

## **As principais bactérias de importância clínica e os mecanismos de resistência no contexto das Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS)**

### **Clinical importance bacteria and resistance mechanisms in of Healthcare Associated Infections (HAIs)**

RIBEIRO, Marcelo<sup>1</sup>

CORTINA, M. A<sup>2</sup>

Universidade de Mogi das Cruzes

**Resumo:** A disseminação de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) frequentemente advém da contaminação cruzada, onde a via mais comum de transferência de patógenos ocorre entre as mãos de profissionais de saúde e também está relacionada com os pacientes, com os procedimentos assistenciais, diagnósticos e terapêuticos praticados, uma bactéria é considerada resistente a determinado antibiótico quando é capaz de crescer *in vitro* na presença da concentração inibitória que essa droga atinge no sangue. Dentre os mecanismos de resistência estão em destaque a resistência natural ou intrínseca, adquirida e induzida, e seis mecanismos bioquímicos de ação.

**Palavras Chave:** Bactérias; mecanismo de resistência; infecção hospitalar; antibiótico.

**Abstract:** The spread of healthcare associated infections (HAIs) often arise from cross-contamination, where the most common route of pathogen transfer is in the hands of health professionals and also relates to patients with the care procedures, diagnoses and therapeutic practiced, Bacterium is considered resistant to a particular antibiotic when it is capable of growing *in vitro* in the presence of inhibitory concentration of that drug reaches the blood among the mechanisms of resistance are highlighted to natural or intrinsic resistance are acquired, and induced, and six biochemical mechanisms of action.

**Keywords:** Bacteria; resistance mechanism; hospital infection; antibiotic.

### **Introdução**

As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são unidades destinadas ao atendimento de pacientes clinicamente graves, que necessitam de monitorização e suporte contínuos de suas funções vitais. É considerada uma área crítica, tanto pela instabilidade hemodinâmica dos pacientes internados nessa unidade, quanto pelo risco elevado de desenvolver Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

De acordo com o Anexo II da Portaria 2.616, Infecção Hospitalar (IH) ocorre após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após sua alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

---

<sup>1</sup> Graduado em Farmácia pela Universidade de Mogi das Cruzes.

<sup>2</sup> Coordenador do curso de Biomedicina da Universidade de Mogi das Cruzes (campus sede); professor nos níveis Técnico, Graduação e Pós graduação da Universidade de Mogi das Cruzes.

São também convencionadas infecções hospitalares aquelas manifestadas antes de 72 horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, realizados durante este período (CREMESP, 2010). O período de 72 horas é um parâmetro adotado pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC), porém há hospitais que, baseados na premissa de que a IH pode ocorrer antes deste tempo, quando a IH se apresenta relacionada a procedimento invasivo, adotam 48 horas após a admissão do paciente como padrão cronológico (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

IRAS surgem da contaminação cruzada, cuja via mais comum de transferência de patógenos ocorre entre as mãos dos profissionais de saúde e pacientes. No entanto, o ambiente hospitalar pode contribuir para transferência de patógenos. Geralmente o ambiente ocupado por pacientes colonizados torna-se contaminado, e a presença de bactérias é comum em superfícies inanimadas e em equipamentos (OLIVEIRA e DAMASCENO, 2009).

A disseminação de bactérias antibiótico resistentes ocorre tanto no ambiente hospitalar como na comunidade (SANTOS, 2004). A incidência de IRAS é maior nos hospitais universitários do que nos demais hospitais da comunidade (MENEZES *et al.*, 2007).

Associado a isso, é importante ressaltar que os pacientes em cuidado crítico estão mais predispostos a infecções hospitalares variadas, especialmente por organismos multirresistentes, devido à natureza complexa dos cuidados nos centros de terapia intensiva, intervenções múltiplas e fatores relacionados ao próprio paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A crescente emergência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos tem constituído grande preocupação, seja pelo aumento do tempo de internação, custo do tratamento, redução do arsenal terapêutico e/ou, ainda, seja pelo risco relacionado ao óbito dos pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

No Brasil, apesar de não haver uma sistematização dos dados, estima-se que aproximadamente de 5% a 15% dos pacientes hospitalizados e de 25% a 35% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) adquiram algum tipo de IRAS sendo esta, em geral, a quarta causa de mortalidade (OLIVEIRA *et al.*, 2012; LORENZINI *et al.*, 2013).

Dados apontam que de 25% a 35% dos pacientes hospitalizados fazem uso de antimicrobianos em algum momento de sua internação. É primordial que cada instituição crie estratégias que visem a tornar mais apropriado o uso de 11 antimicrobianos, por isso a implantação de um sistema de auditoria, que deve ser conduzida pelo médico infectologista da comissão de controle a infecção hospitalar (CCIH), faz-se necessária para o programa de controle do uso de antimicrobianos (HINRICHSEN, 2013).

A Associação Médica Brasileira (AMB), o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) estimam que uma infecção hospitalar acresça, em média, de 5 a 10 dias ao período de internação. O Centro para o Controle de Doenças (CDC) de Atlanta (EUA) baixa esse número para 4 dias, resultando num gasto adicional de U\$ 1.800 por paciente. No Brasil, estima-se em 5 dias adicionais por paciente no período de internação. Considerando que o Sistema Único de Saúde (SUS) paga atualmente R\$ 30,00 por Autorização de Internação Hospitalar (AIHs), os custos com infecções hospitalares atingem R\$ 120 milhões por ano. Sem diagnóstico e número precisos, alguns especialistas chegam a falar em R\$ 5 bilhões os gastos por ano no Brasil (CREMESP. 2010).

A Portaria nº 2.616/98 regulamenta o Programa Nacional de Controle de Infecção e a implantação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Dentre diversas atribuições do CCIH está a educação permanente, com o objetivo de prevenção e controle dessas IRAS.

Por meio da realização deste trabalho, objetivou-se determinar por meio de levantamento bibliográfico os mecanismos de resistência bacteriana, e quais as bactérias de maior importância clínica nas Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS).

### **A resistência bacteriana**

Segundo Macedo e Falcão (2011) ocorre resistência bacteriana a determinado antibiótico quando a bactéria é capaz de crescer *in vitro* na presença da concentração inibitória que a droga atinge no sangue. Assim, uma bactéria pode ser resistente à concentração do fármaco atingida no sangue (COUTO, *et al.*, 2009). Esta evolução é facilitada principalmente por práticas terapêuticas inadequadas dos

profissionais de saúde, que não levam em consideração as propriedades farmacológicas dos antimicrobianos, acelerando assim o desenvolvimento de resistência por patógenos (BRUTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

## **Mecanismos de resistência bacteriana**

### **Resistência natural ou intrínseca**

Resultado do estado fisiológico do microrganismo transmitido verticalmente às células filhas, comandado por genes cromossômicos, os quais determinam na célula bacteriana a ausência de receptores para a ação dos antimicrobianos ou a existência de estruturas e mecanismo que impede a ação da droga (MACEDO e FALCÃO, 2011).

### **Resistência adquirida**

A resistência adquirida reflete uma verdadeira mudança na composição genética da bactéria, tornando resistente um microrganismo até então sensível ao antimicrobiano utilizado. Esse tipo de resistência é o mais importante e pode ser associado a fatores genéticos adquiridos por mecanismos que alteram o cromossomo ou que afetam elementos extra-cromossômicos formados por segmentos de DNA denominados plasmídios (COURA, 2013; COUTO *et al.*, 2009).

### **Resistência adquirida por mutação ou cromossômica**

A resistência pode surgir devido ao fenômeno da mutação espontânea, sendo em geral simples e pode ser transmitida verticalmente para suas descendentes. (COURA, 2013).

A mutação é um fenômeno raro, mesmo entre as bactérias. O surgimento de mutantes resistentes a um determinado antibiótico ocorre na proporção de 1 para cada 100 milhões a 1 para cada 10 bilhões de células que se reproduzem (MACEDO e FALCÃO, 2011).

### **Resistência transferível (transformação, transdução, conjugação e transposição)**

Segundo Coura (2013), a transferência de genes se dá por intermédio de quatro mecanismos principais: transformação, transdução e conjugação e transposição.

- **Transformação** é um mecanismo de captação, no qual uma célula recebe parte do DNA do cromossomo ou plasmídeo liberado por uma bactéria doadora, que em condições naturais ocorre após a bactéria sofrer morte por lise. Habitualmente só ocorre entre bactérias da mesma espécie (COURA, 2013).
- **Transdução** consiste na transferência de material genético de uma bactéria para outra por meio de bacteriófagos, que utilizam o DNA bacteriano para sua própria multiplicação e, nesse processo, podem incorporar ao genoma fragmentos contendo genes de resistência (MACEDO e FALCÃO, 2011).
- **Conjugação** é a transferência de material genético de uma célula bacteriana viável para outra, por contato físico ou por uma organela denominada fimbria sexual e costuma ser observada entre os bacilos Gram-negativos. Já a transferência pelo contato célula a célula é observada entre os cocos Gram-positivos (MACEDO e FALCÃO, 2011).
- **Transposição** é a transferência de genes de um plasmídeo para outro, para o cromossomo ou para um bacteriófago, bem como do cromossomo para plasmídeos, dentro de uma célula. Esta transferência se dá através de transposons (COURA, 2013).

### **Resistência induzida**

É um fenômeno genético e resulta da liberação de genes responsáveis por uma determinada característica da célula que estavam reprimidos por um outro gene produtor de uma substância repressora, a liberação induzida é reversível com a retirada do fármaco (COURA, 2013).

## **Mecanismos bioquímicos de resistência**

Os mecanismos genéticos que codificam a resistência bacteriana se exteriorizam frente aos antimicrobianos por seis mecanismos bioquímicos de ação. (COURA, 2013).

### **Inativação enzimática (beta-lactamase)**

É o mecanismo mais importante de resistência microbiana, pois pode originar enzimas que irão inativar, bloquear ou modificar a estrutura de um antimicrobiano, impedindo sua ação (COURA, 2013). Existem outros dois mecanismos moleculares empregados pelas enzimas beta-lactamases para hidrólise destes antimicrobianos. As beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) medeiam a resistência a todas as penicilinas e cefalosporinas (BAPTISTA, 2013). E metalo-beta-lactamases (MBL), que são capazes de hidrolisar quase todos agentes  $\beta$ -lactâmicos, com exceção dos monobactâmicos, como o aztreonam (GRÄF, FUENTEFRÍA e CORÇÃO, 2008).

### **Alteração de permeabilidade ao fármaco**

Um dos mecanismos envolvidos nesta resistência reside na impossibilidade de o antibiótico atingir o seu local de ação, por ser incapaz de atravessar a membrana externa lipopolissacarídica dos gram-negativos, sendo o resultado de alterações nas porinas das membranas externas, havendo bloqueio da penetração das drogas em seu local de ação (COURA, 2013). A permeabilidade da membrana celular é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida ou bacteriostático (BAPTISTA, 2013).

### **Alteração no sítio de ação do fármaco**

As mutações podem ocorrer no gene que codificam a proteína alvo, alterando sua estrutura podendo ser: uma proteína envolvida no transporte do fármaco; uma proteína importante para a ativação ou inativação do fármaco; ou um gene regular

ou promotor que afeta a expressão do alvo, de uma proteína de transporte ou de uma enzima inativadora (BRUTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

### **Retirada ativa do fármaco do meio intracelular (bomba de efluxo)**

#### **A resistência por bomba de efluxo é devido a um dos dois mecanismos**

A expressão da proteína bomba efluxo é aumentada. A proteína contém uma substituição do aminoácido que torna a proteína mais eficiente na exportação (PIDDOCK, 2006).

Esse bombeamento ativo do antibiótico é dependente de energia ligada à movimentação de prótons, fazendo com que as proteínas de resistência funcionem como bombas de efluxo, transportando o antimicrobiano para fora da célula (MACEDO e FALCÃO, 2011).

### **Modificação do sistema metabólico ativo para o fármaco e síntese de vias metabólicas alternativas**

Inúmeros microrganismos podem desenvolver resistência a drogas por apresentarem modificações nesse sistema enzimático por meio dos seguintes mecanismos:

- Produção de di-hidropteroato-redutase modificada.
- Produção de uma di-hidropteroato-sintetase adicional à normalmente existente.
- Síntese de uma via metabólica alternativa, com a produção de dois tipos de di-hidrofolato-redutase quando o outro tipo reage com a droga.
- Hiperprodução de di-hidrofolato-redutase e de di-hidropteroato-sintetase.
- Perda da capacidade de sintetizar a enzima timidilato-sintetase.
- Portanto, a síntese dos ácidos nucléicos fundamenta-se em uma sequência metabólica de derivados do ácido fólico, do qual participam diferentes redutases e sintetases que podem ser inibidas por quimioterápicos sulfonamidicos e diaminopirimidínicos (MACEDO e FALCÃO, 2011).

## **Principais bactérias que apresentam resistência aos antimicrobianos**

### **Cocos gram-positivos**

*Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus* spp, representam a principal população responsável por infecções cutâneas e são agentes causadores de patologias manifestadas como doenças sistêmicas (ACTOR, 2007).

#### ***Staphylococcus* spp**

O *S. aureus* é o mais comum agente de significância clínica em infecções humanas, podendo ser encontrado tanto em infecções comunitárias quanto em IRAS (HINRICHSEN, 2013).

#### ***Streptococcus* spp**

Apesar de não ser atualmente uma importante causa de infecção hospitalar, provocam, no entanto, doenças muito graves e muitas vezes letais (ANVISA, 2004).

#### ***Enterococcus* spp**

Apresenta resistência intrínseca a vários antimicrobianos e também progressiva resistência adquirida (ANVISA, 2007).

### **Bacilos gram-negativos**

É o principal problema em Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) no Brasil, em função das altas taxas de resistência podendo ser classificados em dois grandes grupos (ANVISA, 2007).

#### **Bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose**

São algumas das bactérias mais difíceis de serem identificadas laboratorialmente, pois apresentam resultados negativos em muitos dos testes convencionais (PEREIRA *et al.*, 2012).

Dentre os principais microrganismos de importância clínica, destacam-se *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Achromobacter* spp., *Inquilinus* spp., *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp (PEREIRA et al,2012).

### **Bacilos gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae)**

Estão envolvidos em quase todas as infecções adquiridas em UTI, (cerca de 99% dos isolamentos de enterobactérias de importância clínica), particularmente infecções respiratórias e infecções urinárias. São relatadas em muitos hospitais taxas de resistência elevada à quinolonas, beta-lactâmicos e aminoglicosídeos. Os principais agentes deste grupo são: *Enterobacter* spp. *E.coli* *Klebsiella* spp. *Serratia* spp. *Citrobacter* spp. *Proteus* spp. (ANVISA, 2004; ANVISA, 2007).

### **Sítios de infecção mais comuns em IRAS**

Os sítios mais infectados pelos patógenos de maior importância clínica na infecção hospitalar estão representados na tabela abaixo (ANVISA, 2004).

**Tabela 1:** Agentes mais comuns de infecções nosocomiais.

<b>Patógeno</b>	<b>Sítios comuns de isolamento do patógeno</b>
<b>Bactérias gram-negativas</b>	
<i>Escherichia coli</i>	Trato urinário, feridas cirúrgicas, sangue
<i>Pseudomonas sp</i>	Trato urinário, respiratório, queimaduras
<i>Klebsiella sp</i>	Trato urinário, respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Proteus sp</i>	Trato urinário, feridas cirúrgicas
<i>Enterobacter sp</i>	Trato urinário, respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Serratia sp</i>	Trato urinário, respiratório, feridas cirúrgicas
<b>Bactérias gram-positivas</b>	
<i>Streptococcus sp</i>	Trato urinário, respiratório, feridas cirúrgicas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pele, feridas cirúrgicas, sangue
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	Pele, feridas cirúrgicas, sangue

**Fonte:** ANVISA, 2004.

**Tabela 2.** São considerados, pela comunidade científica internacional, patógenos multirresistentes causadores de infecções/colonizações relacionadas à assistência a saúde (PMSP, 2010).

<b>Bactérias</b>	<b>Perfil de sensibilidade</b>	<b>Antimicrobianos</b>
<i>Enterococcus</i> spp	Resistente	Glicopeptídeos
<i>Staphylococcus</i> spp	Resistente ou com sensibilidade intermediária	Vancomicina
<i>Enterobacteriaceae</i> produtora de betalactamase	Resistente	Betalactâmicos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistente	Penicilinas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistente	Carbapenêmicos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente	Carbapenêmicos
<i>Klebsiella pneumoneae</i>	Resistente	Carbapenêmicos

Fonte: PMSP, 2010.

## Conclusão

Os microrganismos patogênicos criam alternativas para sobreviver de acordo com o ambiente nos quais habitam. Os mecanismos de resistência que foram apresentados provam isso, estando em destaque os mecanismos provenientes da resistência bioquímica, e os sítios de maior ocorrência de infecções estão presentes nas infecções por bactérias gram-negativas. O entendimento destes mecanismos permite métodos de tratamento eficientes e eficazes na promoção de tratamento aos pacientes apresentam quadro de IRAS.

## Referências

ACTOR, Jeffrey, K. **Imunologia e Microbiologia**. 1ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier. 2007.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. 2004. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_microbiologia\\_completo.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_microbiologia_completo.pdf). Acesso em 13 nov. 2014, às 21h15.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resistência Microbiana – Mecanismos e Impacto Clínico**. 2007. Disponível em:

3//%<http://www.anvisa.gov.br/>

[servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/mec\\_permeabilidade.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_permeabilidade.htm). Acesso em 02 out. 2014 às 14h21.

BAPTISTA, Maria, G de. F, M. **Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos**. 2013. 51f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2013.

BRUNTON, Laurence, L.; CHABNER, Bruce, A.; KNOLLMANN, Björn, C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed., Porto Alegre: Artmed, 2012.

COURA, José, R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

COUTO, Renato. C.; PEDROSA, Tânia. M. G.; CUNHA, Adriana. F. A.; AMARAL, Débora. B do. **INFECÇÃO HOSPITALAR e Outras Complicações Não-infecciosas da Doença. Epidemiologia Controle e Tratamento**. 4.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

CREMESP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. MPSP. Ministério Público do Estado de São Paulo. **O controle da infecção hospitalar no Estado de São Paulo**. 2010. Disponível em: [http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/Saude\\_Publica/infeccao\\_hospitalar\\_2010.pdf](http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/Saude_Publica/infeccao_hospitalar_2010.pdf). Acesso em 27 abr. 2016.

GRÄF, Tiago.; FUENTEFRÍA, Daiane. B.; CORÇÃO, Gertrudes. Ocorrência de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes produtoras de metalo- $\beta$ -lactamase blaSPM-1 em amostras clínicas. 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Rio Grande do Sul. RS. v.41, n.3, pp. 306-308, jun, 2008.

HINRICHSEN, Sylvia. L. **Biossegurança e Controle de Infecções – Risco Sanitário Hospitalar**. 2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LORENZINI, E.; COSTA, T. C. da.; SILVA, E. F. da. Prevenção e controle de infecção em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. São Leopoldo – RS, v 34, n 3, pp. 107-113, nov. 2013.

MACEDO, Gerson, L de.; FALCÃO, Luiz, F dos R. **Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva**. São Paulo: Editora Roca, 2011.

MENEZES, Everardo A.; SÁ, Kélvia. M.; CUNHA, Francisco. A.; ÂNGELO, Marla. R. F.; OLIVEIRA, Inácio. R. N.; SALVIANO, Maria. N. C. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. 2007. **Jornal Brasileiro Patologia Médica Laboratorial**. Fortaleza, v 43, n. 3, p. 149-155, jun. 2007.

NOGUEIRA, Paula. S. F.; MOURA, Escolástica. R. F.; Costa, Marta. M. F.; MONTEIRO, Waldélia. M. S.; BRONDI, Luciana. Perfil da Infecção Hospitalar em um Hospital Universitário. 2009. **Ver. Enferm. UERJ**. Rio de Janeiro, v 17, n 1, pp. 96-101, jan. 2009.

OLIVEIRA, Adriana C.; DAMASCENO, Quésia S.; Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. Raposos - MG. v.44, n.4, pp. 1118-1123, nov. 2009.

OLIVEIRA, Adriana C.; PAULA, A. O.; IQUIAPAZA, R. A.; LACERDA, A. C. de S. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. 2012. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Belo Horizonte – MG, v 33, n. 3, pp.89-96, ago. 2012.

OLIVEIRA, Adriana C. de.; SILVA, Rafael. S.; DIAZ, Mário. E. P.; IQUIAPAZA, Robert. A. Resistência bacteriana e mortalidade em um centro de terapia intensiva. 2010. **Revista Latino Americana de Enfermagem**. Belo Horizonte – MG. v.18, n.6, pp.1-10, dez. 2010.

PMSP. Prefeitura Municipal do Estado de São Paulo. SMS. Secretaria Municipal da Saúde. **Infecções Causadas por Microrganismos Multirresistentes: Medidas de Prevenção e Controle**. 2010. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/informe\\_tecnico\\_xxxviiimicroorganismosmultiresistentes\\_1287610209.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/informe_tecnico_xxxviiimicroorganismosmultiresistentes_1287610209.pdf). Acesso em 04 mai. 2016.

PEREIRA, Carlos, A. S.; ALVARENGA, Josely.; BARROS, Aline, L. de.; SILVA, Alexandre, O. da. Pesquisa de bacilos gram negativos não fermentadores presente em torneiras de um hospital privado do município de Volta Redonda, RJ. **Revista Episteme Transversalis**. v. 3, n. 1, Rio de Janeiro. 2012.

PIDDOCK, Laura. J. V.; Clinically Relevant Chromosomally Encoded Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**. Birmingham - UK. v. 19, n. 2, pp. 382-402, abr, 2006.