



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Milena Aparecida Del Masso Pereira

**Microrganismos Multidroga-Resistentes na Fronteira
Entre Serviços de Saúde e Comunidade: uma
abordagem espacial.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Doenças Tropicais.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

**Botucatu
2018**

Milena Aparecida Del Masso Pereira

Microrganismos Multidroga-Resistentes na Fronteira
Entre Serviços de Saúde e Comunidade: uma
abordagem espacial.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre(a) em
Doenças Tropicais.

Orientador (a): Prof(a). Dr(a). Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Pereira, Milena Aparecida Del Masso.

Microorganismos multidroga-resistentes na fronteira entre serviços de saúde e comunidade : uma abordagem espacial / Milena Aparecida Del Masso Pereira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40000001

1. Fatores de risco. 2. Georreferenciamento. 3. Resistência microbiana a medicamentos.

Palavras-chave: Fator de risco; Georreferenciamento; Microorganismo multidroga resistentes.

Dedicatória

A Deus e à Nossa Senhora Aparecida, por me amparar nos momentos mais difíceis da minha vida.

Ao meu pai Valdemir, por todo seu amor, companhia, força e dedicação para realizar meu sonho. Eu te amo.

À minha mãe amada, Helena, que aonde estiver me ampara e me dá forças para seguir em frente. Eu te amo eternamente.

Agradecimientos

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida por alimentar minha fé e permitir realizar esse sonho.

Agradeço ao meu orientador Dr. Carlos Magno C.B. Fortaleza por seus ensinamentos, oportunidade e paciência. Sou muito grata e orgulhosa em ser sua orientanda.

Agradeço ao meu pai Valdemir por todo amor, apoio, carinho, dedicação e paciência. Sem você ao meu lado, nada disso seria possível. Essa conquista é nossa! Minha eterna gratidão, amor e admiração por você. Te amo.

Agradeço às minhas amigas e familiares por toda ajuda, carinho, amparo e amor prestados durante esses dois anos. Amo cada um de vocês.

Agradeço à Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial o Departamento de Doenças Tropicais e à Seção Técnica da Pós-Graduação, por toda atenção e carinho

prestados. E aos professores envolvidos em nosso aprendizado. Muito obrigada!

Agradeço ao Hospital Estadual de Bauru por toda a assistência disponibilizada durante a realização dessa pesquisa. E a todos laboratórios e instituições envolvidos nessa jornada.

Agradeço aos Prof. Drs. Cassiano Victória, Líciana Vaz de Arruda Silveira e Thiago Santos Mota, pelas análises espaciais.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro destinado durante os últimos dois anos, para a realização dessa pesquisa.

Por fim, agradeço à minha mãe Helena por sua proteção, por me guiar no caminho certo, por me ajudar a não desistir dos meus sonhos. De onde estiver, receba meu amor, admiração e gratidão. Eu te amo. Saudades.

Epigrafe

“O que eu faço, é uma gota no meio de um oceano. Mas sem ela, o oceano será menor” – Agnes Gonxha Bojaxhiu (Mãre Teresa de Calcutá).

SUMÁRIO

RESUMO	13
Palavras-chave	14
ABSTRACT.....	16
Keywords.....	16
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Microrganismos multidroga-resistentes	18
1.2. Controle de Infecção e de Resistência no Brasil e nos Estados Unidos	20
1.3. Microrganismos do grupo “ESKAPE”	21
1.3.1. <i>Enterococcus</i> spp.	22
1.3.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	24
1.3.3. Enterobactérias.....	25
1.3.4. Bacilos Gram negativos não fermentadores	30
1.3 Patógenos MDR na interface comunitária e hospitalar	33
2. OBJETIVOS.....	39
3. METODOLOGIA	41
3.1. Local do estudo	41
3.2. Delineamento do projeto e inclusão de sujeitos	41
3.3. Estudo de determinantes de patógenos CO-ESKAPE	42
3.4. Estudos de epidemiologia espacial.....	43
4. RESULTADOS	46
4.1. Fatores associados a CO-MDR (CO-ESKAPE)	46
4.2. Epidemiologia espacial dos grupos CO e RC	49
4.2.1. Grupo CO-MDR.....	49
4.3.2. Grupo RC-MDR	56
5. DISCUSSÃO	65
6. CONCLUSÃO	74
7. REFERÊNCIAS.....	76

Resumo

RESUMO

Microrganismos multidroga-resistentes (MDR) tem se disseminado em hospitais, e apresentam potencial de transmissão em serviços não hospitalares e saúde e mesmo na comunidade. Partindo deste princípio, desenvolvemos um estudo de metodologia mista de base individual e ecológica. O estudo foi conduzido no Hospital Estadual Bauru e distribuiu-se, resumidamente, em três etapas: (i) identificação de preditores para infecções por MDR com origem na comunidade (*Community-onset* [CO]-MDR); (ii) georreferenciamento e estudo da proximidade de domicílios de sujeitos com CO-MDR e outros que receberam alta hospitalar enquanto carregados de agente MDR (Retornando à Comunidade, RC) a serviços de saúde de complexidades diversas. No primeiro estudo, de delineamento caso-controle, identificamos internação prévia (com mais de seis meses de antecedência do diagnóstico) e doença pulmonar como fatores de risco para CO-MDR. Esses fatores apresentaram diferenças entre Gram-positivos e Gram-negativos. Já no segundo estudo, foi possível constatar a proximidade de domicílios de sujeitos dos grupos CO e RC com serviços de saúde, fossem eles Unidades Básicas (UBS), hospitais ou ambulatórios de especialidade. Em geral, quando comparados ao Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), outros agentes apresentavam maior dispersão em torno dos serviços de saúde. Os dados sugerem, ainda que indiretamente, a possibilidade de transmissão de microrganismos multidroga-resistentes em espaços comunitários ou de assistência não hospitalar.

Palavras-chave: Microrganismos multidroga-resistentes, fatores de risco, georreferenciamento.

Abstract

ABSTRACT

Multidrug-resistant microorganisms (MDR) have spread in hospitals, and have a potential for transmission in non-hospital healthcare settings and even in the community. This study was conducted in Bauru State Hospital and was distributed in three stages: (i) identification of predictors for community-onset MDR infections (CO-MDR); (ii) georeferencing and study of the proximity of CO-MDR and others who are discharged while harboring MDR (Returning to the Community, RC) to health services of diverse complexities. In the first case-control study, we identified previous hospitalization (with more than six months of the diagnosis) and pulmonary disease as risk factors for CO-MDR. These factors showed differences between Gram-positive and Gram-negative pathogens. In the second study, it was possible to verify the proximity of households of CO and RC subjects to health services, whether they were Basic Units (BHU), hospitals or specialty outpatient clinics. In general, when compared to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), other agents were more dispersed around health services. The data suggest, albeit indirectly, the possibility of transmission of multidrug-resistant microorganisms in community or non-hospital care spaces.

Keywords: Multidrug-resistant organisms, risk factor, spatial epidemiology.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. *Microrganismos multidroga-resistentes*

Uma definição simples e direta para microrganismos multidroga resistentes (MDR), informa que são “aqueles que apresentam resistência simultânea a diversos antimicrobianos”. No entanto, essa definição não é clara quanto aos antimicrobianos ou classes definidoras de multidroga-resistência para espécies ou grupos específicos de patógenos¹. Recentemente, um grupo de especialistas publicou definições estritas para MDR (resistência a ≥ 1 droga em três ou mais classes antimicrobianas), resistência extensiva (XDR, quando há resistência a todas, menos à duas classes de fármacos) e pan-resistência (PDR, quando há resistência à todas classes antimicrobianas)².

Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se que 2 milhões de pessoas sofrem infecção por patógenos MDR e que 23 mil morrem devido à essas infecções³. A terapia antimicrobiana inicial inapropriada e o uso de antimicrobianos de amplo espectro, são duas consequências importantes para a disseminação de bactérias MDR no ambiente hospitalar⁴. De acordo com a literatura, cerca de 40% dos pacientes hospitalizados recebem terapia antimicrobiana e que 30 a 70% dessa terapia, é inadequada⁵. Outras ações são complementares na emergência desses microrganismos, incluindo disseminação de genes de resistência vinculadas à água e agricultura, o uso indiscriminado e abusivo de quimioterápicos, estadia prolongadas em hospitais e em casas de repouso ou em outros centros de cuidados à saúde⁶. A maioria dos estudos da literatura relatam que a infecção por agente MDR aumenta a mortalidade do paciente (Risco Relativo RR:1,5 - 4,0), além do aumento

de dias na internação de 2 a 12,7 dias e o custo elevado em 1,2 – 1,5 vezes daquelas infecções por microrganismos susceptíveis à ação quimioterápica indicada³.

Atualmente, bactérias MDR como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* produtora de ESBL (extended-spectrum β -lactamase) e *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos (CRE), são considerados uma das maiores preocupações em saúde pública, o que levou a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas publicar no ano de 2013, um guia atualizado de medidas de controle e prevenção de infecções por MDR para pacientes hospitalizados⁷. Os microrganismos MDR estão amplamente disseminados em hospitais brasileiros, acometendo especialmente pacientes graves e imunossuprimidos, e, portanto, com grande incidência em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)⁸.

Os pacientes colonizados servem de reservatório para a infecção, favorecendo a transmissão cruzada com outros pacientes, através de equipamentos contaminados e profissionais da área da saúde que negligenciam as medidas de controle de infecção^{5,6,7,8}. Quanto maior a colonização dos pacientes, maior a chance de transmissão, principalmente relacionado à propagação de contato, por meio direto e indireto, através de equipamentos médicos contaminados⁹. Outros determinantes mais universais da disseminação de MDR em hospital incluem o uso de antimicrobianos¹⁰, processos de trabalho^{11,12,13}, reservatórios em ambiente inanimado¹⁴, internação prolongada, transferência hospitalar e exposição a outros pacientes colonizados ou infectados por patógenos MDR^{15,16,17,18}. Todavia, a principal via da disseminação desses agentes, é por meio das mãos dos profissionais da saúde⁹.

1.2. Controle de Infecção e de Resistência no Brasil e nos Estados Unidos

No Brasil, a primeira CCIH foi instalada na década de 60 no hospital Ernesto Dornelles no Rio Grande do Sul^{19,20}. Com o decorrer dos anos, houve algumas pesquisas sobre fatores de risco, microbiologia, infecções estreptocócicas, estafilocócicas, infecção em berçário, em cirurgia e antibioticoprofilaxia, no qual se deparou com dados alarmantes que indicaram que apenas 15% dos hospitais brasileiros cumpriam as atividades no que se refere ao controle de infecção determinado pela CCIH²⁰. Diante desse âmbito, na década de 80, a mídia repercutiu as denúncias de profissionais de saúde e pacientes, relacionados à falta de limpeza, superlotação, sucateamento de equipamentos, uso indiscriminado de antimicrobianos (ATM), debilitação de pacientes, baixos salários e falta de recursos humanos e matérias, no qual em 24 de junho de 1983, o Ministério da Saúde promulgou a Portaria 196, que estabelecia que todos os hospitais constituíssem CCIHs¹⁹. No ano de 1985, foi publicado um Manual de Controle de Infecção Hospitalar com o propósito de delinear as medidas básicas de prevenção e controle dentro dos hospitais brasileiros, mas somente em 1997 e 1998, com a promulgação da lei Federal 9.431 e da Portaria do Ministério da Saúde 2.616, foi estabelecida a obrigatoriedade da instalação de um Programa de Infecção Hospitalar para estabelecer uma vigilância epidemiológica com objetivo de identificar ocorrências, determinar causas e criar propostas de medidas administrativas coerentes e oportunas^{19,20}.

No governo Obama, foi anunciado planos para o controle da resistência antimicrobiana, com o fornecimento de até U\$ 1,2 bilhões de dólares, no cumprimento de implementação de novas técnicas de vigilância e diagnóstico, rastreamento no uso de quimioterápicos, banco de dados de clones epidemiológicos

de patógenos MDR, além de se comprometer na diminuição do uso antimicrobiano na área veterinária, embora a Food and Drug Administration (FDA) tenha normas parecida, o agricultor não tinha obrigatoriedade em segui-las²¹.

1.3. Microrganismos do grupo “ESKAPE”

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) lançou um acrônimo para designar a principais bactérias MDR identificadas em serviços de saúde: ESKAPE^{22,23,24,25}. Na sigla, ESKAPE, estão referidos os seguintes agentes: *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Rice e colaboradores também utilizam essa nomenclatura para designar os principais responsáveis por infecções na atualidade, além de realmente “escaparem” da ação de fármacos antimicrobianos²⁶.

Os patógenos do grupo ESKAPE apresentam um dilema terapêutico devido à sua complexa resistência antimicrobiana²⁷. A publicações recentes apontam uma maior resistência para esse grupo no Brasil, do que em países europeus e Estados Unidos da América⁸. Pesquisas realizadas em países em desenvolvimento estimam que a prevalência das infecções ocorre entre 15 a cada 100 pacientes, sendo muito maior do que relatado nos Estados Unidos e na Europa²⁵. Cerca de 30% das readmissões hospitalares em 30 dias são causadas por agentes MDRs²⁸. A presença de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA do inglês, Methicillin Resistant *S. aureus*), *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina (VRE do inglês, Vancomycin Resistant *Enterococcus* spp.) e bactérias Gram negativo produtor de ESBL, aumentaram em 1,6 vezes a chance de readmissão hospitalar²⁹.

De acordo com os dados do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), o índice de resistência microbiana para os carbapenêmicos, cefalosporina, vancomicina e oxacilina nas UTIs adulto em 2014 foi de 81,5%, 78,3%, 69,3% e 68,1% para os microrganismos *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecium* e *S. aureus*, respectivamente³⁰. Em 2013, o Center for Disease Control and Prevention (CDC), estimou que nos EUA, cerca de 2 milhões das doenças eram referentes à resistência antimicrobiana, com 23 mil mortes e que as taxas de mortalidade para pacientes com infecção por *A. baumannii*, *Enterobacteriaceae* produtora de ESBL e *P. aeruginosa* variam em torno de 6,5 a 6,8%²¹.

A resistência antimicrobiana também está relacionada à diversos fatores econômicos negativos, como o aumento nos custos de internação, estimando-se que até 2050, a resistência será responsável por 300 mil mortes, drenando cerca de U\$ 100 trilhões do produto interno bruto (PIB)^{31,32}. Segundo relatórios, os hospitais gastam em média, aproximadamente U\$ 10.000 a 40.000 adicionais com um paciente infectado por um microrganismo MDR, tendo seu valor duplicado, devido às complicações da doença adjacente e perda da eficácia do tratamento³². Por fim, os microrganismos do grupo ESKAPE representam o paradigma de patogênese, transmissão de doenças e principalmente resistência antimicrobiana³³.

1.3.1. *Enterococcus* spp.

O gênero *Enterococcus* spp. possui mais de 20 espécies de anaeróbicos Gram positivos e facultativos, no qual as espécies *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* são as mais relevantes na área médica³⁴. Elas podem sobreviver à longos

períodos em ambiente hospitalar, por serem resistente à algumas preparações de álcool, permanecendo dessa forma, em superfícies e equipamentos médicos^{35,36}.

São considerados fatores de risco para infecção enterocócica, os pacientes em estado de imunossupressão, submetidos à transplantes e com doenças hematológicas, além da internação em UTI, proximidade com paciente infectado por VRE, doenças de base, por exemplo diabetes e insuficiência renal crônica e por fim, o uso de antimicrobianos prévios como vancomicina, aminoglicosídeos, clindamicina e carbapenêmicos, são considerados cruciais para a contaminação³⁷. A infecções mais graves incluem ITU (infecção do trato urinário), úlcera de decúbito, infecção em pé diabético e endocardite, na comunidade³⁵.

O microrganismo possui resistência intrínseca de baixo nível aos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, permitindo que seu tratamento seja limitado, principalmente quando ocorre resistência aos glicopeptídeos como a vancomicina³⁷. Atualmente as drogas linezolida e daptomicina são ativas contra às infecções, apesar de já ser relatado algumas cepas resistentes a esses medicamentos²⁵. A mortalidade tem seu valor duplicado devido à terapia antimicrobiana atrasada³⁸.

De acordo com os dados de vigilância da Rede de Segurança Nacional de Saúde dos EUA, o VRE corresponde a 3% das infecções nosocomiais, enquanto na Europa, o *Enterococcus spp.* foi isolado em 9,6% das infecções³⁹. No período de 2003 a 2011 foi detectado 888 surtos que afetaram 2078 pacientes em hospital francês, com prevalência de *E. faecalis*, no qual 77% foram colonizados e 23% infectados⁴⁰. Estudos prévios relatam a taxa de mortalidade até 43%, acometendo pacientes com insuficiência renal, malignidade e diabetes Mellitus³⁸.

1.3.2. *Staphylococcus aureus*

S. aureus é uma bactéria imóvel Gram positiva, anaeróbia facultativa, presente em diversos locais do corpo, como garganta, intestino, pele e a cavidade nasal anterior, em maior proporção⁴¹, por ser constituinte da microbiota, não causa danos à seu hospedeiro, exceto em condições de imunodeficiência e/ou ferimentos de pele e tecidos moles, causando infecções supurativas, carbúnculos, impetigo e síndrome do choque tóxico^{36,41,42}.

A partir da introdução da penicilina, a resistência à meticilina se tornou uma grande preocupação no âmbito hospitalar até o ano de 1980, quando foram descobertas na comunidade, a presença de cepas com características genéticas e fenotípicas distintas das encontradas nos hospitais, envolvendo um novo grupo de indivíduos⁴². O MRSA pode ser transmitido para outras pessoas através do contato direto ou por objetos contaminados, atualmente vem se disseminando para a comunidade (CA-MRSA, do inglês *Community Associated – Methicilin-Resistant S. aureus*)⁴³. Os portadores assintomáticos colonizam o microrganismo principalmente na narina anterior⁴⁴, servindo de reservatório para a doença, principalmente quando se encontra em imunossupressão⁴³. Vale ressaltar que além dos humanos, animais domésticos, gado e fomites servem de reservatórios, se tornando uma grande preocupação na área veterinária⁴⁵.

A presença de CA-MRSA está associada com pessoas saudáveis, em especial jovens, sem fatores de risco, que provavelmente tenha alguma lesão cutânea, nos quais os surtos ocorrem em locais aglomerados como penitenciárias, creches e equipes atléticas⁴³. Está relacionada também com a presença de HIV/AIDS, com o uso frequente de antibióticos e altas taxas de admissão hospitalar. A presença do agente nesses grupos facilita sua disseminação na comunidade⁴⁶.

Embora as estratégias para conter as infecções por CA-MRSA ainda sejam limitadas, a higiene das mãos, limpeza ambiental e cuidados corretos para feridas, são extremamente importantes para controlar a sua disseminação na comunidade⁴³. Recomenda-se também em locais com aglomeração de pessoas, a lavagem frequente de roupas e toalhas, evitando o compartilhamento interpessoal, além do uso de sabonete líquido, devido a presença de transmissão de cepas CA-MRSA através do sabão em barra⁴². Quanto ao uso da descolonização, estudos ainda não preconizam a prática domiciliar⁴⁷.

As infecções nosocomiais trazem grande preocupação na área da saúde, onde sua presença está associada à duplicação nos custos de tratamentos e estadia prolongada⁴⁸. O MRSA adquirido no hospital (HA-MRSA, do inglês Healthcare Acquired-Methicillin Resistant *S. aureus*) em 1961 no Reino Unido, e se disseminou no mundo, envolvendo pacientes cirúrgicos e com dispositivos médicos, entre outros⁴⁹. Sua prevalência é cada vez mais relevante, em um estudo realizado em 2014, a porcentagem de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter foi de 51%, enquanto as infecções do trato urinário, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de sítio cirúrgico foram de 52%, 42% e 43%, respectivamente⁴⁸.

1.3.3. Enterobactérias

A família *Enterobacteriaceae* possui 40 gêneros, considerada a maior e mais heterogênea coleção de bacilos Gram negativos⁵⁰. Esses microrganismos habitam o trato intestinal e podem causar infecções de amplo alcance, como ITU, PNM (pneumonia), ICS (infecção de corrente sanguínea) e infecções de pele e tecidos

moles, tanto em âmbito hospitalar, como comunitário^{36,50,51,52}. *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp (respectivamente, a letra K e o E final do acrônimo), e *Escherichia coli*, são comensais e causam infecções oportunistas⁵⁰. Causam infecções que variam de cistite à pielonefrite, pneumonia, peritonite, septicemia, meningite e infecções relacionadas à dispositivos médicos⁵³. As enterobactérias recebem uma atenção especial do ponto de vista de resistência antimicrobiana, pois estão relacionadas às infecções de comunidade e associadas aos cuidados de saúde³, sendo a *E. coli*, o patógeno mais importante para humanos⁵⁴. Desde 2000, as infecções na comunidade têm sido mais frequentes, e devido ao uso constante de carbapenêmicos, à sua resistência também foi adquirida entre as Enterobactérias⁵⁵.

A disseminação de ESBL nesses microrganismos, tem prejudicado a aplicação de cefalosporinas de 3ª geração, levando ao aumento do uso de carbapenêmicos, porém seu uso, é determinante para o surgimento de CRE (sigla do inglês, *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*) também chamadas de CPE (*Carbapenemase producing Enterobacteriaceae*)^{50,52}. Diversas cepas hospitalares são produtoras de enzimas capazes de inativar antimicrobianos. Entre elas estão as beta-lactamases de espectro estendido⁵⁶, as carbapenemases originárias da *K. pneumoniae* (*K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase - KPC)⁵⁷ e atualmente disseminadas entre várias espécies. Outros fenótipos emergentes incluem a produção de NDM (*New-Delhi metallo-beta-lactamase*), que determina ampla resistência a penicilinas, cefalosporinas e carbapenems^{58,59}.

No Brasil, as ESBL se tornaram um problema de saúde pública em infecções nosocomiais e comunitárias por membros da família *Enterobacteriaceae*⁶⁰, elas possuem amplo espectro de resistência aos beta-lactâmicos e monobactâmicos, não sendo inativadas por inibidores de β -lactamases, porém não confere resistência à

cefamicina (cefoxitina e cefotetan) e carbapenêmicos (imepenem e meropenem)^{51,60,61}. O uso de antimicrobianos na produção animal, favorece a sua disseminação na comunidade, por meio do contato direto ou consumo de alimentos contaminados⁶⁰. Os fatores de risco para a aquisição de ESBL são o uso prévio de ATM, especialmente quinolonas, cefalosporina, oximino-cefalosporinas ou quando associados à beta-lactâmicos e piperacilina/tazobactam, infecções recentes, hemodiálise, cateter urinário, nutrição parenteral e casas de repouso⁶¹. Admissão em UTI, uso de CVC (cateter venoso central), Diabetes Mellitus (DM), procedimento cirúrgico, longa estadia hospitalar são citados como fatores predisponentes à infecção por CRE⁵².

A *Klebsiella spp.* causa pneumonias e bacteremias, acometendo pacientes graves imunodeprimidos, recém-nascido, portador de neoplasia e diabetes, sua taxa de colonização orofaríngea para pacientes etilistas e diabéticos é de 35% e 36%, respectivamente, favorecendo à aquisição de pneumonias de origem comunitárias³⁶. Além de relatos de infecção nosocomial que podem ser repassados por hemoderivados e equipamentos médicos, as infecções adquiridas na comunidade tem se tornado relevantes⁶². Na Europa, as cidades da Itália e Grécia são as mais prevalentes em infecção por KPC, nos quais relataram um surto no ano de 2014 a 2015⁶³. A *K. pneumoniae* também é capaz de formar biofilmes, os quais aderem às superfícies sólidas como cateteres ou outros dispositivos médicos, além de colonizar o trato gastrointestinal, respiratório e urinário de pacientes imunocomprometidos, favorecendo o desenvolvimento de infecções invasivas⁵⁴.

As carbapenemases são enzimas que conferem resistência a todos antimicrobianos beta-lactâmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, sendo essas infecções difíceis de tratar pois os carbapenêmicos

são considerados os primeiros agentes antimicrobianos de tratamento para multirresistentes^{61,64,65}, podendo selecionar muitos bacilos Gram negativos não fermentadores (BGN-NF)⁶¹. As KPCs já foram encontradas em praticamente todos os membros da família Enterobacteriaceae, inclusive em não-fermentadores como *P. aeruginosa* e *A. baumannii*^{66,67}. Estima-se que cerca de 50% de *Klebsiella spp.* seja produtora de ESBL, resultando em falhas terapêuticas e surtos no ambiente hospitalar⁶⁰. A incidência de KPC é frequente em pacientes com doenças de bases crônicas, em terapia intensiva, imunodeprimidos e em procedimentos cirúrgicos⁶⁸. A taxa de infecção é diretamente proporcional aos dias de internação²⁴.

A *E. coli* possui variação de acordo com sua sorologia, virulência, síndromes clínicas e epidemiologia, como EPEC (*E. coli* enteropatogênica), EHEC (*E. coli* entetoemorrágica), EAEC (*E. coli* enteroagregativa), ETEC (*E. coli* enterotoxigênica) e EIEC (*E. coli* enteroinvasora)^{36,41,50}. Esse microrganismo está associado a uma variedade de doenças, incluindo gastroenterite, infecções do trato urinário, meningite e septicemia, com a falência múltipla de órgãos e alta mortalidade, acometendo preferencialmente neonatos (*early onset* – infecção na primeira semana de vida) e idosos^{36,50}. A incidência da sua resistência aos carbapenêmicos, vem aumentando em todo mundo, se tornando um problema de saúde global, principalmente por sua resistência codificada por plasmídeos⁶². A bactéria é causa mais comum de infecção do trato urinário na comunidade, e sua prevalência vem aumentando nos atendimentos terciários⁶⁹. A taxa de de *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos aumentaram de 0% e 0,7% em 2004, para 1,0% e 13,4% em 2014, na China, respectivamente⁷⁰.

Os patógenos ESBL-EC (extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli*) possuem resistência aos antimicrobianos não- β -lactâmicos, como fluoroquinolonas,

sulfametoxazol-trimetoprim e aminoglicosídeos, e sua ocorrência vem aumentando nos últimos anos em infecções de início na comunidade (*CO - community-onset*)^{71,72}. As ESBLs são amplamente disseminadas nos alimentos, animais e humanos, sendo encontradas nos hospitais e na comunidade⁷³. A exposição aos cuidados intensivos no hospital, não é suficiente para a aquisição desse patógeno, outras condições são associadas como longa estadia hospitalar, doenças graves, ventilação mecânica (VM), sonda vesical de demora (SVD) e uso prévio de antimicrobianos⁷⁴. Lee e colaboradores, identificaram que doenças cerebrovasculares e episódios de infecção do trato urinário dentro de um ano, fatores de risco independente para aquisição de ESBL – *E. coli*⁶⁹. O surgimento de MDR nessa classe, causa grande preocupações, pois além da terapia limitada, o uso de carbapenêmicos, podem levar à uma futura resistência do mesmo⁷¹. Estudos prévios relatam que o uso de cefalosporina e penicilinas são determinantes para positividade organismos ESBL⁶⁹.

Os microrganismos do gênero *Enterobacter sp.* são bacilos anaeróbios facultativos e não formadores de esporos⁷⁵. São associados à resistência a cefalosporinas de terceira geração devido à superexpressão do gene Amp-C, além de ter verificado uma progressiva diminuição aos carbapenêmicos, antimicrobiano geralmente usado em infecções graves⁷⁶. A prevalência de *Enterobacter sp.* aumentou após a introdução de cefalosporina e carbapenêmicos na antibioticoterapia⁷⁷. Duas espécies conhecidas, *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*, se tornaram agentes oportunistas em infecções nosocomiais, principalmente de pacientes admitidos em terapia intensiva⁷⁵. *E. cloacae* é onipresente em ambientes aquáticos, terrestres, plantas, insetos e microbiota intestinal dos humanos³⁶, porém também causa infecções como endocardite, artrite

séptica, osteomielite, infecções de pele e tecidos moles, infecções respiratórias e intra-abdominais, além de contaminar dispositivos médicos⁷⁵.

1.3.4. Bacilos Gram negativos não fermentadores

No Brasil, o grupo dos bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGN-NF) tem grande relevância entre os agentes de IH/IRAS⁷⁸. Estão presentes no ambiente hospitalar, como água de torneira de hemodiálise, nebulizadores e cateteres, sendo considerados oportunistas em pacientes queimados, internados em UTI, queimados e portadores de fibrose cística³⁶. De acordo com a literatura, *P. aeruginosa* responde à 8,9% de ICS com mortalidade em 61,5%, seguido por *A. baumannii* com 11,4% e 65,5%, respectivamente⁷⁸. Os dois patógenos mencionados, correspondem às letras A e P do acrônimo “ESKAPE”.

P. aeruginosa são ubíquos, encontrados no ambiente e nos hospitais, no qual o agente é encontrado em diversos reservatórios, como desinfetantes, equipamentos respiratórios, esfregões, pias e torneiras, no qual sua transmissão ocorre entre pacientes através das mãos dos profissionais de saúde, pelo paciente em contato com reservatórios contaminados e/ou ingestão de alimentos ou água contaminadas^{36,50,79}. As infecções por *P. aeruginosa* são correlatadas com pacientes em idade avançadas, neoplasias, DM, doença cardíaca, politrauma, uso de terapia antimicrobiana prévia e procedimentos médicos invasivos como hemodiálise e cateteres⁸⁰. É um importante agente de pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção de sítio cirúrgico e infecção urinária⁸¹. Os fatores de risco para sua aquisição, incluem múltiplas comorbidades, longa estadia hospitalar, procedimentos invasivos, neutropenia persistente e uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro^{82,83}.

O microrganismo possui resistência completa ou intermediárias à imepenem e/ou meropenem ou somente sensível ao imepenem e/ou meropenem, além da resistência aos dois grupos de aminoglicosídeo e/ou fluoroquinolonas e/ou cefalosporina de 4^a geração e/ou piperacilina + tazobactam⁸⁴. A resistência aos carbapenêmicos correspondem à 60% das infecções hospitalares no Brasil e geralmente ocorre pela produção de metalo- β -lactamase e por perda de porina OprD, representando cerca de 15,2% a 23% dos isolados de hemocultura^{80,85}. Na Europa, a resistência ao fármaco aumentou de 16,8% em 2011 para 18,3% em 2014⁸⁵. Sua média de mortalidade em 30 dias, está associada até 41% nos hospitais⁸³.

Acinetobacter spp. são cocobacilos aeróbios restritos, encontrados na natureza e no ambiente hospitalar, capazes de sobreviver em superfícies úmidas, como ventiladores mecânicos, e secas, como a pele humana⁵⁰. As altas taxas de resistência aos carbapenêmicos são frequentes em isolados de complexo *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* – (ABC)⁸⁶. Esse complexo compreende quatro espécies, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii* e *A. baumannii*, que causam infecções clínicas em humanos, e *A. calcoaceticus*, patógeno ambiental⁸⁷. *A. baumannii* é um patógeno oportunista que causam infecção do trato respiratório e urinário e em feridas abertas, se tornando preeminentes em pacientes com uso de antimicrobianos de amplo espectro, convalescente de cirurgias ou sob ventilação mecânica^{36,41}. Suas infecções ocorrem mais frequentemente em regiões tropicais ou subtropicais, com clima temperado, comumente no verão⁸⁷. O microrganismo sobrevive à longos períodos em superfícies secas e úmidas, pois apresenta requisitos nutricionais mínimos, sendo tolerante às variações de temperatura e umidade, causando surtos em UTIs⁸⁸.

Os fatores de risco para aquisição de pneumonia associada ao ventilador mecânico, incluem alcoolismo, tabagismo, sexo masculino, doença renal ou pulmonar, DM, dispositivos invasivos e tratamento com cefalosporina e fluoroquinolonas, particularmente⁸⁷. *A. baumannii* é considerado um microrganismo oportunista, causando infecções em pacientes hospitalizados com septicemia, PAVM (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica), ICS, meningites, infecções por CVC e ITU^{36,89,90}. O complexo ABC representa cerca de 8 a 14% das PAVM, obtendo taxas maiores (de 19% a >50%) na Ásia, América Latina e Oriente Médio⁸⁷. Dados de um estudo prospectivo na UTI, revela que a presença de um ocupante anterior no mesmo leito com *A. baumannii* MDR, é considerado um fator de risco para a contaminação para o próximo paciente (*odds ration* (OR): 4,2, $p<0,0001$)⁹¹.

Em um levantamento feito em 300 hospitais nos EUA, a resistência aos carbapenêmicos aumentou de 9% em 1995 para 40% em 2004⁸⁷. A resistência aos carbapenêmicos, deixam apenas a polimixina e tigeciclina disponíveis para tratamento⁸⁶. No gênero *Acinetobacter spp.* os principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos são através das beta-lactamases de classe B e D de Ambler, as conhecidas metalo-beta-lactamase e oxacilinases (OXA), respectivamente⁹². As drogas ativas contra o organismo resistente aos carbapenêmicos, são as polimixinas, sulbactam e minociclina, porém, há relatos na literatura de resistência à ampicilina-sulbactam em cepas de *A. baumannii* produtores de OXA-23, servindo de alerta para o controle e monitoramento de patógenos MDR⁹³.

1.3 Patógenos MDR na interface comunitária e hospitalar

Desde muito tempo tem se teorizado a possibilidade de disseminação de microrganismos de origem nosocomial na comunidade⁹⁴. As infecções causadas por patógenos resistentes, são normalmente encontradas em ambientes hospitalares, porém há a difusão dos MDR dos hospitais para os serviços de saúde, contribuindo para a disseminação dos mesmos nos sistemas gerais de saúde⁹⁵.

As infecções são divididas em início na comunidade (CO – do inglês, *community onset*) e infecções nosocomiais, ou infecção hospitalar (HA – do inglês, *healthcare associated*), mais recentemente definida como infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS)⁹⁶. A diferença entre ambas, é a presença de cultura microbiológica positiva dentro de 48 horas da admissão hospitalar (CO) e após 48 horas (HA). Dentro das infecções comunitárias, são classificadas em duas categorias: início de comunidade (CO) quando há isolamento do microrganismo na comunidade, independentemente de internações anteriores; associado à comunidade (CA – do inglês, *community associated*), quando não se encaixa na classificação anterior^{96,97}.

De acordo com o esquema representado na **Figura 1**, pessoas que adquiriram microrganismos MDR na comunidade (CA) ou adquiriram possivelmente em serviços de saúde, mas manifestaram infecção na comunidade (CO), carregam esses agentes para o hospital. Por outro lado, pessoas que adquiriram esses microrganismos MDR no ambiente hospitalar e que retornam à comunidade (RC), podem contribuir para a circulação e manutenção desses patógenos em serviços de saúde próximos a sua residência. Segundo a literatura, outros estudos corroboram com nossa hipótese, apontando que a disseminação dessas cepas ocorrem de modo

dinâmico, envolvendo o contato direto interpessoal nas famílias ou fômites, animais domésticos, alimentos, meio ambiente, fazendas, restaurantes, locais de trabalhos, shoppings, praças, serviços de saúde, clube esportivos, escolas e sistema prisional, que em combinação com a susceptibilidade do hospedeiro e fatores de virulência, contribuem para a infecção, disseminação e perpetuação desses agentes MDR⁹⁸. Por razões operacionais, utilizaremos ao longo desse estudo o termo *Community-onset* (CO) para descrever tanto os verdadeiros CO quanto os CA. A razão para isso é que se trata de um termo mais abrangente e menos ambíguo.

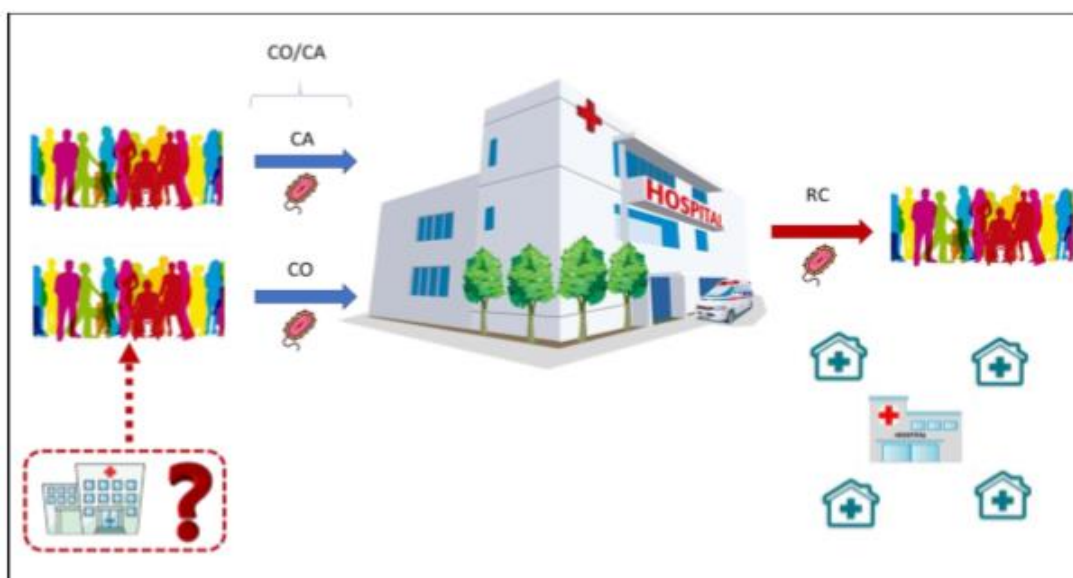


Figura 1: Representação da distribuição de patógenos na interface comunitária e hospitalar. Nota: CA, Community-associated; CO-Community-onset; RC, retornando à comunidade.

Nos EUA, em um estudo dirigido pelo Center of Disease Control (CDC), revela que existam aproximadamente cerca de 722 mil infecções relacionadas aos cuidados de saúde nos hospitais de cuidados agudos²¹. De acordo com a literatura, pacientes com infecção de início comunitário, apresentam uma alta taxa de mortalidade em 30 dias (40,4%) e uma alta chance de receberem terapia inadequada (83,6%)⁹⁹. Essas cepas precisam se adaptar e sobreviverem na comunidade sob a variação de

temperatura, formação de biofilmes e tolerância ao sistema imunológico do hospedeiro⁹⁶. Em relação à infecção de MRSA na comunidade, os fatores de risco para a população envolvem desvantagem socioeconômicas, incluindo fômites e contaminação ambiental, tabagismo, infecção de pele, DM e obesidade¹⁰⁰. Um estudo realizado em Los Angeles e Chicago, demonstrou que as cepas individuais de CA-MRSA são transmitidas dentro das famílias e podem persistir por cerca de 2,5 a 8,5 anos, enfatizando que a interrupção da transmissão domiciliar deve ser primordial no controle da infecção comunitária¹⁰¹. Aproximadamente 20 a 30% dos contatos domiciliares de pacientes infectados por cepas CA-MRSA, são colonizados pelo patógeno¹⁰².

As “Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde” (IRAS) são um grave problema de saúde pública no Brasil, indicando sinais evidentes de inadequação no sistema de saúde^{19,103}. As IRAS são consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um dos grandes desafios atuais³, com grande impacto na morbimortalidade, tempo de internação e gastos com procedimentos diagnósticos e terapêuticos, afetando diretamente o paciente no âmbito psicológico, social e econômico^{104,105}. As IRAS representam uma ameaça de saúde pública, já que são responsáveis pelo aumento nos índices de morbimortalidade dos pacientes, além de aumentar seu tempo de internação e os custos referentes à internação²⁵.

São inúmeros os fatores de risco para infecção por patógenos MDR, incluindo internação hospitalar nos últimos 90 dias, terapia antimicrobiana prévia, terapia imunossupressora, residência em casas de repouso ou cuidados prolongados em serviços de saúde, diálise nos últimos 30 dias e contato com um membro da família com patógeno resistente²¹. Segundo a literatura, quase um terço das infecções hospitalares e cerca de 60% das infecções ocorridas dentro das UTIs, são causadas

por bacilos Gram negativos¹⁰⁶. A chance de o paciente com IRAS evoluir para óbito é de 2,6 vezes maior quando comparado àqueles sem aquisição de IRAS⁹⁰. A pneumonia e infecção de corrente sanguínea representam 90% das infecções e juntas, são responsáveis por 60% da mortalidade apenas nos EUA¹⁰⁷.

A implantação de medidas de controles de infecções é importante para os hospitais e centro de cuidados agudos, e devem seguir as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), tanto no diagnóstico de microrganismos MDR, isolamento dos mesmos, programas educacionais na higienização das mãos e identificação de fatores de risco para a sua aquisição²¹. Os levantamentos de vigilância são de suma importância, pois relatam a atual distribuição de organismos MDR no local, fornecendo dados que auxiliam na implementação de medidas de controle para a resistência antimicrobiana²⁵. Quanto às infecções adquiridas na comunidade, estudos demonstram que a intervenção educacional baseada em exposições de pôsteres, panfletos, transmissão em rádios, apresentação de slides para a comunidade, algoritmo de tratamento médico e palestras escolares, contribuem para a diminuição da transmissão da infecção, pois há uma melhora significativa no conhecimento da população com a higienização das mãos e uso de antimicrobianos¹⁰⁰.

A epidemiologia é utilizada como base no processo de entendimento entre saúde-doença e a geografia procura identificar espacialmente associações plausíveis entre o adoecimento e morte nas coletividades^{108,109}. Recentemente, o georreferenciamento pode ser definido como um conjunto de tecnologias que voltadas para a coleta e tratamento de informações espaciais através de um ponto de referência, delimitando uma área específica a ser estudada¹¹⁰. O conhecimento espacial de bactérias multirresistentes é de suma importância para a elucidação de

casos de IH, observando através de georreferenciamento se esses eventos ocorrem de forma aleatória, de modo aglomerado ou se está regularmente distribuídos²⁴. Devido à fatores já mencionados, a disseminação de multirresistentes se tornou alvo global e regional, tornando difícil as maneiras de contenção¹¹¹.

Objetivos

2. OBJETIVOS

- Identificar fatores associados a infecções por microrganismos multidroga-resistentes (MDR) do grupo ESKAPE identificados na comunidade (*Community-onset*, CO) atendidos no complexo hospitalar do Hospital Estadual, Hospital de Base de Bauru, Maternidade Santa Isabel e Hospital Estadual Manoel de Abreu.
- Identificar, quantificar e georreferenciar domicílios de sujeitos colonizados ou infectados por patógenos multidroga-resistentes (MDR) do grupo ESKAPE de possível origem comunitária (grupo CO-MDR)
- Identificar, quantificar e georreferenciar domicílios de sujeitos com patógenos MDR do grupo ESKAPE adquiridos nos hospitais de interesse do estudo (grupo RC) e que receberam alta com encaminhamento para seus domicílios.
- Identificar associação espacial entre domicílios de carreadores de agentes MDR (grupos CO e RC) e serviços de saúde, com ênfase em hospitais secundários e unidades básicas de saúde.

Metodologia

3. METODOLOGIA

3.1. Local do estudo

O estudo foi realizado no complexo hospitalar localizado no município de Bauru (328 Km de São Paulo, capital), composto pelos seguintes hospitais: Hospital Estadual de Bauru (HEB, 318 leitos), Hospital de Base de Bauru (HBB, 200 leitos), Maternidade Santa Isabel (MSI, 71 leitos) e Hospital Estadual Manoel de Abreu (HEMA, 57 leitos). Todos esses hospitais são administrados pela Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP), uma Organização Social de Saúde ligada à Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB). Eles contam com Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e retaguarda laboratorial incluindo laboratórios de microbiologia (localizado no HEB e HBB). Todos os dados do estudo são referentes aos anos de 2014 a 2016.

3.2. Delineamento do projeto e inclusão de sujeitos

O projeto teve delineamento retrospectivo misto individual/ecológico. Os sujeitos foram identificados a partir de resultados de culturas (clínicas e de vigilância) em arquivos eletrônicos dos laboratórios de microbiologia. Foram incluídos aqueles que apresentaram no período de estudo (2014 a 2016) os seguintes patógenos de interesse: VRE, MRSA, enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) e bacilos Gram negativos não fermentadores resistentes a carbapenêmicos (*P. aeruginosa*, CRA; *Acinetobacter baumannii*, CRAB). Outros critérios de inclusão foram associados à construção de dois grupos de casos:

- “De início na comunidade” (**CO**, *Community-Onset*): todos os pacientes ambulatoriais ou internados que apresentaram, em menos de 48 horas da admissão, culturas clínicas e de vigilância com patógenos de interesse, para os

quais não se conseguiu identificar internação nos últimos seis meses em prontuário eletrônico. Os pacientes que apresentaram algum evento hospitalar dentro desse período, foram excluídos do estudo. Não diferenciamos nesse grupo agentes possivelmente associados à comunidade daqueles que podem ter sido adquiridos em serviços de saúde, mas requeremos seis meses de distância de qualquer internação ou procedimento invasivo.

- “Retornando à comunidade” (**RC**): todos os pacientes que adquiriram um dos patógenos de interesse no hospital, após 48 horas da admissão hospitalar e receberam alta com encaminhamento aos seus domicílios.

Os prontuários dos pacientes foram revisados para a correta classificação de sujeitos nos grupos de estudo.

3.3. *Estudo de determinantes de patógenos CO-ESKAPE*

Foi realizado um estudo caso-controle para identificação de fatores associados ao carreamento de patógenos CO-ESKAPE. Os dados de interesse incluíram aspectos demográficos (sexo, idade, procedência), comorbidades (diabetes Mellitus, doença pulmonar, doença renal, doença hepática, doença cardíaca, doença do sistema nervoso central, HIV/AIDS, neoplasia sólida e leucemia/linfoma), uso de antimicrobianos prévios e durante a internação, sinais e sintomas gerais. Foram utilizados como grupo controle, outros pacientes atendidos no mesmo serviço e mesmo período (mês) que os pacientes casos, porém, com culturas negativas para os patógenos de interesse.

Os dados foram digitados no software estatístico EPI INFO (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta-GA, USA) e analisados com SPSS 20(IBM, Armonk-NY, USA). Para identificar fatores associados ao desfecho de interesse

(presença de CO-ESKAPE), foram realizados testes univariados (Chi-quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste U de Mann-Whitney e Teste T de Student, quando indicados) e regressão logística. A seleção de variáveis na regressão logística, foi realizada por modelo de recuos (*backward*) com critério de 0,05 a 0,1 para entrada e permanência nos modelos.

3.4. Estudos de epidemiologia espacial

Todos os sujeitos pertencentes aos grupos CO e RC, tiveram seus endereços geocodificados, isto é, convertidos em coordenadas geográficas de latitude e longitude. Para essa etapa, restringiu-se o espaço de análise (e, portanto, a procedência de sujeitos) aos 68 municípios que compõem a Direção Regional de Saúde (DRS) de Bauru. Foi realizada a busca em banco de dados de domínio público (cnes.datasus.gov.br) de endereços de hospitais e UBS nos municípios, realizando a geocodificação.

A partir da matriz de localização obtida, realizamos inicialmente a representação gráfica da densidade de domicílios com ocupantes pertencentes aos grupos de estudo CO e RC^{106,107}. A seguir, foi realizado a análise descritiva da proximidade entre domicílios e serviços de saúde (unidades básicas, ambulatorios e hospitais). Estas análises espaciais descritas, foram realizadas no software ArcGIS 10 (ESRI, Redlands-CA, USA).

Para os dados de MDR (tanto grupo CO quanto RC), foi calculada a distância euclidiana entre as coordenadas UTM das residências dos pacientes CO e RC em relação as coordenadas das UBS's, dos hospitais e de outros serviços de saúde. Para realizar as comparações de MRSA com outras bactérias, foi ajustado um Modelo Linear Generalizado (GLM) com distribuição gama e função de ligação log, sendo a variável resposta a distância mínima dos pacientes CO e RC em relação aos serviços

de saúde. Em todos os testes de comparação de médias foram considerados $p < 0,05$ como o nível de significância estatística, sendo estas análises realizadas no programa SAS for Windows, versão 9.4 (SAS Company, Cary, NC, USA).

Diversos estudos já associaram o georreferenciamento com demais doenças como Dengue, HIV, tuberculose e pneumonia^{109,110,111}. Atualmente com os recursos computacionais, é possível atualizar mapas sem a necessidade de fazê-los manualmente¹¹². Por meio do geoprocessamento, é possível revelar particularidades de grupos sociais no modo de adoecer e morrer, correlacionando-os com condições de vida e eventos de saúde do paciente, observando grande heterogeneidade social da distribuição de pobreza¹¹².

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. *Fatores associados a CO-MDR (CO-ESKAPE)*

De 2014 a 2016, identificamos 166 pacientes portadores de CO-MDR, distribuídos da seguinte forma: Gram-positivos, 75 pacientes (MRSA, 72; VRE, 3); Gram-negativos, 91 (CRAB, 49; CRPA, 25; CRE, 17). Os espécimes de cultura foram: swabs (oral, retal, queimadura), 99; secreções aspiradas, 27; aspirado traqueal, 17; urina, 15; sangue, 8. Foi realizado um estudo caso-controle, com dois controles selecionados do mesmo serviço ambulatorial ou unidades hospitalares. Foram analisados 166 casos e 318 controles. A **Tabela 1** apresenta a análise univariada, enquanto a **Tabela 2** traz o resultado do modelo final de regressão logística.

Tabela 1. Análise univariadas de fatores de risco para microrganismos multidroga-resistentes identificados na comunidade (CO).

Análise univariada				
Fatores de risco	Casos (166)	Controles (318)	OR (IC95%)	p
<i>Dados demográficos</i>				
Sexo masculino	99 (59,6)	161 (50,6)	1,44 (0,99-2,11)	
Idade, mediana (quartis)	62 (44-77)	58 (40-72)	...	0,06
<i>Internações anteriores (> 6 meses)</i>	77 (45,7)	113 (30,3)	1,57 (1,07-2,30)	0,02
Doença cardíaca	33 (19,9)	94 (26,4)	0,69 (0,44-1,09)	0,11
Doença pulmonar	26 (15,7)	24 (7,5)	2,28 (1,26-4,11)	0,005
Doença renal	19 (11,4)	19 (5,0)	2,03 (1,-5-3,96)	0,03
Doença hepática	9 (5,4)	7(2,2)	2,55 (0,93-6,97)	0,06
Diabetes mellitus	38 (22,9)	60 (18,9)	1,28 (0,81-2,02)	0,3
Doença do Sistema Nervoso Central	35 (21,1)	48 (15,1)	1,50 (0,93-2,43)	0,1
Neoplasia sólida	5 (3,0)	19 (6,0)	0,49 (1,8-1,33)	0,15
Linfoma/Leucemia	1 (0,6)	1 (0,3)	1,92 (0,12-39,91)	1
Aids	1 (0,6)	1 (0,3)	1,92 (0,12-39,91)	1
Índice de Charlson, mediana (limites)	1 (0-4)	1 (0-3)	...	0,03
<i>Outros dados relevantes</i>				
Uso recente de antimicrobianos	4 (2,4)	9 (2,8)	0,85 (0,26-2,80)	1,00

Obs.: Dados em número (%) exceto quando especificado. Resultados significantes realçados em negrito. OR, Odds Ratio. IC, Intervalo de Confiança.

Tabela 2. Análise multivariada (regressão logística) de fatores preditores para microrganismos multidroga-resistentes identificados na comunidade (CO-MDR).

Fator de Risco	OR (IC95%)	p
Doença pulmonar	2,30 (1,26-4,23)	0,007
Internação prévia	1,51 (1,01-2,24)	0,04

OR, Odds Ratio. IC, Intervalo de Confiança.

De forma interessante, quando realizamos análises separadas para Gram-positivos e Gram-Negativos, os resultados são consideravelmente diferentes (Tabela 3).

Tabela 3. Análise multivariada (regressão logística) de fatores preditores para microrganismos multidroga-resistentes identificados na comunidade (CO-MDR), estratificados por Gram-positivos e Gram-negativos.

Fator de Risco	OR (IC95%)	p
<i>Gram-positivos</i>		
Doença cardíaca	0,48 (0,25-0,95)	0,03
Internação prévia	2,25 (1,34-3,80)	0,002
<i>Gram-negativos</i>		
Idade (anos)	1,02 (1,01-1,03)	0,008
Doença pulmonar	2,53 (1,27-5,24)	0,001
Doença hepática	4,05 (1,38-11,94)	0,01

OR, Odds Ratio. IC, Intervalo de Confiança.

4.2. Epidemiologia espacial dos grupos CO e RC

4.2.1. Grupo CO-MDR

Os 166 casos do grupo CO foram submetidos a geocodificação, e a distribuição espacial dos domicílios é mostrada na **Figura 2**.

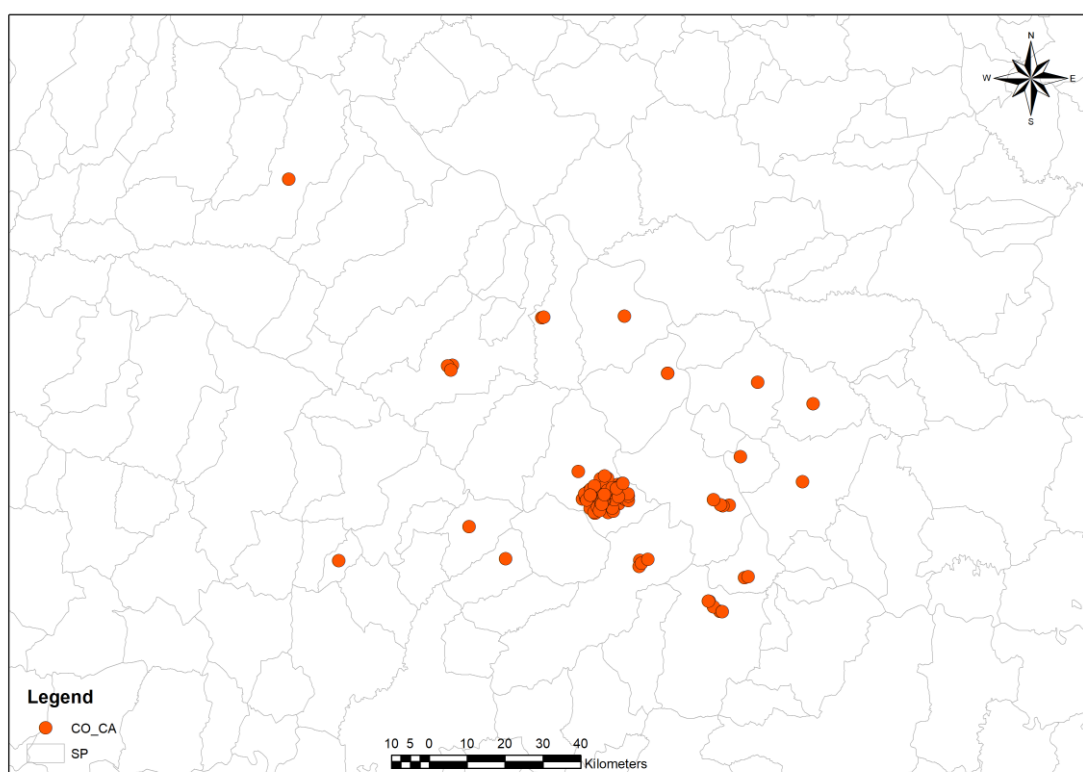


Figura 2. Georreferenciamento de domicílios de sujeitos com patógenos multidroga-resistentes adquiridos ou isolados a partir de infecção iniciada na comunidade (grupo CO-MDR).

A distância entre esses domicílios e serviços de saúde (não especificando o tipo de serviço) é apresentada na **Figura 3**.

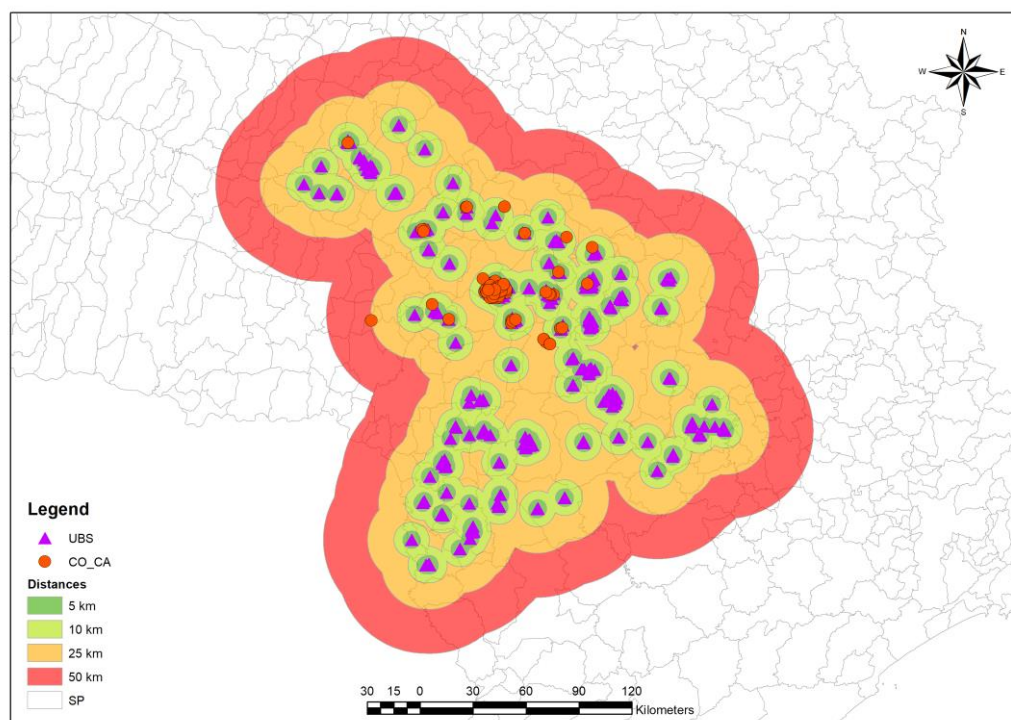


Figura 3. Distância entre domicílios de sujeitos do Grupo CO-MDR e serviços de saúde.

Já as **Figuras 4, 5 e 6** mostram respectivamente as distâncias euclidianas entre os domicílios desse grupo e Unidades Básicas de Saúde, Hospitais e outros serviços de saúde (ambulatorios, pronto-socorros, etc).

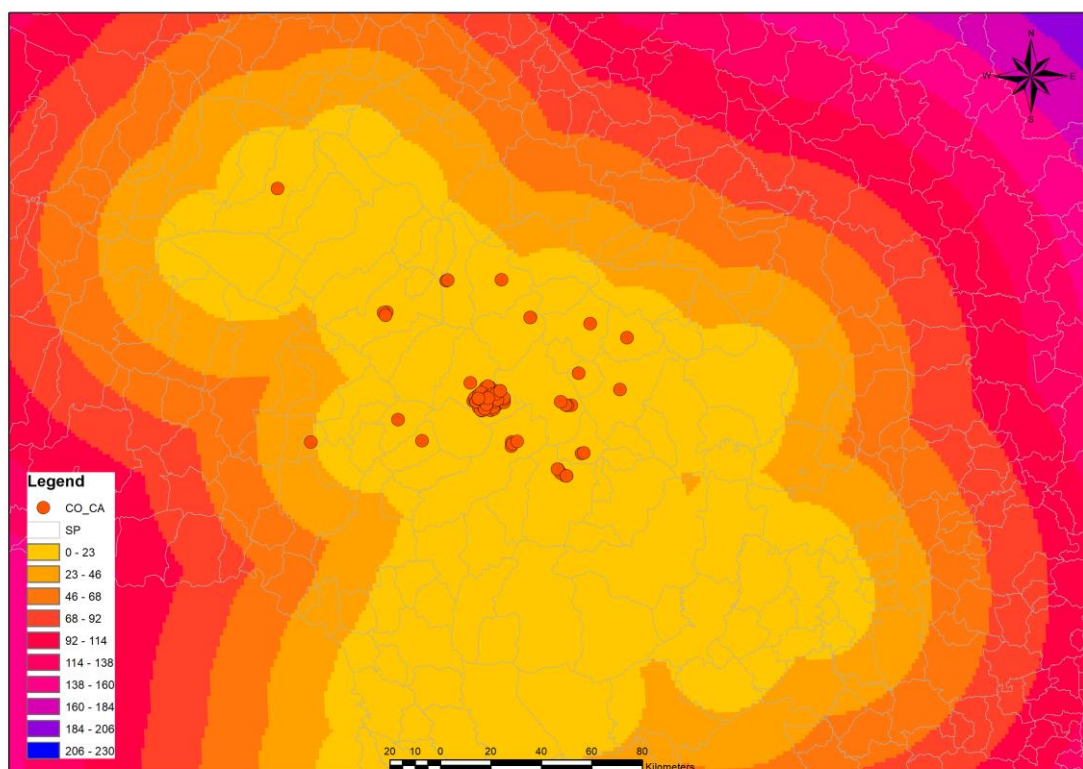


Figura 4. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo CO-MDR e unidades básicas de saúde.

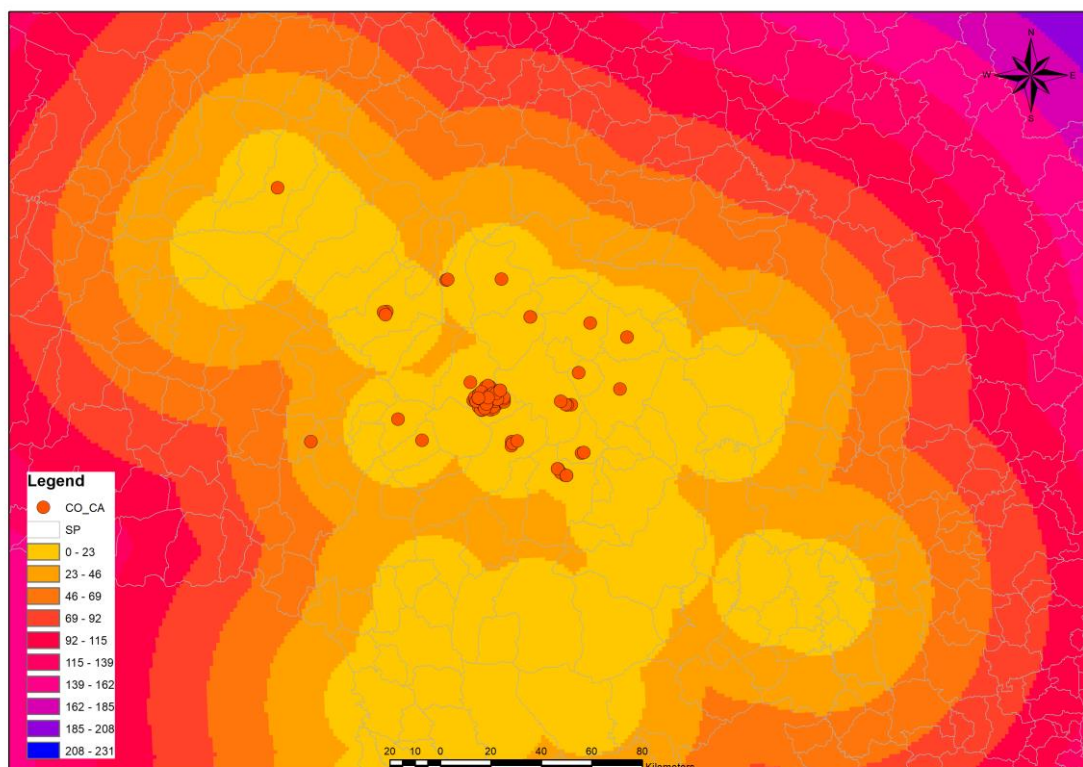


Figura 5. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo CO-MDR e hospitais.

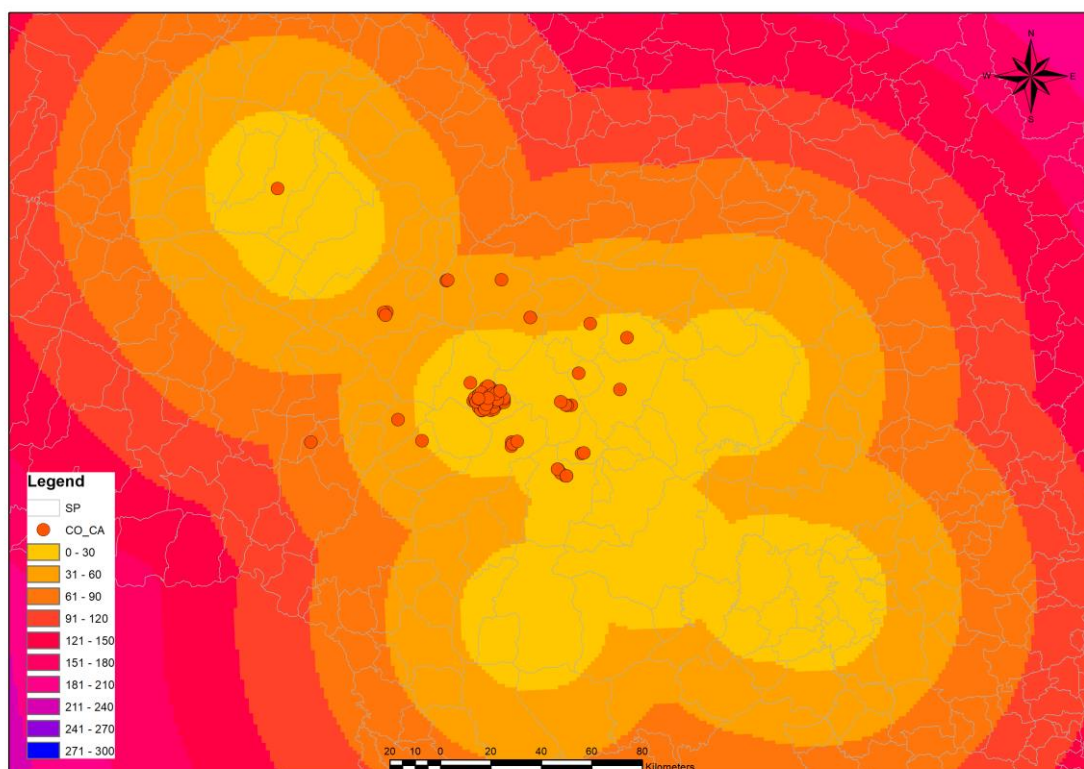


Figura 6. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo CO-MDR e outros serviços de saúde (ambulatórios de especialidade, pronto-socorros, etc).

Detectando que os portadores de CO-MDR residiam em geral próximo a serviços de saúde, nossa etapa seguinte consistiu em testar se havia alguma diferença dessa proximidade entre os microrganismos específicos (**Tabelas 4, 5 e 6**).

Tabela 4. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes portadores de CO-MDR e unidades básicas de saúde (UBS).

microorganismo	microorganismo	Estimate	Standard Error	z Value	p
A _ MRSA	B _ VRE	0.002810	0.02267	0.12	0.9014
A _ MRSA	C _ CRE	0.008532	0.009673	0.88	0.3777
A _ MRSA	D _ CRAB	-0.00440	0.006873	-0.64	0.5217
A _ MRSA	E _ CRPA	-0.00283	0.008174	-0.35	0.7290
B _ VRE	C _ CRE	0.005722	0.02394	0.24	0.8111
B _ VRE	D _ CRAB	-0.00721	0.02296	-0.31	0.7533
B _ VRE	E _ CRPA	-0.00564	0.02338	-0.24	0.8093
C _ CRE	D _ CRAB	-0.01294	0.01032	-1.25	0.2101
C _ CRE	E _ CRPA	-0.01136	0.01123	-1.01	0.3116
D _ CRAB	E _ CRPA	0.001572	0.008933	0.18	0.8603

Como se pode perceber, não houve diferença entre a proximidade de residência e UBS para nenhum dos grupos testados.

Tabela 5. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes portadores de CO-MDR e hospitais.

microorganismo	Microrganismo	Estimate	Standard error	Z value	p
A _ MRSA	B _ VRE	-2.1449	0.4203	-5.10	<.0001
A _ MRSA	C _ CRE	-2.1449	0.1793	-11.96	<.0001
A _ MRSA	D _ CRAB	-2.1449	0.1274	-16.83	<.0001
A _ MRSA	E _ CRPA	-2.1449	0.1515	-14.15	<.0001
B _ VRE	C _ CRE	0.000032	0.4439	0.00	0.9999
B _ VRE	D _ CRAB	-0.00003	0.4256	-0.00	0.9999
B _ VRE	E _ CRPA	-6.83E-6	0.4334	-0.00	1.0000
C _ CRE	D _ CRAB	-0.00006	0.1914	-0.00	0.9997
C _ CRE	E _ CRPA	-0.00004	0.2082	-0.00	0.9998
D _ CRAB	E _ CRPA	0.000025	0.1656	0.00	0.9999

Nota-se, nesta análise, que os carreadores de vários microrganismos residiam mais próximo a serviços de saúde quando comparados àqueles carreando MRSA.

Tabela 6. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes portadores de CO-MDR e outros serviços de saúde (ambulatórios de especialidades, pronto-socorros, etc).

microorganismo	microorganismo	Estimate	Standard Error	z Value	p
A _ MRSA	B _ VRE	-1.1159	0.5850	-1.91	0.0564
A _ MRSA	C _ CRE	-1.1159	0.2496	-4.47	<.0001
A _ MRSA	D _ CRAB	-1.1160	0.1774	-6.29	<.0001
A _ MRSA	E _ CRPA	-1.1159	0.2109	-5.29	<.0001
B _ VRE	C _ CRE	0.000032	0.6178	0.00	1.0000
B _ VRE	D _ CRAB	-0.00003	0.5923	-0.00	1.0000
B _ VRE	E _ CRPA	-6.82E-6	0.6032	-0.00	1.0000
C _ CRE	D _ CRAB	-0.00006	0.2664	-0.00	0.9998
C _ CRE	E _ CRPA	-0.00004	0.2898	-0.00	0.9999
D _ CRAB	E _ CRPA	0.000025	0.2305	0.00	0.9999

Nota-se, mais uma vez, que os carreadores de vários microrganismos residiam mais próximo a serviços de saúde quando comparados àqueles carreando MRSA.

4.3.2. Grupo RC-MDR

Quanto aos sujeitos que adquiriram microrganismos MDR no hospital e receberam alta (grupo RC), estes foram um total de 1595 sujeitos, que carreavam 2222 patógenos. A quantidade de patógenos por paciente é mostrada na **Figura 7**, enquanto a distribuição potencial dos patógenos é apresentada na **Figura 8**.

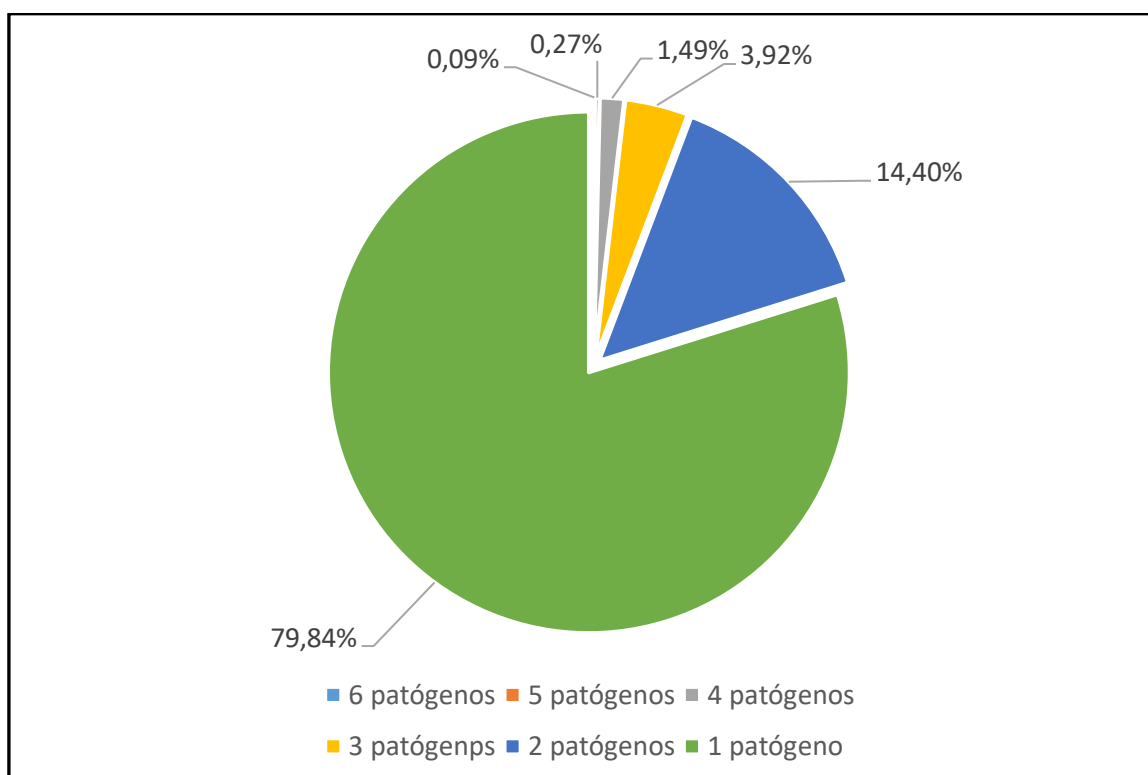


Figura 7. Número de patógenos carregados por cada sujeito do grupo RC (total de sujeitos: 1595).

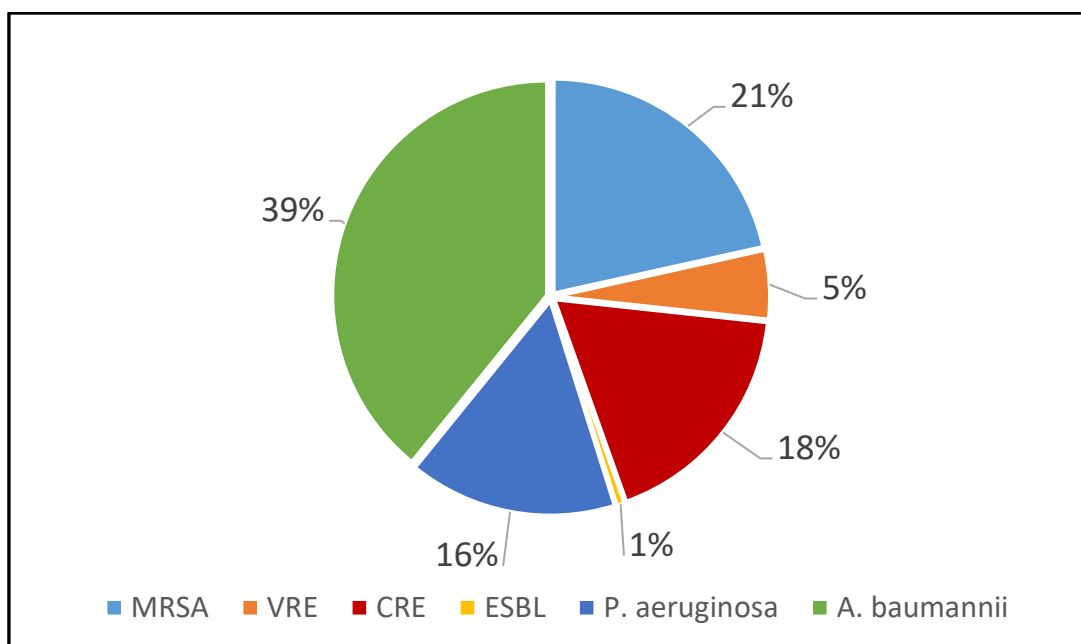


Figura 8. Distribuição de patógenos no grupo RC (total de patógenos=2222).

A distribuição espacial de domicílios dos sujeitos do grupo RC é apresentada na

Figura 9.

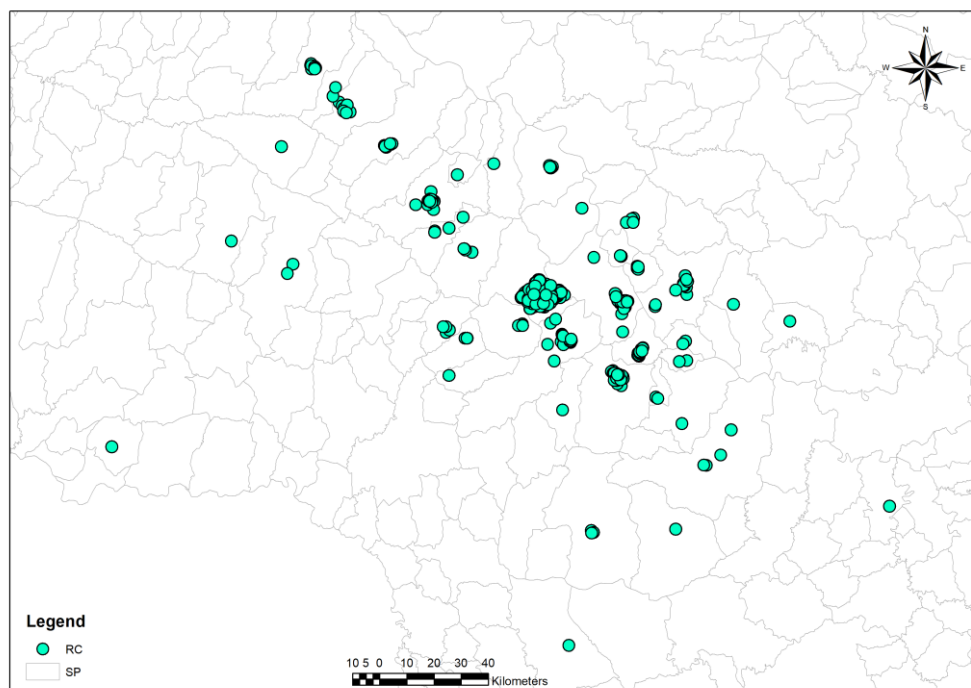


Figura 9. Georreferenciamento de domicílios sujeitos que adquiriram microrganismos multidroga-resistentes no hospital e receberam alta.

Já a **Figura 10** apresenta a distância desses domicílios aos serviços de saúde (não discriminados).

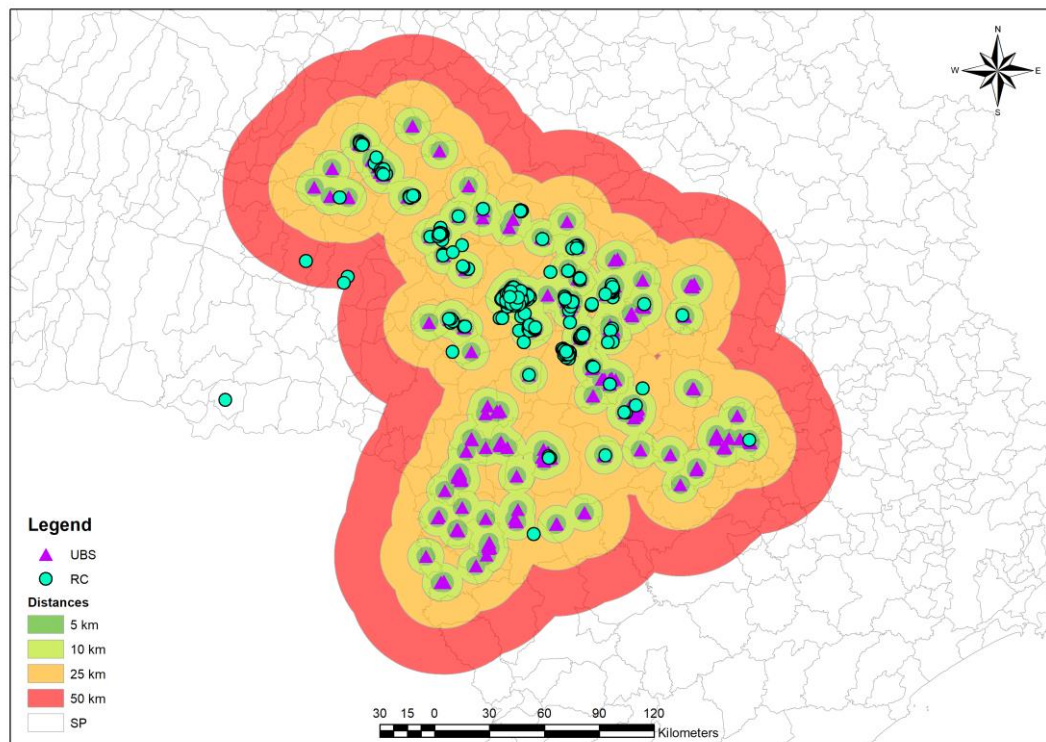


Figura 10. Distância entre domicílios de sujeitos do grupos RC e serviços de saúde.

Assim como na sessão anterior, as **Figuras 11, 12 e 13** mostram distâncias euclidianas entre esses domicílios e unidades básicas de saúde, hospitais e outros serviços de saúde.

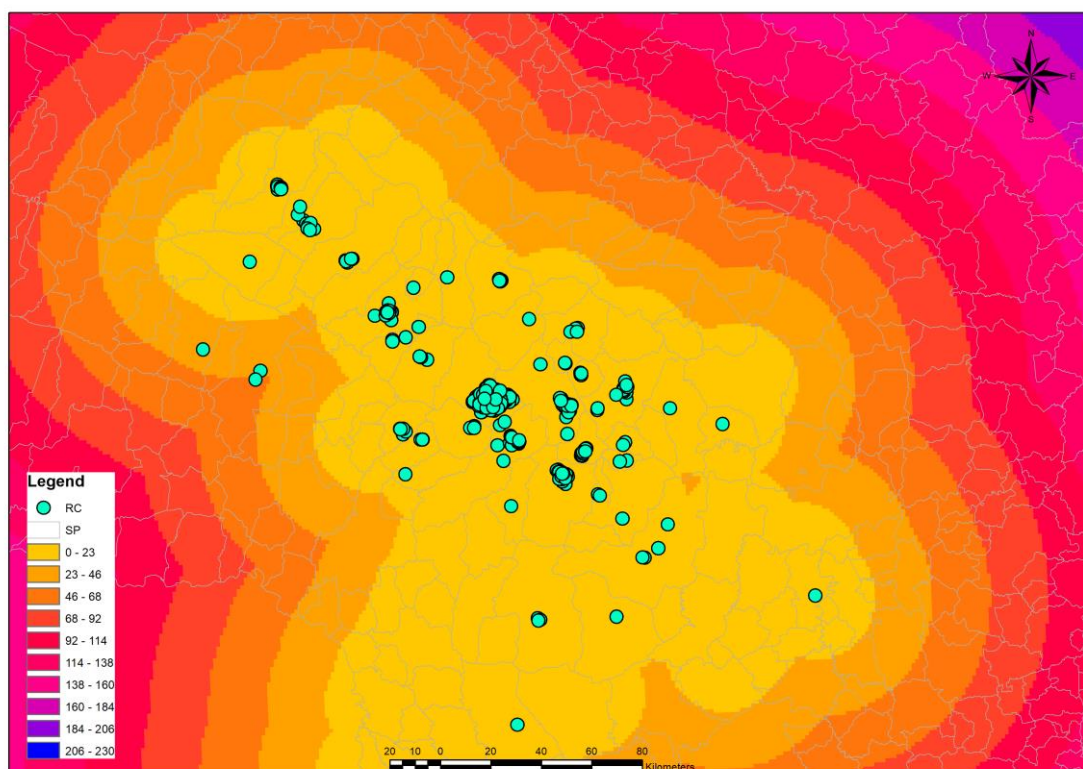


Figura 11. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo RC. e unidades básicas de saúde.

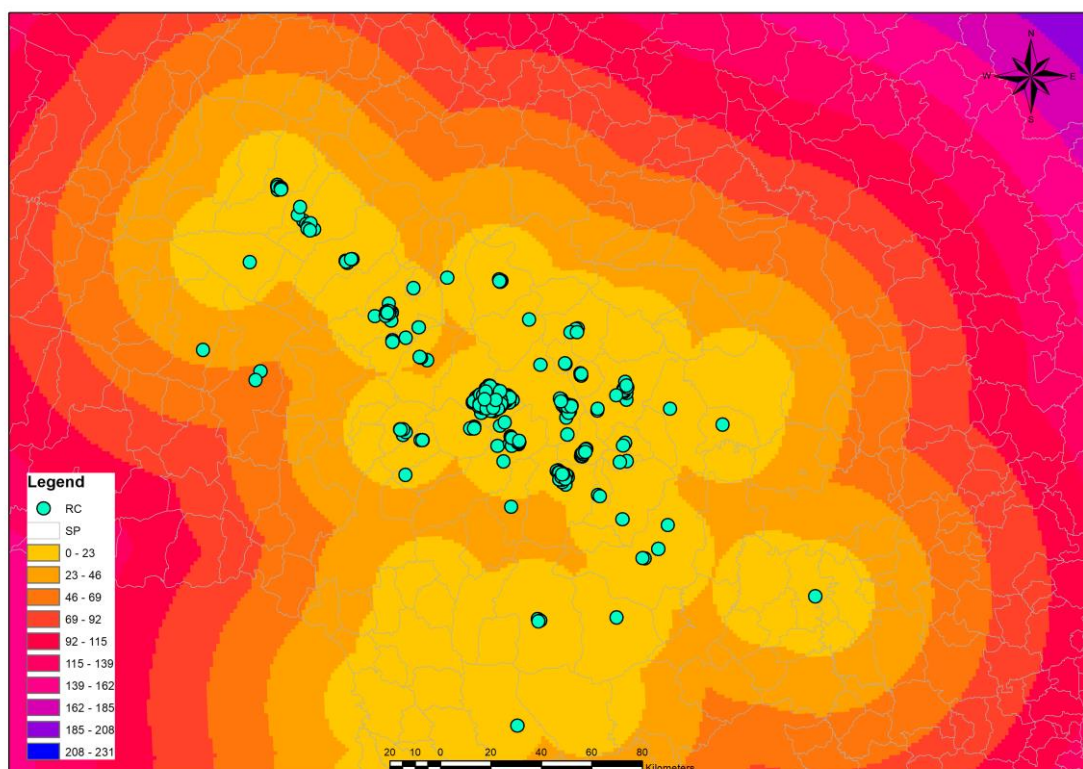


Figura 12. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo RC. e hospitais.

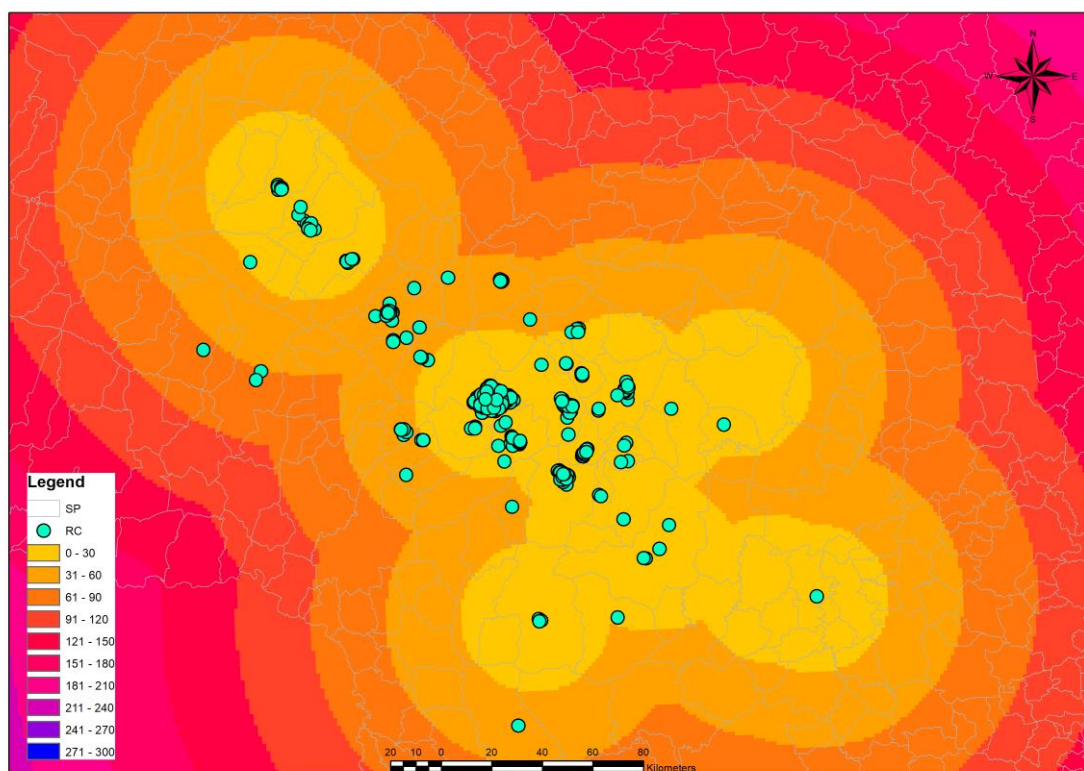


Figura 13. Distância euclidiana entre domicílios de sujeitos do Grupo RC. e outros serviços de saúde (ambulatórios de especialidades, pronto-socorros, etc).

Em todos os casos pode-se constatar a relativa proximidade entre domicílios e locais de atendimento à saúde.

Complementarmente, as **Tabelas 7, 8 e 9** apresentam modelagem para avaliação de diferença de distâncias mínimas entre os domicílios de sujeitos do grupo RC e serviços de saúde.

Tabela 7. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes do grupo RC e unidades básicas de saúde (UBS).

microorganismo	microorganismo	Estimate	Standard Error	z Value	P
A _ MRSA	B _ VRE	0.6397	0.4743	1.35	0.1774
A _ MRSA	C _ CRE	-5.5631	0.1116	-49.83	<.0001
A _ MRSA	D _ CRAB	-6.2149	0.09322	-66.67	<.0001
A _ MRSA	E _ CRPA	-6.2149	0.1127	-55.14	<.0001
B _ VRE	C _ CRE	-6.2028	0.4762	-13.02	<.0001
B _ VRE	D _ CRAB	-6.8547	0.4722	-14.52	<.0001
B _ VRE	E _ CRPA	-6.8547	0.4765	-14.39	<.0001
C _ CRE	D _ CRAB	-0.6519	0.1024	-6.36	<.0001
C _ CRE	E _ CRPA	-0.6519	0.1204	-5.41	<.0001
D _ CRAB	E _ CRPA	-1.4E-6	0.1036	-0.00	1.0000

Neste caso, talvez pelo maior número de sujeitos e consequente poder estatístico, observamos diversas diferenças significantes entre as distâncias mínimas para UBS.

Tabela 8. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes do grupo RC e hospitais.

microorganismo	microorganismo	Estimate	Standard Error	z Value	P
A _ MRSA	B _ VRE	-0.3097	0.3565	-0.87	0.3851
A _ MRSA	C _ CRE	-0.3097	0.08390	-3.69	0.0002
A _ MRSA	D _ CRAB	-0.3097	0.07006	-4.42	<.0001
A _ MRSA	E _ CRPA	-0.3097	0.08471	-3.66	0.0003
B _ VRE	C _ CRE	6.103E-8	0.3579	0.00	1.0000
B _ VRE	D _ CRAB	-1.24E-6	0.3549	-0.00	1.0000
B _ VRE	E _ CRPA	-2.12E-6	0.3581	-0.00	1.0000
C _ CRE	D _ CRAB	-1.3E-6	0.07698	-0.00	1.0000
C _ CRE	E _ CRPA	-2.18E-6	0.09051	-0.00	1.0000
D _ CRAB	E _ CRPA	-8.82E-7	0.07785	-0.00	1.0000

Mais uma vez, as diferenças observadas envolvem geralmente o MRSA e os bacilos Gram-negativos (CRE, CRAB e CRPA).

Tabela 9. Comparação de distâncias mínimas entre domicílios de pacientes do grupo RC e outros serviços de saúde (ambulatórios de especialidade, pronto-socorros, etc).

microorganismo	microorganismo	Estimate	Standard Error	z Value	P
A _ MRSA	B _ VRE	-0.2273	0.3116	-0.73	0.4658
A _ MRSA	C _ CRE	-0.2273	0.07334	-3.10	0.0019
A _ MRSA	D _ CRAB	-0.2273	0.06124	-3.71	0.0002
A _ MRSA	E _ CRPA	-0.2273	0.07404	-3.07	0.0021
B _ VRE	C _ CRE	-1.75E-6	0.3129	-0.00	1.0000
B _ VRE	D _ CRAB	-3.78E-6	0.3102	-0.00	1.0000
B _ VRE	E _ CRPA	-4.98E-6	0.3130	-0.00	1.0000
C _ CRE	D _ CRAB	-2.02E-6	0.06729	-0.00	1.0000
C _ CRE	E _ CRPA	-3.23E-6	0.07912	-0.00	1.0000
D _ CRAB	E _ CRPA	-1.21E-6	0.06805	-0.00	1.0000

Como em análises anteriores, há diferenças significativas entre o MRSA e os bacilos Gram-negativos.

Tomados em conjunto, essas análises parecem apontar que, tanto em relação a CO-MDR (com exceção da associação espacial com UBS) e RC, os casos de MRSA apresentam maior dispersão em torno de serviços de saúde.

Discussão

5. DISCUSSÃO

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América, reconhece a resistência antimicrobiana como uma das maiores ameaças à saúde humana em todo o mundo⁹⁶. A OMS determina estratégias de vigilância epidemiológica para patógenos do grupo “ESKAPE” na comunidade e nos hospitais¹¹⁸. Diversos estudos ainda mantêm o foco nos hospitais, preterindo a atenção às clínicas de reabilitação, instituição de longa permanência e unidades básicas de saúde⁷³. Na Austrália, estima-se que ocorra 200 mil IRAS anualmente, das quais 50% são evitáveis¹¹⁹. Em nosso estudo, a admissão hospitalar prévia foi associada à aquisição de infecção por MDROs, corroborando com outras pesquisas^{21,100,120,121}. Outros autores relatam a associação positiva de infecções relacionadas aos cuidados de saúde com MDROs Gram-negativos, contrapondo com os nossos achados¹²². De acordo com a literatura, diálise nos últimos 3 meses, internação prolongada (maior que 25 dias), terapia imunossupressora, uso de dispositivos invasivos, comorbidades, descumprimento de normas de precaução e uso inadequado de antimicrobianos, são considerados fatores de risco para aquisição de infecção por MDROs^{21,107,123,124}.

Na comunidade, a formação de biofilmes é determinante para sua adaptação ao sistema imunológico normal do indivíduo⁹⁶. Além de aglomeração populacional, o compartilhamento de roupas e itens, contato com paciente com ferida aberta, nível socioeconômico deficiente, higienização precária, vivência em locais com aglomeração de pessoas e multiplicidade sexual, favorecem à infecção por cepas CA-MRSA^{42,98,100,125,126,127}. Fatores relacionados à menor condição socioeconômica, disparidades raciais, menor nível de escolaridade e inacessibilidade de assistência médica, contribuem para aquisição e manutenção de cepas MDR na comunidade¹²⁸,

especialmente quando associadas à falta de aplicabilidade de leis, corrupção e vigilância epidemiológica inoperante¹¹⁸. Em relação à infecção por cepas HA-MRSA, elas estão relacionadas à indivíduos com idade avançada, por necessitarem de hospitalização recorrente e prolongada, enquanto na comunidade, as cepas CA-MRSA estão associadas à jovens, quem mantém maior contato físico interpessoal¹²⁷.

O agregado familiar é considerado um reservatório para MDRO, especialmente para MRSA, pois a falta da identificação do indivíduo contaminado, acarreta na colonização dos demais membros domiciliares e consequente disseminação para a comunidade^{98,129}. Cerca de 20 a 30% dos contatos domiciliares de um indivíduo infectado por MRSA, são colonizados pelo patógeno, sugerindo a formação de um reservatório domiciliar na comunidade^{96,102}. Um estudo genômico revelou que as cepas USA 300 de MRSA dentro de um domicílio, podem persistir de 2,5 a 8,5 anos, demonstrando que a interrupção da transmissão domiciliar é determinante para o controle da disseminação de CA-MRSA¹⁰⁰. Diversos estudos relatam que o ato de banhar uma criança e compartilhar com ela loções de banho, aumenta o risco de transmissão, assim como a presença de uma criança pequena na família⁹⁸.

Doença renal, diabetes e doenças dermatológicas são relacionadas aos casos de HA-MRSA¹³⁰. Doença cardiovascular foi relacionada positivamente em infecções por *E. coli* ESBL na comunidade (OR:3; IC:95%; 1,1-1,9). Também foi relatada, de forma coerente com nossos achados, associação com hospitalização no último ano (OR:12,8; IC:95%; 6,6-29,7)¹³¹. Outros autores relatam a doença cardíaca como um fator predisponente para infecções por VRE¹³². Hepatopatas possuem disfunções granulocíticas específicas, o que aumentam sua susceptibilidade à infecções¹³³, além de possuírem um desequilíbrio da flora intestinal, predispondo-os à infecção por

MDROs em geral¹³⁴. Devido à imunossupressão instalada, as infecções podem estar presentes na admissão hospitalar ou durante a internação, entre 25 a 30% dos pacientes^{120,135}. Em nosso estudo, as doenças hepáticas foram relacionadas à infecção por MDROs Gram-negativos, o mesmo encontrado em outro estudo¹³⁵.

Pacientes com doenças pulmonares e fibrose cística, são propensos a desenvolverem resistência com colonização bacteriana contínua¹⁰⁶. De acordo com a literatura, pacientes com doenças pulmonares em geral, são predisponentes à adquirirem infecção por patógenos Gram-negativos resistentes, principalmente quando relacionados à instituição de longa permanência e cuidados home care¹³⁶, condizentes com nossos resultados; Esses achados comprovam a importância das comorbidades na promoção da colonização ou infecção por MDROs, como relatados em outros estudos^{132,137}.

Pesquisas realizadas quanto à contaminação do ambiente hospitalar, revelam que o piso e fômites contaminados, elevam a transferência de patógenos para as mãos dos profissionais, acompanhantes e pacientes¹³⁸. Outro estudo revela que 89 de 106 aparelhos celulares de pacientes, estão contaminados por algum microrganismo, e que essa condição demonstra a carga de transmissibilidade para seus domicílios, familiares e outros serviços de saúde¹³⁹, fortalecendo nossos resultados. Apesar de em nossos estudos haver apenas um caso proveniente de instituição de longa permanência, a literatura indica que a taxa de portadores nasais de *A. baumannii* nesses locais, perfaz a taxa de 91,7%, demonstrando que a maioria desses pacientes chegaram nas instituições, colonizados previamente de outros hospitais comunitários^{140,141}. Cerca de 20 a 40% dos residentes de instituições de longa permanência são colonizados por algum MDROs¹⁴². O ambiente de serviços de

saúde pode ficar contaminado de 4 a 5 meses por MRSA e VRE, elevando o risco de aquisição de infecção por outros pacientes em 2 a 3 vezes¹¹⁹.

Medidas de controle de infecção na comunidade incluem higiene pessoal e das mãos frequentes, curativos em lesões, limpeza de roupas e toalhas de banho, evitando o compartilhamento interpessoal, enquanto nos hospitais, aplica-se à vigilância epidemiológica ativa e permanente, higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção individual (EPI) de uso único, antibioticoterapia racional, instituição de precaução, limpeza ambiental correta, treinamento profissional e coorte dos pacientes infectados^{42,143}. Infelizmente, a prática de higienização das mãos ainda é deficiente por alguns profissionais, que revelam não as higienizarem após o uso de luvas¹⁴⁴, ou se fazem são por motivos de bem-estar e não por conscientização do controle de infecção⁵.

Na diária hospitalar, há um triângulo de transmissão ativo, que envolve a prestação de serviços cuidados, paciente e ambiente inanimado circundante, incluindo pias, estetoscópios, aparelho de aferição arterial, grades de camas e teclados de computadores¹⁴⁵. A informação da responsabilidade individual no controle de infecção para os pacientes e acompanhantes é de extrema importância, reforçando sua conscientização quanto à prática¹³⁹. De acordo com o CDC, a ação de controle de infecção se resume em “detectar e proteger”, detectar precocemente as infecções e implementar o isolamento dos pacientes, reduzindo a transmissibilidade hospitalar^{119,143}.

Na comunidade, a intervenção educacional obteve resultados positivos através da exibição de pôsteres, transmissões de rádio, slides comunitários, panfletos e programas escolares educacionais, diminuindo as taxas de infecção por MDR de 242,8 para 129,3 por 10000 indivíduos, aprimorando a conscientização da

população sobre a higienização das mãos e uso racional de antimicrobianos¹⁰⁰. Em domicílios, deve-se evitar o compartilhamento de roupas e objetos, usar luvas durante o manejo de curativo em feridas abertas e descartá-las ao fim do procedimento e desempenhar a correta higienização das mãos antes e depois de qualquer contato com o indivíduo doente, sem a necessidade de mantê-lo em um cômodo isolado¹²⁵.

O uso de antimicrobianos na produção animal, favorece a disseminação de cepas ESBL na comunidade, por meio de alimentos e ambiente contaminado¹⁴⁶. Além disso, deve-se levar em consideração o envolvimento de manipuladores de fármacos, no qual uma pesquisa revelou a alta exposição à poeira de penicilina e supostamente uma associação com sua resistência, podendo ser relacionadas com uma futura colonização de microrganismos nesses indivíduos¹⁴⁷. Portanto, a contaminação ambiental é um potencial mediador da transmissão de MDROs, contribuindo para a reinfecção e colonização de familiares dentro do lar⁹⁸.

A sobrevivência de *A. baumannii* em superfícies inanimadas, é superior a 25 dias, demonstrando o tempo de exposição do patógeno à diversos pacientes e suas consequentes disseminações intra e extrahospitalares¹⁴⁸. *A. baumannii* infecta indivíduos de idade avançada na comunidade⁸⁷. A mortalidade atribuível à CRAB é de 10,6% em alguns estudos¹⁴⁹. Em relação à colonização por VRE, estudos apontam que alguns pacientes permanecem colonizados por semanas ou meses, podendo se estender até a próxima readmissão hospitalar¹⁵⁰. Esses dados certificam os nossos resultados, pois esses pacientes colonizados, frequentam outros serviços de saúde através dos mesmos transportes públicos que os profissionais da saúde utilizam, contribuindo na manutenção da disseminação na comunidade, e através de fômites, para outros serviços hospitalares.

Ainda no que se refere ao nosso estudo caso-controle, é interessante a detecção de internação anterior como fator de risco. Note-se que consideramos apenas internações realizadas há mais de seis meses. Ao todo, internações anteriores foram reportadas em apenas 45,7% dos casos, e somente 27,7% haviam ocorrido no período de seis meses a um ano. Entre as demais, havia cerca de 9,3% com história de internação entre um e cinco anos, e outros 8,7% tinham antecedente de permanência em hospitais há mais de cinco anos. Curiosamente, a associação com internação foi identificada para MRSA (que na verdade poderiam ser CA-MRSA)¹⁵¹ e não para Gram-negativos.

O achado de sujeitos com diversas comorbidades, porém sem exposição recente (ou com nenhuma exposição) a ambiente hospitalar nos leva a teorizar duas hipóteses: (i) carreamento de microrganismos (colonização) por longos períodos de tempo; (ii) transmissão de patógenos em serviços de saúde não hospitalares, frequentados por esses sujeitos. Esta última hipótese aborda um tema pouco relatado – mas, de fato, pouco estudado.¹⁵²

Esse aspecto nos remete aos achados da análise espacial. Como podemos constatar, os pacientes dos grupos CO e RC residem em áreas próximas a serviços de saúde, sejam eles UBS ou outros de maior complexidade. Dada a hierarquização da atenção à saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde¹⁵³ é de se supor que esses grupos frequentem as mesmas unidades. Devemos lembrar que não existe um sistema de comunicação entre hospitais, de forma que esses sujeitos não são identificados como pessoas necessitando de medidas de precaução para transmissão por contato. Não são, portanto, tomados cuidados para prevenir a disseminação de patógenos MDR nesses cenários.

De forma interessante, no grupo CO, não identificamos diferença entre a proximidade com UBS para as residências de carreadores de MRSA em relação a outros MDR. Porém essa diferença foi clara para proximidade com hospitais e outros serviços de saúde. Esse achado reforça que parte dos MRSA sejam CA-MRSA, e, portanto, com disseminação mais ampla, enquanto os demais agentes podem estar associados à proximidade com locais de assistência (e, conseqüentemente, à rotina de frequentar esses ambientes).

Portanto, é plausível a via de transmissão de MDROs entre os serviços de saúde e comunidade, nos quais ocorrem através da inaplicabilidade de normas de instituição de precaução do paciente contaminado, falta de orientação quanto à correta limpeza do ambiente hospitalar, diagnóstico laboratorial retardado, antibioticoterapia inadequada e irracional e acima de tudo, falta da conscientização e educação dos profissionais de saúde quanto ao hábito de higienização das mãos. Atualmente a higienização correta das mãos é considerada a principal prática adotada no controle de infecção hospitalar, juntamente com o uso correto de EPIs no ambiente hospitalar, exclusivamente. Muitos profissionais carregam os patógenos para outros serviços de saúde através de fômites. A ausência de orientação clara sobre a função individual no controle de infecção aos pacientes, acompanhantes e visitantes, acarretam na disseminação de MDROs interpessoal dentro dos hospitais, através de visitas aos demais pacientes internados e extra-hospitalares, por intermédio de transportes públicos, telefones móveis e roupas, atingindo seus domicílios. Todos esses fatores externos, associados à comorbidades, extremos de idade, imunossupressão, cuidados de feridas, hospitalizações recentes e uso inadequado de antibióticos, elevam substancialmente o risco de aquisição de infecções de MDROs nos hospitais e principalmente na comunidade, onde os

domicílios são considerados reservatórios de microrganismos. Compete aos hospitais, instituir uma vigilância epidemiológica ativa, educação continuada aos profissionais envolvidos quanto à higienização das mãos e uso racional de antimicrobianos e orientação objetiva e clara aos pacientes e visitantes sobre os riscos de infecção. Campanhas, propagandas, panfletos informativos, são essenciais para orientar os indivíduos quanto à relevância da ação individual no combate de infecções extra-hospitalares. Obviamente, essas intervenções devem estar interligadas aos esforços governamentais, no que diz respeito ao saneamento básico adequado, melhorias educacionais e socioeconômicos, contribuindo para a redução da transmissibilidade de MDR entre a comunidade, serviços de saúde e redes hospitalares.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

- No período entre 2014 e 2016, foram identificados 166 casos de infecção por microrganismos multidroga-resistentes de início na comunidade (CO-MDR).
- Os fatores associados a CO-MDR foram doença pulmonar e internação prévia. Esses fatores variaram entre Gram-positivos (internação anterior como fator de risco, doença cardíaca como fator de proteção) e Gram-negativos (idade, doença pulmonar e doença hepática como fatores de risco).
- Ao georreferenciar os domicílios, constata-se que tanto os sujeitos com CO-MDR quanto aqueles carreadores de MDR que recebem alta hospitalar residem próximos a serviços de saúde, sejam eles de baixa complexidade (unidades básicas de saúde) ou média complexidade (hospitais secundários).
- Analisando a proximidade dos domicílios aos serviços de saúde, identificamos que esta é em geral menor para os portadores de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, se comparados àqueles que carregam bacilos gram-negativos MDR.
- Tomados em conjunto, nossos achados demonstram a possibilidade de transmissão de microrganismos MDR em ambientes comunitários ou serviços de saúde não hospitalares, um tema que merece maior investigação.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, Perencevich E, Tuite AR, Mermel LA, Geographical Variability of Bacteremia Study Group. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS One*. 2014;9:e114548
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268-81.
3. Rodrigues NCP, Andrade MKN, O'dwyer G, Flynn M, Braga JU, Almeida S et al. Distribution of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro (Brazil): a spatial analysis. *Cien Saúde Coletiva*. 2017; 22:4125-34.
4. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended- spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012; 38:1769-1778.
5. Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 2. 2004. São Paulo: Atheneu.
6. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burhan J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017; 43:1187-119.

7. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaikyakunapruk N. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(S2):S51–60.
8. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1138-43.
9. Whitelaw AC. Role of infection control in combating antibiotic resistance. *S Afr Med J*. 2015;105:421.
10. Goff DA, File TM Jr. The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:539-51.
11. Clements A, Halton K, Graves N, Pettitt A, Morton A, Looke D et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:427-34.
12. Alp E, Leblebicioglu H, Doganay M, Voss A. Infection control practice in countries with limited resources. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;22,10:36.
13. Kaier K, Mutters NT, Frank U. Bed occupancy rates and hospital-acquired infections--should beds be kept empty? *Clin Microbiol Infect*;2012, 18:941-5.
14. Chemaly RF, Simmons S, Dale C Jr, Ghantoji SS, Rodriguez M, Gubb J et al. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. *Ther Adv Infect Dis*. 2014; 2:79-90.

15. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida spp*. *Ann Intern Med*. 2002; 136:834-44.
16. Fortaleza CM, Freire MP, Moreira Filho DC, Ramos MC. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:901-6.
17. Rodrigues MV, Fortaleza CM, Riboli DF, Rocha RS, Rocha C, da Cunha M de L. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit from Brazil. *Burns*. 2013;39:1242-9.
18. Fortaleza CM, Moreira de Freitas F, da Paz Lauterbach G. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control*. 2013; 41:263-5.
19. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014; 48:995-1001.
20. Leiser JJ, Tognim MCB, Bedendo J. Infecções Hospitalares Em Um Centro De Terapia Intensiva De Um Hospital De Ensino No Norte Do Paraná. *Ciência, Cuidado e Saúde [Internet]*. 2007, 2:181-6.
21. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist*. 2016; 22: 412-31.

22. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12.
23. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11:297-308.
24. Calfee DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci*, and other Gram-positives in healthcare. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25:385-94.
25. Esposito S, De Simone G. Update on the main MDR pathogens: prevalence and treatment option. *Le Infezioni in Medicina*. 2017; 4:301-310.
26. Jarrell AS, Kruer RM, Berescu LD, Pronovost PJ, Trivedi JB. Factor associated with in – hospital mortality among critically ill surgical patients with multidrug-resistant Gram negative infections. *J Crit Care*. 2018; 43: 321-26.
27. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Log SH, Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013-2015. *Bras J Infect Dis*. 2017; 21(3): 343-8.
28. Burnham JP, Kwon JH, Olsen MA, Babcock HM, Kollef MH. Readmissions With Multidrug-Resistant Infection in Patients With Prior Multidrug Resistant Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39: 12-9.
29. Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltj KF, Camins BC et al. Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31:28–35.

30. Centro de Vigilância Epidemiológica – Prof. Alexandre Vranjac. Análise dos dados do sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do estado de São Paulo. 2014.
31. Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, Bocking N, Kelly L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*. 2017; 63: 512520.
32. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: 416–422.
33. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197:1079 – 81.
34. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogen. *BioMed Res Intern* 2016: 1-8.
35. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10: 266-278.
36. Alterthum F, Trabulski LR. *Microbiologia*. 6. 2015. São Paulo: Atheneu.
37. O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Optimal Management. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 217–230.
38. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections: Review of the Current Evidence. *Pharmacotherapy*. 2017; 37:579–92.
39. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 1-7.

40. Djembi LF, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S et al. Factor associated with Vancomycin-Resistant Enterococcus Acquisition During a Large Outbreak. *J Infect Public Health*. 2017; 10:185-190.
41. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick e Adelberg: Microbiologia Médica. 24. 2009. Rio de Janeiro:Mc Graw-Nill Interamericana do Brasil.
42. Evangelista SS, Oliveira AC. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial. *Rev Bras Enferm*. 2015;68:136-43.
43. Kong EF, Jonhson JK, Jabra-Rizk MA. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Enemy amidst Us. *PLoS Pathog*. 2016, 12:1-7.
44. Carrel M, Perencevich EN, David MZ. USA300 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 2000–2013. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1973–1980.
45. Pantosti A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with animals and its relevance to human health. *Front Microbiol*. 2012; 9: 127.
46. Okago JB, Bogni SC, Reinato LAF, Martinez R, Gir E, Camargo ILBC. Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* dissemination among healthcare professionals and/or HIV patients from a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016; 49:51-6.
47. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:384-92.

48. Bauer PR, Sampathkumar P. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in ICU: What Is the Best Prevention Strategy?. Crit Care Med. 2017; 45: 1413-14.
49. Rodrigues MA, Gindri L, Silva AD, Guex CG, Santos SO, Hörner R. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital in the South of Brazil. Braz J Pharm Sciences. 2015; 51: 34-41.
50. Murray PR, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover KC. Microbiologia Médica. 7. 2014. São Paulo: Elsevier.
51. Rossi F, Andreazzi DB. Resistencia Bacteriana: Interpretando o antibiograma. 2005. São Paulo: Atheneu.
52. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary-level reference hospital in Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016; 15:20.
53. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem Resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!. Trends Mol Med. 2012;18: 263-272.
54. Piperaki ET, Syrogiannopoulos GA, Tzouvelekis LS, Daikos GL. *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance. Ped Infect Dis J. 2017; 36: 1002-5.
55. Pang F, Jia XQ, Zhao QG, Zhang Y. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a seven years retrospective study in three tertiary care hospitals. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2018; 17: 1-8.
56. Bissett L. ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: controlling the spread of infection. Br J Nurs. 2007; 16:644-7.

57. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M et al. European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. ClinMicrobiol Infect. 2011; 18:413-31.
58. Borah VV, Saikia KK, Chandra P, Hazarika NK, Chakravarty R. New Delhi metallo- β -lactamase and extended spectrum β -lactamases co-producing isolates are high in community-acquired urinary infections in Assam as detected by a novel multiplex polymerase chain reaction assay. Indian J Med Microbiol. 2016; 34:173-82.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing New Delhi metallo-beta-lactamase-Denver, Colorado 2012. Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62:108.
60. Silva KC, Lincopan N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. J Bras Patol Med Lab. 2012; 2:91-9.
61. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial *Enterobacteriaceae* in Latin America. Braz J Infect Dis. 2014; 18:421-33.
62. Meng X, Liu S, Duan J, Huang X, Zhou P, Xiong X et al. Risk factors and medical costs for healthcare-associated carbapenem-resistant *Escherichia coli* infection among hospitalized patients in a Chinese teaching hospital. . BMC Infect Dis 2017; 17:1-9.
63. Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Virulence. 2017; 8: 460-9.

64. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. Revista da AMRIGS. 2013;;57(3): 213-8.
65. Fehlberg LCC, Carvalho AMC, Campana EH, Gontijo-Filho PP, Gales AC. Emergence of *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 carbapenemase in Paraíba, Northeastern Brazil. Braz J Infect Dis. 2012;16:577-80
66. Almeida ACS, Vilela MA, Cavalcanti FLS, Martins WMBS, Morais Junior MA, Morais MMC. First description of KPC-2 producing *Pseudomonas putida* in Brazil. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56:2205-6.
67. Jácome PRLA, Alves LR, Cabral AB, Lopes ACS, Maciel MAV. First report of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Brazil. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 4990.
68. Landman D, Babu E, Shan N, Kelly P, Olawole O, Bäcker M et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. J Antimicrob Chemother 2012; 6: 1427-31.
69. Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factor of urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli* in emergency department. Am J Emerg Med. 2018 Jan 16. pii: S0735-6757(18)30046-9 [ahead of print].
70. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: 1-11.
71. Park SY, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee NY et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset, multidrug resistance

- extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infections. Korean J Intern Med. 2017;32:146-57
72. Candan ED, Aksöz N. *Escherichia Coli*: Characteristics of Carbapenem Resistance and Virulence Factors. Braz Arch Biol Technol 2017; 60: 1-12.
73. Diab M, Hamze M, Bonnet R, Saras E, Madec JY, Haenni M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in water sources in Lebanon. Vet Microbiol. 2018; 217:97–103.
74. Miranda-Romero AL, Silva-Sanchez J, Garza-Ramos U, Barrios H, Sánchez-Pérez A, Reyna-Flores F. Molecular characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from hospital - and community - acquired infections in NW Mexico. Diag Microbiol Infect Dis. 2017; 87:49-52.
75. Davin-Regli A, Pàges JM. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*, versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. Front Microbiol. 2015;6:392.
76. Tuon FF, Scharf C, Rocha JL, Cieslinski J, Becker GN, Arend LN. KPC-producing *Enterobacter aerogenes* infection. Braz J Infect Dis. 2015; 19: 324-7.
77. Anastay M, Lagier E, Blanc V, Chardon H. Epidémiologie des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries dans un hôpital du sud de la France, 1997-2007. Pathol Biol. 2013; 61:38–43.
78. Nóbrega MS, Carmo Filho JR, Pereira MS. Evolução de Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em Unidade de Terapia Intensiva. Ver Eletr Enf 2013; 15:696-703.
79. Chika EO, Nneka AR, Dorothy ON, Chika E. Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Hospitals in Onitsha, South-Eastern Nigeria. Int Arch BioMed Clin Res. 2017; 3:22-6.

80. Gonçalves IR, Dantas RCC, Ferreira ML, Batistão DWF, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: association with virulence genes and biofilm formation. *Braz J Microbiol*. 2017;48:211-7.
81. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3:243-50.
82. Tsao LH, Hsin CY, Liu HY, Chuang HC, Chen LY, Lee YJ. Risk factors for healthcare-associated infection caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:359-66.
83. Lee CH, Su TY, Ye JJ, Hsu PC, Kuo AJ, Chia JH et al. Risk factor and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017; 50:677-683.
84. Clímaco EC, Oliveira ML, Pitondo-Silva A, Oliveira MG, Medeiros M, Lincopan N et al. Clonal complexes 104, 109 and 113 playing a major role in the dissemination of OXA-carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Southeast Brazil. *Infect Gen Evol*. 2013, 19:127-33.
85. Álvarez-Otero J, Lamas-Ferreiro JL, González-González L, Rodríguez-Conde I, Fernández-Soneira MJ, Arca-Blanco A et al. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30: 195-200.
86. Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol*. 2017; 30:1–22.
87. Lynch III JP, Zhanel GG, Clark NM. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Option. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38 :311–25.

88. Cortivo GD, Gutberlet A, Ferreira JA, Ferreira LE, Deglmann RC, Westphal GA. Antimicrobial resistance profiles and oxacillinase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Santa Catarina, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48:699-705.
89. Martins AF, Barth AL. *Acinetobacter* multirresistente – um desafio para a saúde pública. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2013, 1:56-62.
90. Leiser JJ, Tognim MCB, Bedendo J. Infecções Hospitalares Em Um Centro De Terapia Intensiva De Um Hospital De Ensino No Norte Do Paraná. *Ciência, Cuidado e Saúde*. 2007, 2:181-6.
91. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1201-8.
92. Castilho SRA, Godoy CSM, Guillard AO, Cardoso JL, André MCP, Junqueira-Kipnis AP et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. *Plos One*. 2017; 12: 1-13.
93. Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D. Investigation of a Nosocomial Outbreak of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Beta-Lactamase in Korea. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43: 2241-5.
94. Furry EY, Lowy FD. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nature Rev Microbiol*. 2006;4: 36-45.
95. Merli M, Lucidi C, Gregorio V, Falcone M, Gianelli V, Lattanzi B et al. The Spread of Multi Drug Resistant Infections is Leading too n Increase in the

- Empirical Antibiotic Treatment Failure in Cirrhosis: A Prospective Survey. Plos One. 2015;10:1-10.
96. Duin DV, Paterson D. Multidrug Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. Infect Dis Clin North Am. 2016; 30: 377–90
 97. Laupland KB, Church DL. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. Clin Microbiol Rev 2014; 27:647–64.
 98. Fracaroli IFL, Oliveira AS, Marziale MHP. Bacterial colonization and antimicrobial resistance in healthcare workers: an integrative review. Acta Paul Enferm. 2017;30: 651-7.
 99. Falcone M, Russo A, Giannella M, Cangemi R, Scarpellini G, Bertazzoni G et al. Individualizing Risk of Multidrug-Resistant Pathogens in Community-Onset Pneumonia. Plos One. 2015; 10:1-16.
 100. Henderson A, Nimmo GR. Control of healthcare- and community-associated MRSA: recent progress and persisting challenges. Brit Med Bull. 2018; 125:25–41.
 101. Macal CM, North MJ, Collier N, Dikic VM, Wegener DT, David MZ et al. Modeling the transmission of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a dynamic agent based simulation. J Transl Med. 2014; 12:124.
 102. Shankar N, Chow ALP, Oon J, Hsu LY, Ang B, Pang J et al. The epidemiology and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community in Singapore: study protocol for a longitudinal household study. BMC Infect Dis. 2017; 17:678.

103. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016; 44:74-9.
104. Marcel JP, Alfa M, Baquero F, Etienne J, Goossens H, Harbarth S et al. Healthcare-associated infections: think globally, act locally. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14:895-907.
105. Allegranzi B, Pittet D. Preventing infections acquired during health-care delivery. *Lancet*. 2008; 372:1719-20.
106. Agarwal M, Shiau S, Larson EL. Repeat Gram-negative hospital-acquired infections and antibiotic susceptibility: A systematic review *J Infect Public Health*. 2018;11:455-62.
107. Restrepo JL, Ospina ICM, Jaramillo FLO. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención em salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infection*. 2016; 20: 77-83.
108. Patzer CCW, Silva CF, Lewoy AMB, Santos RP. Georreferenciamento de bactérias multirresistentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J Infect Control*. 2015, 4 (3).
109. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. 10. 2010. São Paulo:Artmed.
110. Barcellos C, Ramalho WM, Gracie R, Magalhães MAFM, Fontes MP, Skaba S. Georreferenciamento de dados de saúde na escala submunicipal: algumas experiências no Brasil. Brasília. *Rev Epidemiol Serv Saúde* 2008;17: 59-70.

111. Barros E, Machado A, Sprinz E. Antimicrobianos: consulta rápida. 5. 2013, São Paulo: Artmed.
112. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, Daum RS, Dryden M, Huang YC et al. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Int J Antimicrob Agents. 2012;39:193-200.
113. Ritter F, Rosa RS, Flores R. Avaliação da situação de saúde por profissionais da atenção primária em saúde com base no georreferenciamento dos sistemas de informação. Cad. Saúde Pública, 2013; 29:2523-34.
114. Silva DC, Weiller TH, Farão EMD. Descrição De Casos De Tuberculose Em Pessoas Institucionalizadas. Revista Contexto & Saúde. 2011, 20: 893-8.
115. Magalhães MAFM, Matos VP, Medronho RA. Avaliação do dado sobre endereço no Sistema de Informação de Agravos de Notificação utilizando georreferenciamento em nível local de casos de tuberculose por dois métodos no município do Rio de Janeiro. Cad. Saúde Colet. 2014;22: 192-9.
116. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. J Antimicrob Chemother. 2009; 64:3-10.
117. Santos CB, Hino P, Cunha TN, Villa TCS, Muniz JN. Utilização de um Sistema de Informação Geográfica para descrição dos casos de tuberculose. Bol Pneumol Sanit. 2004; 12:5-10.
118. Gonzales-Villoria AM, Valverde-Garduno V. Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. Journal of pathogens. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7318075>.

119. Fernando SA, Gray TJ, Gotllieb T. Healthcare-acquired infections: prevention strategies. *Int Med J.* 2017; 47: 1341–51.
120. Klímová K, Padilla C, Ávila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática, experiencia de un centro español de atención terciaria. *Biomédica* 2016; 36:121-32.
121. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W et al. Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:163–167.
122. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR et al. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains. *J Clin Microbiol* 2012;50: 312–7.
123. Siddiqui AH, Whillen RA. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. StatPearls [internet]. 2018.
124. Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. Vancomycin Resistant Enterococci: epidemiology, infection prevetion and control. *Infect Dis Clin N Am.* 2016; 30: 953–965.
125. Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, Bocking N, Kelly L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: literature review and clinical update. *Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien.* Juillet. 2017, 63: 512-520.
126. Skov RL, Jensen KS. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2009;73: 364-70.

127. Kouyos R, Klein E, Grenfell B. Hospital-Community Interactions Foster Coexistence between Methicillin-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus*. PLOS Pathogens. 2013;9: 1-14.
128. See I, Wesson P, Gualandi N, Dumyati G, Harrison L, Leshner L et al. Socioeconomic factors explain racial disparities in invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease rates. Clin Infect Dis. 2017; 64: 597–604.
129. Mollema FPN, Richardus JH, Behrendt M, Vaessen N, Lodder W, Hendriks W et al. Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Household Contacts. J Clin Microbiol 2010; 48: 202–20.
130. Vysakh PR, Jeya M. A Comparative Analysis of Community Acquired and Hospital Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Diag Res. 2013; 7: 1339-42.
131. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM et al. Community-Associated Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infection in the United States. Clin Infect Dis 2013;56:641–8.
132. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, Anastassiou ED et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. Infection. 2014; 42:1013–22.
133. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: The Other Emerging Resistant Gram-Positive Coccus among Liver Transplant Recipients. Clin Infect Dis; 2000;30:322–7.

134. Salomão MC, Guimarães T, Duailibi DF, Perondi MBM, Letaif LSH, Montal AC et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients admitted to the emergence department: prevalence, risk factors and aquisition rate. J Hosp Infect. 2017; 97: 241-6.
135. Jain M, Varghese J, Michael T, Kedarishetty CH, Balajee G, Swaminathan S et al. An insight into antibiotic resistant to bacterial infection in chronic liver disease. J Clin Exper Hepatol. 2017; 7: 305-9.
136. Tebano G, Geneve C, Tanaka S, Grall N, Atchade E, Augustin P et al. Epidemiology and risk factors of multidrug-resistant bacteria in respiratory samples after lung transplantation. Transpl Infect Dis. 2016; 18: 22–30.
137. Batistão DWF, Gontijo-Filho PP, Conceição N, Oliveira AG, Ribas RM. Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonisation in critically ill patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012; 107: 57-63.
138. Deshpande A, Cadnum JL, Fertelli D, Sitzlar B, Thota P, Mana TS et al. Are hospital floors an underappreciated reservoir for transmission of health care-associated pathogens? Am J Infect Control. 2017; 35: 336-8.
139. Kumar BV, Hobani YH, Abdulhaq A, Jerah AA, Hakami OM, Eltigani M et al. Prevalence of antibacterial resistant bacterial contaminants from mobile phones of hospital inpatients. Libyan J Med. 2014; 9:25451.
140. Liou ML, Chen KH, Yeh HL, Lai CY, Chen CH. Persistent nasal carriers of *Acinetobacter baumannii* in long-term-care facilities. Am J Infect Control 2017; 45: 723-7.
141. Harrison EM, Ludden C, Brodrick HJ, Blane B, Brennan G, Morris D et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care facilities and their related healthcare network. Gen Med. 2016; 8:102.

142. Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, Andreatos N, Mylonaki E. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* colonisation in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50: 649–56.
143. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017; 215(S1): S28-36.
144. Bingham J, Abell G, Kienast L, Lerner L, Matuschek B, Mullins W et al. Health care worker hand contamination at critical moments in outpatient care settings. *Am J Infect Control*; 2016; 44: 1198-202.
145. Smibert OC, Aung AK, Woolnough E, Carter GP, Schultz MB, Howden BP et al. Mobiles phone and computer keyboards: unlikely reservoirs of multidrug-resistant organisms in the tertiary intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2018; 99: 295-8.
146. Silva KC, Lincopan N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. *J Bras Patol Med*. 201; 48: 91-9.
147. Fracarolli IFL, Oliveira SA, Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. *Acta Paul Enferm*. 2017, 30:651-7.
148. Buenahora RDR, Zarate DEB, Sanchez DDC, Sarmiento DCC, Gomez CC. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. *Méd UIS* 2016; 29:113-35.
149. Nelson RE, Schweizer ML, Perencevich EN, Nelson SD, Khader K, Chiang HY. Costs and Mortality Associated With Multidrug-Resistant

- Healthcare-Associated *Acinetobacter* Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37: 1212-8.
150. Rossi K, Chukwuma U. Annual Surveillance Summary: Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Infections in the Military Health System (MHS), 2015. Navi and Marine Corps Public Health Center: prevention and protection start here. 2017.
 151. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol.* 2012,15:588-95.
 152. Ko KS, Lee JY, Baek JY, Peck KR, Rhee JY, Kwon KT, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage from children attending an outpatient clinic in Seoul, Korea. *Microb Drug Resist.* 2008,14:37-44.
 153. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* 2011,377:1778-97.

