

PERFIL DE RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS PERTENCENTES AO GRUPO ESKAPE EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS NO SUDESTE DO PARÁ^I

RESISTANCE PROFILE OF BACTERIA BELONGING TO THE ESKAPE GROUP IN HEMODIALYTIC PATIENTS IN SOUTHEASTERN PARÁ

Krisly Ketelhyh Sousa^{II}
Edlainny Araujo Ribeiro^{III}

Resumo: A Insuficiência Renal Crônica (IRC) consiste na deterioração da função renal de maneira progressiva. A hemodiálise é o principal tratamento existente e uma das principais complicações decorrentes dela é a predisposição para ocorrência de infecções, destacando os microrganismos descritos como oportunistas pertencentes ao grupo “ESKAPE”. Objetivos: Descrever o perfil de resistência de bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE detectadas em pacientes hemodialíticos em um hospital na Amazônia. Material e métodos: Estudo descritivo e retrospectivo, realizado com dados disponíveis em prontuários de 167 pacientes diagnosticados com IRC, submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal no período de 2015 a 2019. Realizou-se também caracterização socio-demográfica. Resultados: Dos pacientes atendidos 38 apresentaram culturas positivas para bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE. A maioria dos pacientes apresentavam Hipertensão Arterial Sistêmica 84,2% (32/38), seguido por Diabetes Mellitus 42,1%. Os espécimes clínicos com maior positividade foram as hemoculturas com 28,6% e culturas vigilância 17,1%. O microrganismo pertencente ao grupo ESKAPE mais frequente foi *S. aureus* 47,1%. O *A. baumannii* apresentou índices de resistência consideráveis para os carbapenêmicos 50% em média. Considerações: Notou-se uma considerável positividade de bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE em pacientes com IRC. Algumas cepas apresentaram perfil fenotípico de multirresistência aos antimicrobianos. Dessa forma, estes conhecimentos possibilitarão a implementação de medidas que impeçam a disseminação dessas bactérias entre os pacientes, além de trazer a luz a necessidade do monitoramento do perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos através da realização exames microbiológicos.

Palavras-chave: Insuficiência Renal. Resistência a Múltiplos Medicamentos. Infecções Nosocomiais. Hemodiálise.

Abstract: Chronic Renal Failure (CRF) consists of progressive deterioration of renal function. Hemodialysis is the main existing treatment and one of the main complications resulting from it is the predisposition to the occurrence of infections, highlighting microorganisms described as opportunistic belonging to the group "ESKAPE". The objective is to describe the resistance profile of bacteria belonging to the ESKAPE group detected in

^IArtigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2020.

^{II} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: drieluuz@gmail.com e E-mail: thaisluz98@gmail.com

^{III} Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: dyy_araújo77@gmail.com.

hemodialysis patients in a hospital in the Amazon. **Methods:** Descriptive and retrospective study, conducted with available data in medical records of 167 patients diagnosed with IRC, submitted to hemocyanolysis or peritoneal dialysis in the period from 2015 to 2019. Sociodemographic characterization was also performed. **Results:** Of the patients treated, 38 presented positive cultures for bacteria belonging to the ESKAPE group. Most patients had Systemic Arterial Hypertension 84.2% (32/38), followed by Diabetes Mellitus 42.1%. The clinical specimens with the highest positivity were blood cultures with 28.6% and surveillance cultures 17.1%. The most frequent microorganism belonging to the ESKAPE group was *S. aureus* 47.1%. *A. baumannii* showed considerable resistance rates for carbapenems 50% on average. **Conclusion:** There was a considerable positivity of bacteria belonging to the ESKAPE group in patients with IRC. Some strains presented phenotypic profile of multiresistance to antimicrobials. Thus, this knowledge will enable the implementation of measures that prevent the spread of these bacteria among patients, in addition to bringing light to the need for monitoring the sensitivity profile against antimicrobials through microbiological examinations.

Keywords: Renal Failure. Resistance to Multiple Drugs. Nosocomial Infections. Hemodialysis.

Data de aprovação: 23.11. 2020

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) consiste na deterioração da função renal de maneira progressiva, os mecanismos que mantêm a homeostase corporal entram em falência ocasionando uremia e necessitando de tratamento adequado para a manutenção da vida. Pode ser ocasionada por glomerulonefrite crônica, pielonefrite, hipertensão não controlada, infecções dentre outras¹.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) o número estimado de doentes renais crônicos no mundo aproxima-se de 850 milhões de pessoas. A taxa de mortalidade é crescente, ocorrem cerca de 2,4 milhões de óbitos por ano¹. Um censo realizado em 2014 demonstrou que o número total de pacientes em diálise foi de aproximadamente 112 mil, apresentando taxas de incidência e prevalência mais altas na região sudeste (49%) e mais baixas na região norte (4%)².

A hemodiálise é o principal tratamento disponível sendo baseada no processo de difusão entre membranas. Tal processo permite a manutenção da homeostase e a sobrevivência do paciente, que deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar (THOMÉ et al, 2017). A principal complicação decorrente do tratamento é a fragilidade imunológica que se expressa por meio de um maior número de ocorrências hospitalares, tais como infecções³.

É preciso ressaltar que as Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são as principais causas de morbidade e mortalidade, associadas a pacientes imunossuprimidos e que são submetidos a procedimentos clínicos invasivos como punções, inserção de cateteres e próteses, que ocorrem com frequência em pacientes hemodialíticos⁴.

Além disso, o risco de acometimento por infecções é elevado nos primeiros 120 dias após o início do tratamento devido uso de cateter. Os principais microrganismos responsáveis por IRAS encontram-se em um grupo denominado “ESKAPE” que são bactérias oportunistas. Compõem este grupo *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.⁵.

Essas bactérias apresentam a capacidade de rápida replicação, transmissibilidade elevada, altos índices de resistência aos antimicrobianos e patogenicidade. Com relação aos microrganismos gram-positivos pertencentes a este grupo é preciso destacar que possuem grande capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos, os principais são *S. aureus* Resistente a Meticilina (MRSA) e *Enterococcus* sp. resistente à vancomicina (VRE)⁶.

Já com relação aos patógenos gram-negativos, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp. são considerados oportunistas frequentemente detectados em infecções no sítio de feridas operatórias, no trato urinário, respiratório, devido uso de cateteres intravenosos, intubação traqueal e sondas vesicais, podendo levar a até a sepse. Podem apresentar resistência aos carbapenêmicos que são antimicrobianos de última opção terapêutica através da produção de enzimas, efluxo e modificação do sítio-alvo⁷.

Destaca-se o *Acinetobacter baumannii* patógeno oportunista que expressa vários fatores de virulência associados a infecções nosocomiais e surtos em todo o mundo, especialmente em pacientes com doença de base grave, e apresenta altos níveis de resistência a todas as classes de antimicrobianos. Dessa forma, é preciso ressaltar que essas bactérias são prioritárias e críticas para pesquisa e desenvolvimento de novas opções terapêuticas⁵.

Portanto, considerando, a maior predisposição de pacientes hemodialíticos de serem acometidos por infecções/colonizações, a patogenicidade das bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE, a possibilidade de disseminação desses microrganismos entre os pacientes e a escassez de pesquisas sobre essa temática na região norte. O conhecimento sobre a distribuição epidemiológica destes microrganismos e suas características fenotípicas de resistência aos antimicrobianos é de grande valia.

Assim, o presente estudo teve por objetivo descrever a ocorrência e o perfil de resistência de bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE detectadas em pacientes hemodialíticos em um hospital de média e alta complexidade na Amazônia.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo descritivo retrospectivo e transversal com abordagem quantitativa. Em um Hospital Regional que presta serviços de média e alta complexidade a pacientes de 15 municípios no Sudeste do Estado do Pará, Brasil, esses quinze municípios pertencem ao 12º Centro Regional de Saúde (Região do Araguaia). O hospital está situado a uma distância de 1.018 km da capital Belém.

Atualmente apresenta 98 leitos, somando clínica médica, clínica cirúrgica, clínica pediátrica, clínica obstétrica, leito dia, unidades de terapia intensiva adulto, neonatal e pediátrica. Dentre as diversas especialidades destaca-se a nefrologia, onde o serviço de transplantes foi implantado em 2012. O HRP dispõe de serviço de Terapia Renal Substitutiva com 32 máquinas de hemodiálise e capacidade de atender a 180 pacientes distribuídos em quatro turnos.

O estudo foi realizado com dados presentes em prontuários de 167 pacientes diagnosticados com IRC. Mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa atendendo a Resolução do Conselho de Saúde nº 466/12, iniciou-se o período de coleta de dados. Para seleção dos participantes foram aplicados critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos na pesquisa pacientes diagnosticados com IRC, de ambos os sexos, submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal que apresentaram casos de infecções ou colonizações nos últimos 5 anos (2015 a 2019), com idade ≥ 18 anos que concordarem participar do estudo, atendendo a Resolução do Conselho de Saúde nº 466/12. Exclui-se todos os participantes que não possuírem capacidade civil e que dependerem da assinatura do seu tutor ou curador.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), iniciou-se o período de coletar dados que ocorreu entre os meses de julho e agosto de 2020. Foram coletados dados provenientes de prontuários referentes a espécimes clínicos, microrganismos isolados e seus respectivos perfis de sensibilidade frente aos antimicrobianos. Além disso, para caracterização sociodemográfica analisou-se as variáveis: raça, escolaridade, moradia (rural/urbana), município de origem, faixa etária e comorbidades.

Após a coleta, os dados foram tabulados em tabelas do Excel (Microsoft 2013) e consolidados de acordo com a codificação apropriada para cada uma das variáveis estudadas. A análise estatística foi realizada através de distribuições absolutas e percentuais. Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, atendendo a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro 2012.

RESULTADOS

Durante o período abordado no estudo (2015 a 2019), o hospital atendeu em média por ano 139 pacientes; salientando que os pacientes são acompanhados por períodos prolongados, não havendo inserção frequente de novos pacientes. Nesse período foram solicitadas 174 culturas bacteriológicas, sendo que 70,1% (122/174) foram positivas e dessas 57,4% (70/122) foram positivas para bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE.

Do total de pacientes atendidos pelo serviço de nefrologia no período do estudo 38 apresentaram culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, desses 47,4% (18/38) eram do sexo masculino e 52,6% (20/38) do sexo feminino. Além disso, 55,3% (21/38) tinham idade acima de 30 anos e 42,1% (16/38) apresentavam idade acima de 60 anos.

Em relação à moradia 14,3% residiam em zona rural e 85,7% residiam em zona urbana, distribuídos principalmente entre os municípios de Redenção 40%, Xinguara 17,4%, São Felix do Xingu 17,2%. Observou-se que o ano com maior número de culturas positivas foi 2019 com 34,3% (24/70) seguido por 2018 27,1% (19/70) e 2015 17,4% (12/70).

No que diz respeito ao diagnóstico de doenças crônicas, a maioria dos pacientes apresentavam a Hipertensão Arterial Sistêmica 84,2% (32/38), seguido por Diabetes Mellitus 42,1% (16/38) e Glomerulonefrite 10,5% (4/38), cabe ressaltar que alguns pacientes apresentavam simultaneamente o diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus 47,36% (18/38).

Os espécimes clínicos com maior frequência de positividade foram as hemoculturas com 28,6%, culturas vigilância 17,1% e swab de óstio de cateter 15,7%, seguidos por ponta de cateter 14,3%, urina 8,6%, secreção de ferida operatória 5,7% dentre outras. Com relação a etiologia das colonizações/infecções o microrganismo pertencente ao grupo ESKAPE mais frequente detectado foi *S. aureus* 47, 1%, seguido por *P. aeruginosa* 11,4% e *Klebsiella pneumoniae* 11,4% (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das espécies bacterianas pertencentes ao grupo ESKAPE detectadas em infecções/colonizações em pacientes hemodialíticos, Pará, Brasil, 2015 a 2019.

Espécimes clínicos	Microrganismos (%)				
	<i>A. baumannii</i> (n= 4)	<i>S. aureus</i> (n=35)	<i>K. pneumoniae</i> (n=8)	<i>Enterobacter</i> sp. (n= 6)	<i>P. aeruginosa</i> (n= 17)
Aspirado traqueal (n=2)	-	2,9	-	-	5,9
Hemocultura (n=20)	-	42,8	25,0	66,6	-
Lavado brônquico (n=1)	-	-	-	-	5,9
Líquido peritoneal (n=1)	-	-	-	-	5,9
óstio de cateter (n=11)	25,0	11,4	-	16,6	29,4
Ponta de Cateter (n=10)	25,0	11,4	12,5	-	23,5
Ferida operatória (n= 4)	25,0	5,7	-	-	5,9
Pé ou podactilos (n=3)	-	8,6	-	-	-
Cultura de Vigilância (n=12)	25,0	11,4	50,0	-	17,6
Urina (n=6)	-	5,7	12,5	16,8	5,9

(%) Dados numéricos demonstrados em porcentagem, representa a frequência de positividade para bactérias do grupo ESKAPE entre os espécimes clínicos.

Quanto ao perfil de susceptibilidade, observou-se que os microrganismos gram-negativos apresentaram baixa sensibilidade as penicilinas, ampicilina 33,3% e amoxicilina/Clavulanato 27,7%. Já em relação ao imipenem e ao meropenem as cepas apresentaram baixos níveis de resistência 25% e 19,4%, respectivamente. Ressalta-se que o *A. baumannii* apresentou resistência aos carbapenêmicos considerável 50% em média, com perfil fenotípico de multirresistência.

Para o grupo das quinolonas e cefalosporinas observou-se boa sensibilidade dependendo da droga utilizada. As bactérias gram-positivas mostraram-se altamente sensíveis à vancomicina e rifampicina, fato não observado, frente as penicilinas, que apresentaram baixa eficácia para as cepas em estudo (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil de resistência de isolados bacterianos provenientes de colonizações/infecções em pacientes hemodialíticos, Estado do Pará, Brasil, 2014 a 2019.

Antimicrobia- nos/ (%) resistência	Microrganismos(n)				
	A. baumannii (4)	S. aureus (34)	P. Aeruginosa (17)	Enterobac- ter sp. (7)	K. Pneumoniae (8)
	100	53	41	14	12,5
AMC	100	72,7	100	14	75
ATM	100	3	23,5	14	62,5
CPM	100	3	29,4	28	62,5
CFO	100	18	94	14	37,5
CAZ	100	-	41	14	0
CRO	100	-	17	42	75
CIP	75	-	17	14	37,5
GEN	50	24,2	29,4	0	25
IMP	50	-	29,4	28	0
MER	50	-	29,4	0	0
SUT	100	11,7	100	0	62,5
TET	100	26,4	88,2	14	75
ERI	-	73,5	-	-	-
AZT	-	64,7	-	-	-
RIF	-	3	-	-	-
VAN	-	3	-	-	-
OXA	-	17,6	-	-	-

(%) Dados numéricos demonstrados em porcentagem, representa a frequência de resistência dos isolados frente aos antimicrobianos. – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. AMP: Ampicilina; AMI: Amicacina; CPM: Cefepima; TET: Tetraciclina; CRO: Ceftriaxona; AMC: Amoxicilina+Clavulanato; SUT: Sulfametoxazol+Trimetoprim; CIP: Ciprofloxacina; CFZ: Cefazolina; ATM: Aztreonam; PIT: Piper./Tazobct; CFO: Cefoxitina; CAZ: Ceftazidima; IPM: Imipenem; MPM: Meropenem; GEN: Gentamicina.

DISCUSSÃO

Pacientes com IRC são susceptíveis a infecções em até 26 vezes mais do que a população em geral e 100 a 200 vezes mais para microrganismos específicos. Com base nos resultados, altas taxas de bactérias do grupo ESKAPE foram detectadas, sendo a hemocultura o espécime clínico com maior positividade. Desse modo, é preciso considerar que a bacteremia/sepsis na população em diálise representa uma das principais causas de morbimortalidade, juntamente com o aumento de custos e hospitalização⁹.

A prevalência de infecções na população em hemodiálise se deve à imunidade prejudicada dos pacientes, podendo ser relacionada à disfunção neutrofílica relacionada à uremia e ao próprio procedimento, como água inadequada, falta de familiaridade com o uso de dialisador e quebra repetitiva da integridade da pele. Dos pacientes incluídos na pesquisa, quase 50% possuíam hipertensão e diabetes associadas. Estudo destacou que o sistema imune debilitado pode ser resultado da presença de comorbidades crônicas primárias como *diabetes mellitus* e malignidades, somando-se ainda a má nutrição relacionada a uremia¹⁰.

Dado os perfis microbiológicos das culturas analisadas, percentuais relevantes foram evidenciados em ponta de cateter, swab de óstio de cateter e culturas de vigilância. Estudo relatou que a maioria das infecções de corrente sanguínea (76,5%) foram relacionadas ao acesso vascular. O que torna indispensável culturas de vigilância, a fim de ajudar a definir a epidemiologia de infecções importantes nesses pacientes, contribuindo para detecção de colonização de forma precoce e eventualmente, impedir a progressão de infecções sistêmicas¹¹.

Em concordância com esta pesquisa, um estudo realizado com 1043 isolados bacteriano, a fim de determinar a prevalência do grupo ESKAPE em infecções, evidenciou a presença de *S. aureus* em (21,9%) e *P. aeruginosa* em (18,0%) dos isolados. Pesquisadores descreveram resultados preditores de mortalidade nessa população associadas a colonizações/infecções causadas por patógenos deste grupo, resultando em uma taxa de mortalidade infecciosa de (34%) e mais da metade (55%) desses episódios foram causados por *S. aureus*¹².

Da mesma forma, a etiologia microbiana das infecções nosocomiais encontrada por JAE-UK et al¹³, revelou que do total de 53 patógenos responsáveis por infecções, o principal microrganismo envolvido foi *S. aureus* (16,1%). Corroborando os dados encontrados

nesta pesquisa. Pode-se observar também que dentre as bactérias gram-negativas, houve predomínio de *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Essas cepas são responsáveis por reduzir as opções terapêuticas em infecções graves, aumentar a carga da doença e taxas de mortalidade devido à falha do tratamento. O sucesso dessas bactérias no ambiente hospitalar se deve a vários mecanismos de virulência, incluindo resistência aos antimicrobianos¹⁴.

E considerando este fato cabe ressaltar que o *A. baumannii* representa uma ameaça dupla, pois está disseminado pelo mundo em um ritmo alarmante e limitando as opções terapêutica¹⁵. Estudo realizado em uma UTI brasileira demonstrou que os pacientes infectados ou colonizados por essa bactéria apresentaram taxa de mortalidade mais elevada (34,6%). Outra pesquisa demonstrou que a mortalidade foi maior entre pacientes colonizados ou infectados por *A.baumannii* multirresistente (MDRAB) (56,2%) em comparação aos pacientes com bacteremia não MDRAB (4,7%)¹⁴.

Cabe ressaltar também que uma pesquisa realizada no hospital em estudo entre os anos de 2017 e 2018 demonstrou que (55,6%) dos *A. baumannii* isolados abrigavam o gene *blaOXA-23*, intimamente associado a resistência aos carbapenêmicos¹⁶. Portanto, o perfil fenotípico de multirresistência descrita no estudo sugere a necessidade de medidas de controle de infecção e vigilância contínua. Entretanto, uma avaliação em unidades ambulatoriais de hemodiálise, constatou que em (20%) dos casos a indicação e duração para a profilaxia não são consistentes com as diretrizes¹⁷.

Todavia, as instalações de diálise ambulatorial são um ambiente ideal para a disseminação de organismos multirresistentes. Um estudo de coorte realizado em uma unidade, mostrou que a aquisição de uma ou mais bactérias multirresistentes era frequente, ocorrendo em (40%) dos pacientes. No total, (13%) e (15%) adquiriram MRSA ou VRE, respectivamente¹⁹.

Já a detecção de bactérias gram-negativas multirresistentes foi ainda mais comum, ocorrendo em (20%) dos pacientes. Nesse caso, cepas semelhantes entre os pacientes e o ambiente foram identificadas, implicando fortemente na transmissão cruzada¹⁸. A tentativa de descolonização dos pacientes, das instalações de diálise e vias hidráulicas internas de uma máquina de hemodiálise, acaba impondo pressão seletiva nas cepas, causando ampla distribuição de genes de resistência aos desinfetantes e antissépticos¹⁹.

Portanto, devido aos inúmeros fatores que predispõem esses pacientes a infecções graves, torna-se essencial adotar as diretrizes recomendadas pelo CDC, como prática de

higiene das mãos, cuidados apropriados com cateter, uso adequado de agentes antissépticos, listas de verificação e educação da equipe e do paciente, todos vitais para reduzir infecções evitáveis, a morbidade e mortalidade nesta população²⁰.

No que se refere às limitações, mediante desenho retrospectivo torna o estudo vulnerável a viés de coleta e possíveis imprecisões na coleta de dados. Por isso, é de grande valia a realização de novos estudos a fim de estabelecer a prevalência local correlacionado com desfechos clínicos.

Foi possível detectar uma notável positividade para bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE entre os pacientes com IRC. Além disso, algumas cepas apresentaram perfil fenotípico de multirresistência aos antimicrobianos. Os resultados deste estudo enfatizam a importância do investimento na prevenção e controle da disseminação de microrganismos nas instalações de hemodálises; especialmente àqueles multirresistentes que se associam a maior morbimortalidade nessa população. Além de trazer à luz a necessidade do monitoramento do perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos através da realização exames microbiológicos.

No entanto, para uma melhor compreensão da resistência apresentada por este grupo instiga a realização de novas pesquisas com intuito de determinar o perfil genotípico de resistência desses microrganismos, além de viabilizar o aprimoramento da abordagem terapêutica, podendo mitigar os índices de resistência bacteriana e mortalidade associadas.

REFERENCIAS

1. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Brazilian J Nephrol.* 2019 Jun;41(2):208–14. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):54–61. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160009>.
3. Mansur HN, Damasceno V de O, Bastos MG. Prevalencia de fragilidad entre los pacientes con efermedad renal crónica en tratamiento conservador y en diálisis. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):153–60. doi: 10.1128/mBio.02093-16.
4. Palacios M, Miner TA, Frederick DR, Sepulveda VE, Quinn JD, Walker KA, et al. Identification of Two Regulators of Virulence That Are Conserved in *Klebsiella pneumoniae* Classical and Hypervirulent Strains. Goldberg JB, editor. *MBio.* 2018 Aug 7;9(4). doi: 10.1128/mBio.01443-18.
5. Satarian F, Hosseini HM, Ghadaksaz A, Amin M, Fooladi AAI. Multi-Drug Resistant Clinical *Pseudomonas aeruginosa*s Inhibited by *Ferula gummosa* Boiss. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018 Oct 24;13(1):89–99. doi: 10.2174/1574891X13666180426163427.

6. Chavda KD, Chen L, Fouts DE, Sutton G, Brinkac L, Jenkins SG, et al. Comprehensive genome analysis of carbapenemase-producing *Enterobacter* spp.: New insights into phylogeny, population structure, and resistance mechanisms. *MBio*. 2016;7(6):1–16. doi: 10.1128/mBio.02093-16.
7. Castilho SRA, Godoy CSDM, Guilarde 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. Butaye P, editor. *PLoS One*. 2017 May 5;12(5):e0176790. doi: 10.1371/journal.pone.0176790.
8. Mohamed H, Ali A, Browne LD, O’Connell NH, Casserly L, Stack AG, et al. Determinants and outcomes of access-related blood-stream infections among Irish haemodialysis patients; a cohort study. *BMC Nephrol*. 2019 Dec 26;20(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1253-x>.
9. Chu C, Wong MY, Tseng YH, Lin CL, Tung CW, Kao CC, et al. Vascular access infection by *Staphylococcus aureus* from removed dialysis accesses. *Microbiologyopen*. 2019;8(8):1–10. doi: 10.1002 / mbo3.800.
10. Nguyen DB, Shugart A, Lines C, Shah AB, Edwards J, Pollock D, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Dialysis Event Surveillance Report for 2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7;12(7):1139–46. <https://doi.org/10.2215/CJN.11411116>.
11. Fysaraki M, Samonis G, Valachis A, Daphnis E, Karageorgopoulos DE, Falagas ME, et al. Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci*. 2013;10(12):1632–8. doi: 10.7150/ijms.6710.
12. Song J-U, Park HK, Kang HK, Lee J. Proposed risk factors for infection with multidrug-resistant pathogens in hemodialysis patients hospitalized with pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 12;17(1):681. doi: 10.1186/s12879-017-2788-8.
13. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 May 13;33(3):1–19. doi: 10.1128 / cmr.00181-19.
14. AlAmri AM, AlQurayan AM, Sebastian T, AlNimr AM. Molecular Surveillance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Curr Microbiol*. 2020 Mar 12;77(3):335–42. <https://doi.org/10.1007/s00284-019-01836-z>.
15. Ribeiro EA, Gales AC, Oliveira APS de, Coelho DD, Oliveira RA de, Pfrimer IAH, et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in the Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54(June 2020):e20200087. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0087-2020>.
16. Calfee DP. Multidrug-resistant organisms within the dialysis population: A potentially preventable perfect storm. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):3–5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.003>.
17. D’Agata EMC. Addressing the Problem of Multidrug-Resistant Organisms in Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Apr 6;13(4):666–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.13781217>.

18. Chen Y, Liao K, Huang Y, Guo P, Huang H, Wu Z, et al. Determining the susceptibility of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains against common disinfectants at a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 30;20(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4813-6>.
19. Vijayan A, Boyce JM. 100% use of infection control procedures in hemodialysis facilities: Call to action. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):671–3. <https://doi.org/10.2215/CJN.11341017>.