioquímicas que conseguem expressar.[15] , isso favorece seu crescimento ao diminuir a competição por espaço e nutrientes com células que não possuem mecanismos de resistência, resultando na seleção de microrganismos que são menos suscetíveis ou resistentes aos agentes antimicrobianos dentro de uma comunidade microbiana.[14]

Um estudo avaliou a sensibilidade aos antimicrobianos de amostras de *Staphylococcus aureus* e Acinetobacter baumannii isoladas de infecções hospitalares no Centro de Terapia Intensiva (CTI) de um hospital de ensino entre 2003 e 2004.

Para Staphylococcus. aureus, todos os isolados foram sensíveis à vancomicina, mas apenas 34,5% foram sensíveis à oxacilina. Em relação a A. baumannii, os resultados indicaram uma taxa média de sensibilidade de 69,07% aos carbapenêmicos. A resistência de A. baumannii aos carbapenêmicos, juntamente com a presença de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA), destaca a necessidade de monitoramento contínuo, dada a gravidade e letalidade associada a esses microrganismos multirresistentes em infecções hospitalares.

O estudo também alerta para as altas taxas de infecção hospitalar causadas por microrganismos multirresistentes, reforçando a importância do acompanhamento constante e da implementação de estratégias adequadas para controle de infecções.[8]

Tabela 1 - Resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos de amostras de *Staphylococcus aureus* envolvidas na etiologia das infecções hospitalares do Centro de Terapia Intensiva (CTI) de um hospital de ensino no período de 2003 a 2004.

Staphylococcus aureus		
Antimicrobiano	Sensibilidade (%)	N[1]
Ciprofloxacina	51,5	13
Clindamicina	22,5	14
Cloranfenicol	22	13
Eritromicina	22	24
Gentamicina	48	14
Oxacilina	34,5	26
Rifampicina	80	13
Trimetoprim/ sulfametoxazol	34,5	22
Vancomicina	100	24

N[1] = números de cepas testadas

Sendo os mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos reportados em literatura os seguintes:

Inativação enzimática do antibiótico: O mecanismo enzimático de resistência acontece

pela inativação do fármaco, quando a bactéria produz enzimas que degradam ou neutralizam o antibiótico. Esse processo envolve três tipos de reações enzimáticas: hidrólise, transferência de grupos químicos e reações de oxiredução.[7]Um exemplo fundamental de resistência bateriana é a produção de β-lactamase, uma enzima que quebra o anel β-lactâmico de natibióticos como penicilinas e cefalosporinas. Muitas bactérias, tanto gram-negativas quanto gram-positivas, produzem essa enzima, com mais de 200 tipos diferentes ja identificados, que podem ser cromossomais ou plamidiais.[15] Algumas dessas bactérias, como as do gênero Escherichia e Klebsiella, geram β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), que são codificadas por genes plasmidiais como o CTX-M. Essas enzimas apresentam diversas variantes e conferem resistência a todas as penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, mas não afetam cefamicinas e cabapenêmicos.[4] Na literatura, já foram regiostradas mais de 180 ESBLs, frequentemente encontradas em Escherichia coli, Klebsiella peneumoniae e outras bactérias da família Enterobacteriaceae [2], além de Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii.[4] Outro mecanismo de resistência envolve a inativação de antibióticos por reações químicas, comoO-acetilação e n-acetilação, mediadas por enzimas transferases que utilizam co-substratos como ATP e NAD+. [2] Esse processo afeta várias classes de antibióticos, incluindo macrolídeos e aminoglicosídeos.[7]

Enzimas como cloranfenicol acetiltransferases e aminoglicosídeos acetiltransferases conferem resitência específica a diferentes antibióticos e são encontradas em bactérias como *staphylococcus aureus* e Escherichia coli.[15]

A resistência também pode ocorrer por oxidação ou redução de antibióticos, mediadas por enzimas bacterianas. Um exemplo é a enzima TeTX, que, na presença de flavina, modifica a tetraciclina, tornando-a menos eficaz em se ligar a íons Mg+, essenciais para sua ação antimicrobiana.[15]

Modificação do alvo do antibiótico: Muitos antibióticos se ligam a alvos específicos nas bactérias, bloqueando suas funções normais. No entanto, alterações estruturais nesses alvos podem impedir essa ligação, mantendo sua função original e conferindo resistência.[4]. Umexemplo são as proteínas ligadoras da penicilina (PBP), que, ao sofrer mutações produzem variantes que têm afinidade drasticamente reduzida pelo antibiótico. Isso impede a lise celular, jáque a droga não interfere na formação da parede celular bacteriana.[20,15] Esse mecanismo é observado em *Staphylococcus aureus* com o gene mecA, que confere resistência à meticilina.[10]

Além disso, modificações nos aminoácidos do peptidoglicano, como a substituição de D-alanina por D-lactato ou D-serina, também reduzem a afinidade do antibiótico, tornando a célula bacteriana resistente, especialemente contra glicopeptídeos como a vancomicina.[20,12]

Alterações da permeabildiade da mebrana: A entrada de antibióticos nas bactérias pode ocorrer por difusão simples, facilitada ou por mecanismos ativos. A permeabilidade é influenciada pelas características físico-químicas dos fármacos, como polaridade e tamanho.[2] Mudanças nae estrutura de lipopolissacarídeos e nas porinas podem dificultar a entrada de antibióticos como β-lactâmicos e aminoglicosídeos em bactérias gram-negativas.[10]

Formação de biofilmes: biofilmes representam uma forma avançada de resistE^ncia, encontrando-se em diversos ambientes, como placas dentárias e catéteres. A formação de biofilmes ocorre em duas fases: primeiro, as células aderem a uma superfície; em seguida, formam microcolônias que sintetizam uma matriz extracelular de proteínas e polissacarídeos. Esse processo é mediado por comunicação química entre as células, que coordenam a ativação de genes para a produção de exopolissacarídeos.[21]

As células em biofilmes apresentam comportamentos distintos das células planctônicas, tornando-se mais resistentes a agentes antimicrobianos e desafios na medicina, pois dificultam a eficácia dos tratamentose afetam a qualidade de vida de pacientes com dispositivos médicos.[11]

Síntese dos Estudos sobre a Prevalência de *Staphylococcus aureus* em Hospitais do Brasil. Os seguintes estudos avaliam a prevalência de *Staphylococcus aureus* em diversos hospitais do Brasil, incluindo dados sobre resistência antimicrobiana:

- **Resistência antimicrobiana em microrganismos isolados do trato respiratório de pacientes internados em UTI**

- **Amostras positivas**: 7/59 (11,9%)

- **Resistência**: Oxacilina

- **Delineamento**: Estudo descritivo, observacional, transversal

- **Referência**: Calcagnotto et al. (2011)

- **Avaliação fenotípica e genotípica do perfil de resistência de amostras de *Staphylococcus aureus***

- **Amostras positivas**: 1078/1078 (100%)
- **Resistência**: Oxacilina, Cefoxitina, Gentamicina, Eritromicina
- **Delineamento**: Estudo descritivo, observacional, transversal
- **Referência**: Almeida et al. (2012)

- **Incidência de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**

- **Amostras positivas**: 132/2517 (5,2%)
- **Resistência**: Oxacilina
- **Delineamento**: Estudo descritivo retrospectivo
- **Referência**: Gonçalves et al. (2013)

- **Perfil de resistência dos *Staphylococcus aureus* isolados de sangue e cateter**

- **Amostras positivas**: 268/602 (44,5%)
- **Resistência**: Oxacilina
- **Delineamento**: Estudo descritivo retrospectivo
- **Referência**: Pena et al. (2014)

- **Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em UTI**

- **Amostras positivas**: 7/98 (7,1%)
- **Resistência**: Oxacilina, Clindamicina, Gentamicina, Ciprofloxacino
- **Delineamento**: Estudo descritivo retrospectivo
- **Referência**: Basso et al. (2016)

- **Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva**

- **Amostras positivas**: 59/426 (13,8%)
- **Resistência**: Oxacilina
- **Delineamento**: Estudo de corte retrospectivo
- **Referência**: Oliveira et al. (2017)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo alcançou seus obejtivos de avaliar o perfil clínico e moelcular das infecções por bacteérias resistentes em UTIs no Brasil, com destaque para Staphylococcus aureus, além de investigar as causas e estratégias de virulência dessa bactéria. Observou-se uma crescente preocupação com o aumento de bactérias multirresistentes, especialmente em ambientes hospitalares, onde há um grande número de pessoas vulneráveis e um uso elevado de antimicrobianos. Staphylococcus aureus, parte da microbiota normal do ser humano e com alta capacidade de mutação e resistencia, tornou-se alvo de diversas investigações para entender seu comportamento e contribuir na prevenção de infecções hospitalares, sepse e choque séptico.

Adcionalmente, foi percebido que os perfis de resistência aos antibióticos estão se agravando

devido ás rotinas hospitalares e ao uso indiscriminado de antibióticos nos serviços de saúde. Entre as bactérias mais resistentes, além de Staphylococcus aureus, destacam-se Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium, Acinetobacter baumannii, Enterobacter spp. e Pseudomonas aeruginosas, que são os principais agentes associados a infecções relacionadas á assistência á saúde em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Os estudos concordam que, embora o uso combinado de fármacos seja comum, a melhor abordagem para combater Staphylococcus aureus é por meio de medidas profiláticas, especialmente envolvendo os profissionais de saúde, que atuam como vetores dessas bactérias, além de garantir a assepsia do ambiente hospitalar. Portante, futuras pesquisas devem se concentrar em identificar estratégias eficazes para enfrentar a presença de *Staphylococcus aureus* resistente nas UTIs, considerando sua alta prevalência e o impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes internados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida, L. C., Rodrigues, M. V. P., Fortaleza, C. M. C. B.& Cinha, M. L. R. S. (2012). Avaliação fenotípica e genotípica do perfil de resistência de amostras de Staphylococcus aureusisoladas de culturas clínicas e de vigilância de um hospital de ensino brasileiro. Colloquium Vitae, 4(2), 68-78.https://10.5747/cv. 2012.v004.n2.v063c

2. BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.

3. Basso, M. E., Pulcinell, R. S. R., Aquino, A. R. C.& Santos, K. F. (2016). Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidadede terapia intensiva (UTI). Revista Brasileira de Análise Clínicas, 48(4), 383-8. https://10.21877/2448-3877.201600307

4. BLAIR, J. M. et al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. Nature, v. 13, p. 42- 51, 2015.

5. Calcagnotto, L., Nespolo, C. R. & Stedile, N. R. L. (2011). Resistência antimicrobianaem microrganismos isolados do trato respiratório de pacientes internados em unidade deterapia intensiva. Revista Arquivos Catarinenses de Medicina,40(3), 77-83.https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-663115

6. COSTA, A. L. P. et al. Analise qualitativa fitoquímica e do potencial antimicrobiano do extrato bruto de casca de bertholletia excelsa humb. & bomple (lecytgidaceae) frente a microrganismos gram-positivos. Ciência Equatórial, v.22, p. 26-34, 2012

7. COSTA, A.L.P. Resistência Bacteriana aos Antibióticos: Uma Perspectiva Do Fenômeno Biológico, Suas Consequencias e Estratégias De Contenção. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) – Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 2016.

8. Diener JRC, Coutinho MSS, Zoccoli CM. Infecção relacionada ao cateter venoso em terapia intensiva. Rev Assoc Med Brasil 1996;42(4):205-14.

9. Dumitrescu, O., Dauwalder, O., Boisset, S., Reverdy, M. É., Tristan, A. & Vandenesh, F. (2010). Staphylococcus aureusresistance to antibiotics: key points in 2010. Medecine Sciences Journal, 26(11), 943-949. http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20102611943

10. DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. Food Technology and Biotechnology. v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.

11. GESTAL; HOLBAN. Advances in Nanotechnology as an Alternative Against Superbugs, JSM Chemistry. SciMed Central, v .2, n. 2, p. 1-5, 2014.

12. GUSTAVO. B. L. Análise de portadores assintomáticos de *staphylococcus aureus* no hospital universitário de Brasília. 2008. 102f. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Programade Pós-Graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília.

13. Gonçalves, A. C. N., Anjos, M. B., Silva, N. D. & Cardozo, S. V. (2013). Incidência de infecções provocadas por Staphylococcus aureusresistente àmeticilina em umhospital da zona sul do Rio De Janeiro. RevistaSaúde & Ambiente, 8(1), 54-57. http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2015680119p

14. Johnson, B. K. & Abramovitch, R. B. (2017). Small molecules that sabotage bacterial virulence. Trends in Pharmacological Sciences, 38(4), 339-362. https://10.1016/j.tips.2017.01.004

15. KUMAR, S., VARELA, M. F. Molecular Mechanisms of bacterial Resistance to antimicrobial Agents. Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education, Formatex, p. 522- 534 2013.

16. Lima, M. F. P., Borges, M.A., Parente, R. S., Júnior, R. C. V. & Oliveira, M. E. (2015). Staphylococcus aureuse as infecções hospitalares–Revisão de Literatura.Revista Uningá Review,21(1), 32-39. Recuperado de: http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1616

17. Lambe, K. A., Lydon, S., Madden, C., Vellinga, A., Hehir, A., Walsh, M., O'Connor, P. (2019). Hand Hygiene Compliance in the ICU: A Systematic Review. Critical Care Medicine, 47(9), 1251-1257. https://10.1097/CCM.0000000000003868

18. Oliveira, A. C., Paula, A. O., Iquiapaza, R. & Gama, C. S. (2017). Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, 7(2), 101-106.http://dx.doi.org/10.17058/reci.v7i2.8302

19. Pena, D. R., Kobayashi, C. C. B. A., Vieira, J. D. G. & Sadoyama, G. (2014). Perfil de resistência dos Staphylococcus aureusisolados de sangue e cateter. Enciclopédia Biosfera, 10(19), 388-396. http://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/14008

20. SIQUEIRA, C. M. M. Resistência aos Antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. Resista de la Organización de Farmacéuticos Iberoamericanos, v. 14, n. 1, p. 45-68, 2004

21. SOUZA, C; BOTELHO, C.; OLIVEIRA, R. Nanotechnology Applied to Medical Biofilms

Control. Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances, Formatex, p. 878-888, 201.

22. SCHNEIDER, T. et al. The Lipopeptide Antibiotic Friulimicin B Inhibits Cell Wall Biosynthesis through Complex Formation with Bactoprenol Phosphate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 53, n. 4, p. 1610-1618, 2009.

23. TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.33, n.3, p. 281-301, 2000