

ARTIGO DE REVISÃO

Enterococcus resistente à vancomicina: uma preocupação em expansão no ambiente hospitalar**Vancomycin-resistant Enterococcus: a concern in expansion in the hospital environment****Enterococcus resistente a vancomicina: una preocupación en expansión en el ambiente nosocomial**Regina Aparecida Miranda Figueredo,¹ Jefferson Teixeira Oliveira,² Antônio Marcio Teodoro Cordeiro Silva,³ Fábio Silvestre Ataídes³¹ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, GO, Brasil.² Universidade Paulista (UNIP), Goiânia, GO, Brasil.³ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC), Goiânia, GO, Brasil.

Recebido em: 06/09/2016

Aceito em: 08/09/2016

fabiosilvestre54@yahoo.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: O aumento da resistência bacteriana nos últimos anos é um fator importante e preocupante no ambiente hospitalar, tornando-se um problema de saúde pública. Desta forma, a necessidade de monitorar microrganismos colonizantes e multirresistentes em um hospital é de grande importância, pois, ajuda a desenvolver políticas de melhoria na qualidade do atendimento quanto a higienização e terapêuticas usadas. **Conteúdo:** Neste contexto, as espécies do gênero *Enterococcus*, além de sua relevância clínica e crescente prevalência, apresentam mecanismos de resistência, devido a troca de plasmídeos ou por mutações cromossômicas, que determina uma suscetibilidade diminuída a vários antibióticos, como a vancomicina, classificando-os em enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Tal relevância se dá pelo fato do VRE, conseguirem transferir genes de resistência a outros patógenos importantes, como o *Staphylococcus aureus*, levando a limitações terapêuticas severas. Entre os mecanismos de resistência, VRE modifica sítios de ação do antibiótico em nível de precursores de peptidoglicano na parede celular bacteriana, diminuindo a capacidade de reconhecimento do sítio alvo pela vancomicina. De acordo com bases fenotípicas e genotípicas, a resistência de VRE caracterizados pelos genótipos *vanA* e *vanB* possuem uma maior importância clínica, pois são capazes de realizar uma transferência conjugativa para *S. aureus*, e estão frequentemente associados com cepas de *E. faecium* e *E. faecalis*. **Conclusão:** Desta forma, estudos constantes devem ser realizados para monitorar os serviços de vigilância epidemiológica dentro dos hospitais, objetivando diagnóstico

precoce das infecções cruzadas pelo VRE ou outros patógenos multirresistentes.

Descritores: Enterococos Resistentes à Vancomicina. Infecção Hospitalar. Resistência a Vancomicina.

ABSTRACT

Background and Objective: The increased bacterial resistance in recent years is a major factor of concern in a hospital environment, becoming a public health problem. Thus, the need to monitor colonizing and multiresistant microorganisms in the hospital is of great importance as it helps to develop improved policies in the quality of care regarding the hygiene and therapeutic used. **Content:** In this context, the species of the genus *Enterococcus*, and their clinical relevance and increasing prevalence, feature resistance mechanisms, due the exchange of plasmids or chromosomal mutations, which determines susceptibility decreased to various antibiotics, such as vancomycin, classifying them in vancomycin-resistant enterococci (VRE). Such relevance is partly because the VRE can transfer resistance genes to other important pathogens, such as *Staphylococcus aureus*, leading to severe therapeutic limitations. Among the mechanisms of resistance, VRE changes antibiotic action sites at the level of peptidoglycan precursors in the bacterial cell wall, reducing the target site recognition capacity by vancomycin. According to phenotypic and genotypic bases, the VRE resistance characterized by *vanA* and *vanB* genotypes has greater clinical importance because they are able to perform a conjugal transfer to *S. aureus*, and

are often associated with strains of *E. faecium* and *E. faecalis*.
Conclusion: In this way, constant studies should be performed to monitor the epidemiological surveillance services within hospitals, aiming at early detection of cross-infection by VRE or other multi-resistant pathogens.

Keywords: Vancomycin-Resistant Enterococci. Cross Infections. Vancomycin Resistance.

RESUMEN

Justificación y Objetivos: El aumento de la resistencia bacteriana en los últimos años es un factor importante y preocupante en el ambiente nosocomial, tornándose un problema de salud pública. De esta manera, la necesidad del monitoreo de microorganismos colonizantes y multirresistentes en un hospital es de gran importancia, pues, ayuda a desarrollar políticas de mejorías en la calidad del atendimento en cuanto a la higienización y terapéuticas usadas. **Contenido:** En este contexto, las especies del género *Enterococcus*, además de su relevancia clínica y creciente prevalencia, presenta mecanismos de resistencia, debido al cambio de plásmidos o por mutaciones cromosómicas, que determina una sensibilidad disminuida a varios antibióticos, como la vancomicina, clasificándolos en enterococos resistentes a la vancomicina (VRE). Tal relevancia ocurre por el hecho de que el VRE, consigue transferir genes de resistencia a otros patógenos importantes, como el *Staphylococcus aureus*, llevando a limitaciones terapéuticas severas. Entre los mecanismos de resistencia, el VRE modifica los sitios de acción del antibiótico a nivel de precursores de peptidoglicanos en la pared celular bacteriana, disminuyendo la capacidad de reconocer el sitio albeo de la vancomicina. De acuerdo con bases fenotípicas y genotípicas, la resistencia de VRE caracterizados por los genótipos vanA y vanB poseen una mayor importancia clínica, porque son capaces de realizar una transferencia conjugativa para *S. aureus*, y están frecuentemente asociadas con cepas de *E. faecium* y *E. faecalis*. **Conclusión:** De esta forma, estudios constantes deben ser realizados para el monitoreo de los servicios de vigilancia epidemiológica dentro de los hospitales, objetivando diagnóstico precoz de las infecciones cruzadas por VRE u otros patógenos multirresistentes.

Palabras clave: Enterococos resistentes a la vancomicina. Infección Hospitalaria. Resistencia a la vancomicina.

INTRODUÇÃO

O aumento da resistência bacteriana nos últimos anos é um fator importante e preocupante no ambiente hospitalar, tornando-se um problema da saúde pública. Entre os diversos microorganismos que podem apresentar multirresistência aos antibióticos, o gênero *Enterococcus* é cada vez mais citado. Morfologicamente, trata-se de bactérias anaeróbias facultativas, gram positivas com células dispostas principalmente em cadeias curtas e são colonizantes da microbiota do trato gastrointestinal e genital.¹

Mecanismos de resistência aos antimicrobianos devido a troca de plasmídeos ou por mutações cromossômicas confere ao gênero *Enterococcus* uma suscetibilidade diminuída a vários antibióticos, como a vancomicina.² Desta forma, esta resistência pode ser compartilhada entre isolados do mesmo gênero ou até mesmo entre outros gêneros bacterianos, como *Staphylococcus* sp.

A resistência à vancomicina pelo *Enterococcus* (VRE) está relacionado com o aumento significativo na mortalidade, além de elevar em até dez vezes custos hospitalares.^{3,4} São altas as taxas de VRE principalmente em unidades de terapia inten-

siva (UTI) em decorrência de resistência cruzada e cuidados na manipulação dos pacientes pelos profissionais de saúde.⁵

A necessidade de monitorar constantemente os níveis de multirresistências de microrganismos colonizantes em um hospital é de grande importância, pois, ajuda a desenvolver políticas de melhoria na qualidade do atendimento quanto à higienização e terapêuticas usadas.

O objetivo desta revisão da literatura é conhecer a realidade do VRE apresentada em diferentes casuísticas, de acordo com sua incidência e espécies mais comumente isoladas, bem como formas de transmissão/contágio em pacientes com internação prolongada e uso indiscriminado de antimicrobianos e suas diferentes formas de prevenção.

Características do gênero *Enterococcus* sp.

As espécies de *Enterococcus* são classificadas morfológicamente como cocos gram positivos não esporulados, dispostos principalmente em cadeias curtas ou isolados. As principais espécies são *E. faecalis* e *E. faecium* por gerar colonização e infecções em humanos.¹

Durante muito tempo, espécies de *Enterococcus* eram consideradas bactérias sem importância clínica, pois são colonizantes naturais do trato gastrointestinal nos seres humanos e animais e apresentam uma baixa virulência em comparação com outros microrganismos gram positivos.⁶ Porém, tem se mostrado nos últimos anos como patógenos hospitalares de relevância clínica e epidemiológica, devido a fatores relacionado com o uso generalizado de antimicrobiano de amplo espectro e dispositivos invasivos, como cateter.⁷

Algumas características de metabolismo são importantes para a diferenciação das espécies do gênero *Enterococcus*, já que não é possível sua identificação somente pela caracterização fenotípica. Desta forma, são realizados testes que verifica catalase negativo, crescimento em caldo de NaCl 6,5%, hidrólise da esculina e PYR positivo. A capacidade hemolítica é verificada em Agar contendo 5% de sangue, onde ocorre uma β -hemólise neste substrato. Apesar de que *E. faecium* e *E. faecalis* mantêm viabilidade a uma temperatura de 60°C por até 30 minutos, seu crescimento pode ocorrer em uma variação de 10 a 45°C, sendo que a temperatura ótima de crescimento é 35°C.^{6,8} Métodos automatizados são usualmente utilizados de acordo com a rotina laboratorial, sendo que possuem como vantagem com relação aos métodos manuais uma rapidez na liberação da identificação e do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.

As infecções por *Enterococcus* podem desenvolver por um mecanismo de transmissão endógeno, que ocorre através da ação de isolados da própria da microbiota normal do paciente; ou por um mecanismo exógeno através da troca de microrganismos de paciente/paciente ou profissional/paciente e ainda pela ingestão de água e/ou alimentos contaminados. Desta forma, alguns fatores relacionados com o microrganismo e do hospedeiro são importantes para que *Enterococcus* colonizantes da microbiota humana possam fazer um papel de patógeno potencial em infecções relacionadas à assistência à saúde.

Com relação aos fatores microbianos, aquisição de mecanismos de resistência aos antibióticos, facilidade de adaptação no ambiente para que ocorra a disseminação hospitalar, aliados com a presença de genes que codificam proteínas de adesão são mecanismos determinantes da virulência do microrganismo no ambiente hospitalar. Além disso, existem fatores intrínsecos que levam ao aumento da sua patogenicidade, como a presença de hemolisinas, bacteriocinas, proteases e aglutininas.⁹ Entre as condições do hospedeiro que possam favorecer a ação patogênica das espécies de *Enterococcus*, a

imunossupressão em decorrência da ação mecânica pelo uso cateter e antibioticoterapia de amplo espectro favorece o desenvolvimento do processo infeccioso por estes agentes.¹⁰

Além de sua relevância clínica e sua crescente prevalência, as espécies do gênero *Enterococcus* têm mostrado mecanismos importantes que conferem resistência aos antibióticos. Desta forma, são observados isolados intrinsecamente resistentes a uma grande quantidade de antibióticos, além de mecanismos adquiridos por processos de mutações e/ou a aquisição de genes por conjugação utilizando plasmídeos.^{10,11} De acordo com estes processos de resistências aos antibióticos, à diminuída suscetibilidade aos aminoglicosídeos, penicilina, ampicilina e vancomicina dificulta a escolha de uma opção terapêutica mais eficaz para as infecções enterocócicas.^{11,12} Outro aspecto importante relacionado aos mecanismos de resistências aos antimicrobianos, principalmente à vancomicina, adquiridos pelos *enterococos*, é a capacidade de transferência de genes resistentes para outras bactérias gram positivas, como *S. aureus*, um patógeno bem mais prevalente e patogênico.¹³

Resistência Bacteriana

A aquisição de mecanismos de resistência pelas bactérias é uma consequência natural que ocorre por uma adaptação genética destes microrganismos em condições externas que não são adequadas para sua viabilidade. Desta forma, a antibioticoterapia indiscriminada é um fator importante para a aquisição destes mecanismos o que favorece disseminação de potenciais patógenos no ambiente hospitalar.¹⁴

Outro ponto de relevância para o surgimento de mecanismos de resistência bacteriana é determinado por algumas condições observadas no hospedeiro. Sendo assim, a presença de doença de base com prognóstico desfavorável, que cursa para uma imunossupressão e conseqüentemente um maior tempo de internação, além de cirurgias intra-abdominais e utilização de dispositivos invasivos, como cateteres, ventilação mecânica, próteses ortopédicas e válvulas cardíacas, tem sido identificados como fatores de risco reconhecido para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes.¹³

Entre os grupos bacterianos de grande importância clínica e que estão relacionadas com resistência a vários antimicrobianos, as espécies de *Enterococcus* vem se tornando agentes preocupantes, em decorrência da aquisição de mecanismos de resistência às ampicilinas, aminoglicosídeos, e em maior relevância aos glicopeptídeos, representado principalmente pela vancomicina, que neste caso, são classificados em “*enterococos* resistentes à vancomicina” ou VRE. Tal relevância se dá pelo fato do VRE, conseguirem transferir genes de resistência a outros patógenos importantes, como o *S. aureus*, levando a limitações terapêuticas severas.²

A resistência que as bactérias gram positivas desenvolvem contra a ação da vancomicina é caracterizado pelo mecanismo de reprogramação e modificação da estrutura-alvo na célula bacteriana. Deste modo, os sítios de ação do antibiótico, como ribossomos, proteínas e constituintes da parede celular, são estruturalmente alterados de acordo com genes que os expressam, conseqüentemente diminuindo a capacidade de ação do fármaco no seu sítio de ação.¹⁵

Entre estes mecanismos de resistência, VRE modifica sítios de ação do antibiótico em nível de precursores de peptidoglicano na parede celular bacteriana. Esta modificação é caracterizada pela substituição do dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala que pode ocorrer por dois mecanismos: troca do aminoácido terminal D-Alanina para D-Lactato, o qual produz uma resistência de alto nível, e ainda pode ocorrer a troca pela D-Serina que caracteriza uma resistência de baixo nível.^{10,15,16}

Com a formação do de psipectídeo D-Ala-D-Lac ocorre uma ligação eletrostática repulsiva, entre o fármaco e a parede celular, diminuindo a capacidade de reconhecimento do sítio alvo pela vancomicina em até mil vezes, o que caracteriza um mecanismo de alta resistência. No entanto, a modificação da porção terminal do peptidoglicano para D-Ala-D-Ser induz uma resistência de baixo nível, pois a afinidade do fármaco com a parede celular bacteriana é reduzida em apenas sete vezes.^{6,10,15}

De acordo com bases fenotípicas e genotípicas, a resistência de VRE são caracterizadas em oito tipos, sendo que vanA, vanB e vanC são os mais frequentes. Cepas com resistência à vancomicina e a teicoplanina são classificadas no fenótipo VanA, enquanto que resistência somente à vancomicina, e sensíveis a teicoplanina no VanB. Os genótipos vanA e vanB possuem uma maior importância clínica, pois são capazes de realizar uma transferência conjugativa para *S. aureus*, e estão frequentemente associados com cepas de *E. faecium* e *E. faecalis*.^{6,13,15,16} O fenótipo VanC é caracterizado por resistência intrínseca com localização cromossômica e intransferível, sendo um mecanismo específico para isolados de *E. gallinarum* e *E. casseliflavus/flavescens*.⁶

Epidemiologia

Entre as espécies de *Enterococcus*, as mais frequentemente isoladas de amostras clínicas são *E. faecium* e *E. faecalis*, que podem ser relacionados como agentes de infecções em cerca de 80 a 90% dos casos.¹⁷ Desta forma, estudo realizado no Irã em 2012, mostrou que entre VRE's isolados de diferentes amostras clínicas, como, urina, sangue, secreção de feridas e traqueia, *E. faecalis* foi o mais frequente (57%) quando comparado com *E. faecium* (43%).¹⁸ Uma maior frequência de *E. faecalis* foi mostrado em um estudo conduzido na Itália, onde esta espécie foi identificada como principal agente de endocardite e infecções da corrente sanguínea, representando 65-70% dos isolados, enquanto que *E. faecium* apresentou em torno de 25%.¹⁹

Apesar de que *E. faecalis* é a espécie predominante entre os VREs, observa-se que isolados de *E. faecium* apresentam um perfil de resistência mais amplo aos antimicrobianos. De acordo com um estudo realizado no Paquistão, isolados de amostras nasais e retais, *E. faecium* mostrou maior resistência que *E. faecalis*.⁷ Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado em quatro países da América do Sul, verificou que aproximadamente 78% das infecções enterocócicas estão relacionadas com *E. faecalis* suscetível à vancomicina, no entanto 22% possuem como agentes etiológicos isolados de *E. faecium* multirresistentes.²⁰ No Brasil, Bender et al.¹² mostraram a identificação de 93,6% de *E. faecalis* e 4,4% de *E. faecium* em pacientes internados e ambulatoriais de hospitais de Porto Alegre, no entanto altos níveis de resistência foi verificado em quatro isolados de *E. faecium* contra apenas um de *E. faecalis*.

A variação dos padrões de resistências pelos VREs é determinada por mecanismos de mutação gênica, sendo que os genótipos vanA e vanB são os mais importantes na prática clínica.¹³ Estudo de Ochoa et al. verificaram pela análise genotípica que 12 isolados de *E. faecium* vancomicina resistentes apresentaram somente gene vanA, enquanto que Kafil & Asgharzadeh no Irã relataram a presença do gene vanA em 25% dos isolados de *E. faecium* e 5% em *E. faecalis*.^{18, 21}

A disseminação de VRE tem sido crescente tanto no ambiente hospitalar como também entre hospitais de todo território brasileiro, sendo que taxas significativas de aumento dos isolados foram mostradas por Gales et al. de 5% em 2003 para 15,5% em 2008.^{22,23} Além disso, observa-se tanto *E. faecalis* como *E. faecium* com genótipo vanA em alguns estudos

conduzidos no Brasil.²⁴⁻²⁶

O conhecimento da frequência dos genes *vanA* e *vanB* entre VREs torna-se importante pelo fato da capacidade de transferência destes genes para outros patógenos gram positivos, como *S. aureus*, resultando em altos níveis de resistência para vancomicina tanto em estudos *in vitro* como também em modelos de estudos com animais.²⁷ Além disso, essa transferência determina níveis de resistência variando de moderado a alto, onde a transferência do gene *vanA* para *S. aureus* resistentes a meticilina aumenta a capacidade de resistência destes isolados para vancomicina e teicoplanina.¹⁶ A importância de relacionar a transferência de mecanismos de resistência entre VREs e *S. aureus* é comprovada pelo aumento da frequência de infecções invasivas graves, como bacteremia e endocardites, em hospitais de todo mundo que possuem como agentes etiológicos estes microrganismos gram positivos.¹⁹

VRE versus Hospital

A partir dos primeiros casos de VRE relatado na década de 1996 no Brasil, observa-se uma preocupação constante do serviço de vigilância pela comissão de infecção hospitalar, em decorrência da rápida disseminação destes microrganismos no ambiente hospitalar, pela facilidade de adaptação a condições ambientais variadas e difícil eliminação.³ De acordo com várias casuísticas, VRE pode permanecer sob superfícies secas por um período prolongado, o que possibilita contaminação de instrumentos cirúrgicos ou equipe médica, contribuindo para a disseminação.^{1,3,4,6,9,11,19,28}

Outro fator importante é o aumento da frequência de VRE como colonizantes em pacientes hospitalares, o que associa com um prognóstico desfavorável das condições clínica e um maior tempo de internação do paciente.¹ Segundo alguns autores, o tempo de internação, principalmente em UTI, superior a sete dias, é uma condição importante na veiculação destes microrganismos relacionada com dependência do paciente frente à equipe multiprofissional, o que aumenta a predisposição de transmissão exógena do profissional para o paciente.^{3,4}

Ademais, portadores de doenças graves com uso de cateteres e antibioticoterapia de amplo espectro, são condições que predispõem ao maior risco de colonização por VRE, além de favorecer sua seletividade e sobrevivência no ambiente hospitalar.^{28,29} Um trabalho sobre colonização de VRE desenvolvido por Yameen et al. mostraram que pacientes urbanos são mais colonizados que pacientes rurais, fato que pode estar relacionado com o uso irracional de antibióticos na população urbana.⁷ Uma alta frequência de colonização por VRE foi observado por Oberoi & Aggarwal em pacientes hospitalizados, condição que foi justificada pela evolução crônica da doença ou pela antibioticoterapia de amplo espectro por um período prolongado.³⁰

As espécies de VRE permanecem como colonizantes por períodos prolongados não necessitando de terapia antimicrobiana, no entanto, o risco de desenvolvimento do processo infeccioso está diretamente relacionado com o aumento da colonização.^{28,31,32} Yameen et al. demonstraram altos níveis de colonização em amostras nasais e retais, sendo resultados alarmantes, pois normalmente não verifica a colonização de enterococos na mucosa nasal o que pode ser um fator importante na capacidade de disseminação do microrganismo.⁷ Além disso, a instalação de infecção por VRE pode estar relacionado com fatores do hospedeiro, como mostrado por Iosifidis et al., que verificaram uma frequência de 30% de casos de bacteremias em pacientes colonizados por VRE, limitando desta forma, as opções terapêuticas.³³

De acordo com o estudo de Souza et al., o aumento dos

isolados do VRE nas instituições de saúde traz efeitos negativos nas condições clínicas dos pacientes, aumentando a gravidade da doença e, conseqüentemente, ocasionando a necessidade de internação em UTI's.¹ Internações prolongadas evoluem para colonizações/infecções pelo VRE através de fatores como doenças de base grave, cirurgias abdominais ou cardíacas, sondagem vesical, cateterismo, presença de ferida aberta ou uso de múltiplos antibióticos, incluindo vancomicina, favorecendo a piora no prognóstico do paciente.^{9,12,28,31}

Medidas de controle é uma alternativa na prevenção de colonização/infecção deste microrganismo nos hospitais. A cultura de vigilância é realizada através de coleta de *swab* retal que visa à detecção de colonização, sendo indicada para pacientes com internações prolongadas, submetidos a cirurgias de grande porte, transferidos de outros hospitais ou com antecedentes de colonização. Este sistema de vigilância culmina na diminuição dos problemas com terapia antimicrobiana e gera economia nos custos hospitalares.²⁸

De acordo com Strausbaugh et al. algumas medidas preventivas de fácil entendimento e execução são importantes para evitar a disseminação de microrganismos multirresistentes, como VRE:³¹

- Isolamento do paciente, sinalizando “precaução de contato”;
- Higienização das mãos a cada troca de paciente pela equipe multiprofissional de acordo com orientações da OMS/ANVISA;
- Uso de luvas e aventais para o contato com o paciente e troca entre procedimentos;
- Retirada dos equipamentos de proteção individual de acordo com orientações ANVISA;
- Todo equipamento médico hospitalar (termômetros, estetoscópio, esfingomanômetro) deverá ser de uso exclusivo do paciente colonizado/infetado;
- Preconizar uma desinfecção rotineira dos equipamentos hospitalares e superfícies próximas ao paciente.

Deste modo, é inadiável a ampliação dos cuidados na vigilância epidemiológica nos hospitais e mais precisamente em unidades de elevado risco de infecções/contaminações por VRE's.¹ Segundo Santos, o fenômeno da resistência bacteriana não é um problema individual, mas coletivo e que representa uma ameaça para o ambiente hospitalar.¹⁴

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos avaliados em diferentes casuísticas, VRE está em crescente aumento no ambiente hospitalar, sendo que esta condição pode ser relacionada com alguns fatores determinantes, como doenças crônicas e graves com necessidade da realização de procedimentos invasivos e elevado tempo de internação.

A monitorização dos serviços de vigilância epidemiológica dentro dos hospitais, torna-se uma importante condição para evitar precocemente infecções cruzadas por VRE com outros patógenos multirresistentes. Além disso, os serviços de conscientização e educação sanitária constante são imprescindíveis para controlar o aparecimento de novos casos e evitar sua disseminação ambiental.

REFERÊNCIAS

1. Souza MA, Ribeiro LCM, Primo MGB, et al. Enterococo resistente à vancomicina em um hospital universitário no Centro-Oeste do Brasil. *Rev Patol Trop* 2012;41(2):241-246. doi: 10.5216/rpt.v41i2.19332

2. Henkes WE. Identificação de *Enterococcus* sp. e resistência a antimicrobianos em amostras de regiões costeiras da Lagoa dos Patos. Dissertação de Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente - Microbiologia de Ambientes Naturais e Antropogênicos, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. (44p). Julho, 2010.
3. Furtado GHC, Martins ST, Coutinho AP, et al. Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005;39(1):41-46. doi: 10.1590/S0034-89102005000100006
4. Oliveira AC, Bettcher L. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a vancomicina. *Rev Esc Enf USP* 2010;44(3):725-731. doi: 10.1590/S0080-62342010000300025
5. Gu L, Cao B, Liu Y. et al. A new Tn1546 type of VanB phenotype-vanA genotype vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(1):70-75. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.018
6. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology* 2009;155(6):1749-1757. doi: 10.1099/mic.0.026385-0
7. Yameen MA, Iram S, Mannan A. et al. Nasal and perirectal colonization of vancomycin sensitive and resistant enterococci in patients of paediatrics ICU (PICU) of tertiary health care facilities. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):156. doi: 10.1186/1471-2334-13-156
8. Teixeira LM, Merquior VLC. *Enterococcus*. In: Filippis I, McKee ML eds. *Molecular Typing in Bacterial Infections*. New York: Humana Press.
9. Pérez MD, Martínez CR, Zhurbenko R. Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2010;48(2):147-161.
10. Arias AC, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2013;10(4):266-278. doi: 10.1038/nrmicro2761.
11. Nachtigall G, Jesus AG, Zvoboda DA. et al. Diversidade e perfil de susceptibilidade antimicrobiana de *Enterococcus* sp. isolados das águas do Arroio Dilúvio - Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Bras Bioci* 2013;11(2):235-241.
12. Bender EA, Freitas ALP de, Barth AL. Avaliação do perfil de susceptibilidade antimicrobiana de *Enterococcus* spp. isolados em dois hospitais de Porto Alegre - RS, Brasil. *Rev Bras Anal Clin* 2010;42(1):15-19.
13. Moura JDG, Motta EHG, Oliveira CF. et al. *Enterococcus* resistente à vancomicina em UTI pediátrica: descrição de um caso e revisão da literatura. *Rev Paul Pediatr* 2006;24(2):185-189.
14. Santos, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto Contexto Enf* 2004;13(n.esp):64-70.
15. Silveira GP, Nome F, Gesser JC. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Quim Nova* 2006;29(4):844-855.
16. Courvalin, P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42(s25):25-34. doi: 10.1086/491711
17. Rathnayake IU, Hargreaves M, Huygens F. Genotyping of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates by use of a set of eight single nucleotide polymorphisms. *J Clin Microbiol* 2011;49(1):367-372. doi: 10.1128/JCM.01120-10
18. Kafil HS, Asgharzadeh, M. *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina isolados no hospital do Irã. *MAEDICA - J Clin Med* 2014;9(4):323-327.
19. Falcone M, Russo A, Venditti, M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: New insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother* 2015;21(5):330-339. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.012
20. Panesso D, Reyes J, Rincón S, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: a prospective, multicenter study in South American hospitals. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1562-1569. doi: 10.1128/JCM.02526-09
21. Ochoa SA, Escalona G, Cruz-Córdova A. et al. Molecular analysis and distribution of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* isolates belonging to clonal complex 17 in a tertiary care center in Mexico City. *BMC Microbiol* 2013;13(1):1-10. doi: 10.1186/1471-2180-13-291
22. Rossi, F. The Challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):1138-1143. doi: 10.1093/cid/cir120
23. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J. et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis* 2009;13(2):90-98. doi: 10.1590/S1413-86702009000200004
24. Pereira GH, Müller PR, Zanella RC. et al. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital: the lack of effect of measures directed mainly by surveillance cultures and differences in response between *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Am J Infect Control* 2010;38(5):406-409. doi: 10.1016/j.ajic.2009.08.010
25. Palazzo IC, Pitondo-Silva A, Levy CE. et al. Changes in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* causing outbreaks in Brazil. *J Hosp Infect* 2011;79(1):70-84. doi: 10.1016/j.jhin.2011.04.016
26. Resende M, Caierão J, Prates JG. et al. Emergence of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a hospital in Porto Alegre, South Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(2):160-167. doi: 10.3855/jidc.4126
27. Noble W, Virani Z, Cree R. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 1221 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72(2):195-198. doi: 10.1111/j.1574-6968.1992.tb05089.x
28. Gedik H, Şimşek F, Kantürk A. et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in patients with hematological malignancies: screening and its cost-effectiveness. *Afr Health Sci* 2014;14(4):2-5. doi: 10.4314/ahs.v14i4.18
29. Kobayashi CCBA, Sadoyama G, Vieira JDG. et al. Resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Enterococcus* spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(3):344-348. doi: 10.1590/S0037-86822011005000033
30. Oberoi, L, Aggarwal, A. Multidrug resistant *Enterococci* in a rural tertiary care hospital - a cause of concern. *JK Science* 2010;12(3):157-158.
31. Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of 2 guidelines. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):828-835. doi: 10.1086/500408
32. Loyola P, Tordecilla J, Benadof D. et al. Factores de riesgo de colonización por *Enterococcus* spp resistente a vancomicina en pacientes pediátricos hospitalizados con patología oncológica. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(4):393-398. doi: 10.4067/S0716-10182015000500004
33. Iosifidis E, Karakoula K, Protonotariou E. et al. Polyclonal outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a pediatric oncology department. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(7):511-516. doi: 10.1097/MPH.0b013e318257a5d3