

**VANESSA DA SILVA PESSOA**

***Pseudomonas aeruginosa*: EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA A  
ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO  
SUDESTE DO BRASIL**

**Uberlândia**

**2013**

**VANESSA DA SILVA PESSOA**

***Pseudomonas aeruginosa*: EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA A  
ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO  
SUDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge

Uberlândia

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

P475p Pessoa, Vanessa da Silva, 1985-  
2013 *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiologia e resistência a anti-  
microbianos em Hospital Universitário do sudeste do Brasil / Va-  
nessa da Silva Pessoa. -- 2013.  
47 f.

Orientador: Miguel Tanús Jorge.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. *Pseudomonas aeruginosa* -  
Teses. 3. Agentes anti-infecciosos - Teses. 4. Epidemiologia - Te-  
ses. I. Jorge, Miguel Tanús. II. Universidade Federal de Uberlân-  
dia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Tí-  
tulo.

---

CDU: 61

**VANESSA DA SILVA PESSOA**

***Pseudomonas aeruginosa*: EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA A  
ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO  
SUDESTE DO BRASIL**

A banca examinadora abaixo-assinada, aprova a dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Uberlândia, 04 de Junho de 2013.

---

Prof. Dra. Thaís Guimarães

Universidade Federal de São Paulo

---

Profa. Dra. Denise Von Dolinger – UFU

Universidade Federal de Uberlândia

---

Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge – UFU

Universidade Federal de Uberlândia

*Aos meus pais **Aparecida e Mozart**,  
à minha irmã **Huara**, pelos grandes ensinamentos  
e por sempre cuidarem de mim com tamanha dedicação.*

## **AGRADECIMENTOS**

A **Deus** por ter permitido mais uma benção em minha vida.

Ao **Vinícius** pelo apoio incondicional, carinho e paciência durante a construção deste trabalho.

Ao meu orientador **Professor Dr. Miguel Tanús**, pela amizade, simplicidade e incrível competência com qual me orientou desde a graduação.

Aos amigos do arquivo do HC-UFU, **Elvira, Marcelino, Geraldo** e a farmacêutica **Vivieni**, pela ajuda preciosa na concretização desse trabalho.

*“Sabemos como é a vida: num dia dá tudo certo e no outro as coisas já não são tão perfeitas assim. Altos e baixos fazem parte da construção do nosso caráter. Afinal, cada momento, cada situação, que enfrentamos em nossas trajetórias é um desafio, uma oportunidade única de aprender, de se tornar uma pessoa melhor. Só depende de nós, das nossas escolhas... Não sei se estou perto ou longe demais, se peguei o rumo certo ou errado. Sei apenas que sigo em frente, vivendo dias iguais de forma diferente. Já não caminho mais sozinho, levo comigo cada recordação, cada vivência, cada lição. E, mesmo que tudo não ande da forma que eu gostaria, saber que já não sou a mesma de ontem me faz perceber que valeu a pena”*

***Albert Einstein***

## RESUMO

*Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram negativo de distribuição cosmopolita. Considerado patógeno oportunista, raramente causa infecções em indivíduos saudáveis. Possui mecanismos naturais e adquiridos de resistência, que tornam o manejo clínico difícil. A resistência a múltiplas drogas tem sido relatada em vários estudos, tornando-se um problema nos hospitais. Este estudo teve como objetivo o conhecimento da epidemiologia da ocorrência e a resistência de *P.aeruginosa* aos antimicrobianos em um hospital de ensino do interior do Brasil. Tratou-se de um estudo retrospectivo, observacional analítico do tipo série de casos, no qual foram avaliadas *P. aeruginosas* de diversos sítios de pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) entre 01 de abril de 2010 a 31 de março de 2011. As culturas positivas e os pacientes a elas relacionados foram identificados por busca nos registros do Laboratório de Análise Clínicas do HC-UFU. Os dados dos pacientes foram obtidos dos prontuários e do sistema “Serviço de Informação Hospitalar” do referido hospital. Considerou-se apenas a primeira amostra de cada paciente. A última amostra daqueles dos quais se isolou mais de uma amostra foi utilizada para avaliar o desenvolvimento de resistência, mesmo de diferentes sítios. Utilizou-se para análise estatística teste Chi-quadrado, efetuado no programa Epi Info versão 3.5.2 e considerou o valor de  $p < 0,05$  como indicação de significância estatística. Foram avaliados 251 pacientes. A média de idade foi de 40 anos, predominaram aqueles do sexo masculino (67,7%). Os sítios mais comuns foram: trato respiratório (70; 27,7%), sangue/cateter vascular (55; 22,0%) e urina (54; 21,5%). Cento e vinte (47,8%) pacientes faleceram, 128 (51,0%) receberam alta, 2 (0,8%) foram transferidos para outro hospital e 1 (0,4%) cronicamente hospitalizado assim permaneceu até o final do estudo. Oitenta e um (32,2%) pacientes tiveram mais de uma cultura positiva. Exceção a colistina (sensibilidade de 100,0%), amicacina foi o antibiótico com o maior percentual de sensibilidade (86,1%). *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria isolada principalmente das vias aéreas, sangue/cateter vascular e urina, sobretudo de pacientes hospitalizados por longo tempo. Quase a metade evolui para o óbito. No hospital estudado não existe cepa resistente à colistina, mas sim sensíveis apenas a este antimicrobiano. Entre os demais, a maior sensibilidade é à amicacina.

**Palavras-chave:** *Pseudomonas aeruginosa*; epidemiologia; resistência antimicrobianos.



## ABSTRACT

*Pseudomonas aeruginosa* is a gram negative bacillus with cosmopolitan distribution. Considered opportunistic pathogen, rarely causes disease in healthy persons. Has natural and acquired mechanisms of resistance, doing the clinical handling to be hard. The resistance of multiple drugs have been related in several studies becoming a problem in the hospitals. The proposal of this study was to know the epidemiology of occurrence and antimicrobial resistance of clinical samples of *Pseudomonas aeruginosa* at a teaching hospital in the countryside of Brazil. Treated from the retrospective analytic observation study, with cases series, *P.aeruginosa*s were studied from the several sites from patients hospitalized in the Clinical Hospital from the Uberlandia's University Federal (HC-UFU) between 01 April 2010 and March 2011. Positive cultures and patients related to them were identified by searching records of the Clinical Analysis Laboratory of the *Hospital de Clinicas*, Federal University of Uberlândia. Patient data were obtained from medical records and from the hospital system, "Hospital Information Service". It was considered only the first strain from the each patient. The last strain from the patients who isolated more than one strain was used to evaluate the resistance development, even in different sites. Used to statistical analysis the X squared test, calculated in Epi Info program version 3.5.2 and was considered p value of less than 0.05 like statistically significant. 251 patients were assessed. Mean age was 40 years old, male sex prevailed (67.7%). The most common sites were respiratory tract (70; 27.7%), blood/vascular catheter (55; 22.0%) and urine (54; 21.5%). One hundred and twenty (47.8%) patients died, 128 (51.0%) were discharged, two (0.8%) were transferred to another hospital and one (0.4%) was chronically hospitalized until the end of study. Eighty-one (32.2%) patients had more than one positive culture. Except for colistin (sensitivity 100.0%), amikacin was the antibiotic with a higher sensitivity percentage (86.1%). *Pseudomonas aeruginosa* is a bacterium mainly isolated in the airway, blood/vascular catheter and urine, especially in patients hospitalized for a long time. Almost half of the patients progressed to death. In the hospital studied, there was no colistin-resistant strain, but there were strains exclusively sensitive to this antimicrobial. Other strains were mainly sensitive to amikacin.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*; epidemiology; antimicrobial resistance.

## LISTA DE TABELAS

|                 |                                                                                                                                                                              |    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> | Pacientes dos quais se isolou <i>P. aeruginosa</i> , segundo área do HC-UFU em que estavam internados no momento da coleta, realizada de abril de 2010 a março de 2011 ..... | 18 |
| <b>Tabela 2</b> | Uso de dispositivos invasivos segundo relatos em prontuários de pacientes do HC – UFU, dos quais se isolaram <i>P. aeruginosa</i> de abril de 2010 a março de 2011 .....     | 19 |
| <b>Tabela 3</b> | Diferenças da susceptibilidade de <i>P. aeruginosa</i> aos antimicrobianos isolada na 1ª amostra e na última, colhidas no HC-UFU, abril de 2010 a março de 2011 .....        | 21 |
| <b>Tabela 4</b> | Sítio de origem das amostras de <i>P. aeruginosa</i> obtidas de abril de 2012 a março de 2011 de pacientes internados no HC – UFU .....                                      | 21 |
| <b>Tabela 5</b> | Porcentagem de resistência antimicrobiana de <i>P. aeruginosa</i> conforme principais sítios de isolamento no HC – UFU, realizado de abril de 2010 a março de 2011 .....     | 22 |
| <b>Tabela 6</b> | Perfil de resistência das <i>P. aeruginosa</i> .....                                                                                                                         | 23 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                            |                                                             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>ANVISA</b>              | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                    |
| <b>CDC</b>                 | Centers for Disease Control and Prevention                  |
| <b>CLSI</b>                | Clinical and Laboratory Standards Institute                 |
| <b>HC-UFU</b>              | Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia  |
| <b>ITU</b>                 | Infecção do Trato Urinário                                  |
| <b>LAC</b>                 | Laboratório de Análises Clínicas                            |
| <b>MYSTIC</b>              | Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection |
| <b>NNIS</b>                | National Nosocomial Infections Surveillance System          |
| <b><i>P.aeruginosa</i></b> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                               |
| <b>SCIH</b>                | Serviço de Controle de Infecção Hospitalar                  |
| <b>SENTRY</b>              | SENTRY Antimicrobial Resistance Surveillance Program        |
| <b>SIDA</b>                | Síndrome de Imunodeficiência Adquirida                      |
| <b>SUS</b>                 | Sistema Único de Saúde                                      |
| <b>UTI</b>                 | Unidade de Terapia Intensiva                                |

## SUMÁRIO

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                       | <b>11</b> |
| <b>OBJETIVO .....</b>                                         | <b>15</b> |
| <b>MATERIAL E MÉTODO .....</b>                                | <b>16</b> |
| 1. ASPECTOS ÉTICOS .....                                      | 16        |
| 2. LOCAL DO ESTUDO .....                                      | 16        |
| 3. METODOLOGIA E DESENHO DO ESTUDO .....                      | 16        |
| 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                  | 17        |
| <b>RESULTADOS .....</b>                                       | <b>18</b> |
| <b>DISCUSSÃO .....</b>                                        | <b>24</b> |
| <b>CONCLUSÃO .....</b>                                        | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                      | <b>32</b> |
| <b>APÊNDICE A – Ficha de coleta de dados .....</b>            | <b>46</b> |
| <b>ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b> | <b>47</b> |

## INTRODUÇÃO

*Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram negativo aeróbico que não fermenta açúcar e não forma esporos (WASHINGTON JUNIOR, 2006). Possui flagelos polares que lhe conferem motilidade, podendo ser observada como células isoladas, em pares ou em cadeias curtas (DOGGET, 1979); produz pigmentos fluorescentes, a pioverdina e a piocianina, e algumas cepas também podem produzir pigmentos vermelho-escuro ou pretos (piorrubina e a piomelanina) (POLLACK, 2000), ademais, apresentam cheiro característico quando isoladas (WASHINGTON JUNIOR, 2006).

Essa bactéria, de distribuição cosmopolita (KINSKA, 1999) pertencente à microbiota normal da superfície de plantas, animais e pele humana (FUENTEFRÍA *et al.*, 2008), também pode ser encontrada em ambiente hospitalar, como em pias, tubos, equipamentos respiratórios, endoscópios, laringoscópios, colírios, medicamentos, corantes e desinfetantes (FILE *et al.*, 1995; FOWERAKER, 1995; MORTENSEN; FISHER; LI PUMA, 1995). Raramente é causa de infecções em indivíduos saudáveis, pois sua relevância está em seu papel de patógeno oportunista, o que se relaciona com a condição do hospedeiro (POLLACK, 2000). Condição esta abalada, quando normalmente tem-se acesso a sítios corporais estéreis com a quebra de barreira cutânea-mucosa como a presença de cateteres, tubos endotraqueais, queimaduras, feridas ou fatores que reduzem a imunidade do hospedeiro, como neutropenias, drogas imunossupressoras entre outras (LEE *et al.*, 1999; POLLACK, 2000).

A *P.aeruginosa* possui mecanismos naturais e adquiridos de resistência que tornam difícil o manejo clínico do paciente infectado. Isso ocorre graças à sua característica intrínseca de apresentar baixo nível de sensibilidade aos antimicrobianos, devido à baixa permeabilidade de sua membrana, à capacidade de formar biofilme e de carrear plasmídios e genes de resistência. Diversos são os mecanismos de resistência adquirida, como a hiperexpressão de bombas de efluxo, a produção de  $\beta$ -lactamases, a perda ou expressão reduzida de proteínas de membrana externa (MASUDA; OHYA, 1992; LI; BARRE; POOLE, 2000; LIVERMORE, 2002). Por isso, constitui um dos paradigmas da resistência bacteriana, pois é uma bactéria para qual facilmente podem confluir todos os mecanismos de resistência (CRESPO, 2002). A resistência a múltiplas drogas tem sido relatada em vários estudos tornando-se um problema na prática clínica dos hospitais (RICHARD, 1994; CHEN *et al.*, 1995; FLOURNOY *et al.*,

2000; GALES *et al.*, 2001; JONES *et al.*, 2003; DESHPANDE; FRITSCHKE; JONES, 2004; HSU *et al.*, 2005).

É um germe primariamente hospitalar (HARRIS *et al.*, 1999), embora seja responsável também por infecções adquiridas na comunidade. As osteoartrites, endocardites em usuários de drogas ilícitas (LEVINE; CRANE; ZERVOS, 1986), infecções de pele, tecidos moles, ceratites, pneumonias, sobretudo em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, (SIDA) são exemplos de infecções comunitárias (POLLACK, 2000). Em pacientes com fibrose cística, a infecção crônica por *P.aeruginosa* é associada ao aumento da morbidade e mortalidade, mesmo com o uso intensivo de antimicrobianos (JONES *et al.*, 2003; WHO, 2008).

A importância clínica e epidemiológica da *P.aeruginosa* reside principalmente nas infecções relacionadas ao ambiente hospitalar, sendo uma das bactérias mais frequentes nessas infecções (HARRIS *et al.*, 1999) e com capacidade de desenvolver resistência a vários agentes antimicrobianos (GALES; REIS; JONES, 2001). As pneumonias associadas à ventilação mecânica, bacteremias associadas ao uso do cateter vascular, infecção urinárias relacionadas ao uso do cateter vesical, infecção operatória são exemplos de infecções relacionadas à assistência em saúde em ambientes hospitalares (DRISCOLL; BRODY; KOLLEF, 2007).

Conforme trabalhos do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) dos Estados Unidos, utilizando a metodologia do *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS), os dados coletados entre 1986 a 1998 revelaram que *P. aeruginosa* é o segundo agente mais frequente em pneumonia associada à ventilação mecânica (NNIS, 1998), dados estes que se repetem com estudos de Gales, Sader e Jones (2002), Gaynes e Edwards (2005) e Kollef e colaboradores (2005), os quais também citam a bactéria como o principal microrganismo causador de pneumonia em pacientes hospitalizados na América Latina, sendo que maioria das cepas isoladas nesse trabalho possuía resistência à grande parte dos antimicrobianos testados. No Brasil, dados do *SENTRY Antimicrobial Resistance Surveillance Program* (SENTRY) de 2008 a 2010, mostraram que a *P.aeruginosa* foi o patógeno mais frequentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, segunda causa de infecção de ferida e o terceiro patógeno mais comum em infecções da corrente sanguínea (GALES *et al.*, 2012). Particularmente no Brasil, um número significativo de cepas de *P. aeruginosa*

isoladas de pacientes com infecções hospitalares não é sensível a carbapenêmicos (GALES; SADER; JONES, 2002).

Dados do SENTRY provenientes de 70.067 amostras obtidas de 5 diferentes regiões geográficas, mostraram que a prevalência de infecções por *P. aeruginosa* era mais alta na América Latina e Ásia (11,4% do total dos isolados), seguido da Europa (9,3%), Estados Unidos (8,7%) e Canadá (8,6%) (GALES *et al.*, 2001). Razões para essa diferença talvez seja a ausência de práticas padronizadas para o controle dessas infecções e antibióticos com atividade limitada frente esta bactéria (HARRIS *et al.*, 1999). A redução de infecções severas em pacientes com *P.aeruginosa* depende do início rápido da terapia antimicrobiana adequada, para isso, requer atividade de vigilância da resistência antimicrobiana em cada instituição (JUNG *et al.*, 2004).

O programa *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection* (MYSTIC), avaliando 20 hospitais brasileiros, encontrou que a *P. aeruginosa* era o gram negativo mais frequentemente isolado em hospitais, com resistência em 64% para o meropenem, 63,8% para piperacilina/tazobactam e 63,4% para amicacina (KIFFER; HSIUNG; OPLUSTIL, 2005).

É consenso que a resistência bacteriana tem sido um importante fator no aumento dos índices de mortalidade nos pacientes criticamente doentes (AZEVEDO, 2005) e que as infecções por germes resistentes em hospitais vêm aumentado de forma expressiva (ANVISA, 2007), tornando-se um problema de saúde pública e atraindo a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Organização Mundial de Saúde, o CDC, as associações de controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, além da indústria farmacêutica internacional (HAMBRAEUS, 2006).

O conhecimento da epidemiologia de bactérias isoladas nos ambientes hospitalares é importante tanto do ponto de vista terapêutico como preventivo, especialmente porque os patógenos podem variar entre hospitais e entre locais diferentes em um mesmo hospital (GALES *et al.*, 2001).

Sendo a *P. aeruginosa* uma das principais causas de infecções relacionadas à assistência a saúde, sendo estas representativas de risco à vida e de tratamento difícil (QUINN, 1998) e considerando os seus níveis crescentes de resistência aos antimicrobianos, o estudo de sua epidemiologia se mostra de suma importância para que se desenvolvam

medidas que previnam a disseminação desta cepa nos hospitais brasileiros e incentive abordagem segura das infecções causadas por esta bactéria.



## **OBJETIVO**

Conhecer a epidemiologia da ocorrência e a resistência de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos em um hospital de ensino do interior do Brasil.

## MATERIAL E MÉTODO

### 1. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto para o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o número de protocolo 275/2010 (ANEXO A). Nenhuma intervenção foi realizada nos pacientes.

### 2. LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), que é um complexo hospitalar público universitário, de alta complexidade, com mais de 500 leitos, com atendimento apenas através do Sistema Único de Saúde (SUS). Possui 30 leitos de terapia intensiva para adultos, 8 para clientes pediátricos e 10 para neonatais. É referência para uma população estimada em mais de 2 milhões de habitantes (RIBEIRO; SIGNORELLI; LOPES, 2006). Possui um pronto socorro e unidades de internações, inclusive de tratamento intensivo.

### 3. METODOLOGIA E DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo retrospectivo, observacional analítico do tipo série de casos, no qual foram avaliadas *P. aeruginosa* de diversos sítios de pacientes internado no HC-UFU. Os pacientes incluídos no presente estudo foram aqueles internados no HC-UFU de abril de 2010 a março de 2011, dos quais foram isoladas amostras de *P. aeruginosa*. As culturas positivas para *P. aeruginosa* obtidas por solicitação clínica (diagnóstico) foram identificadas por busca nos registros do Laboratório de Análise Clínicas (LAC) do HC-UFU. Os dados dos pacientes foram obtidos dos prontuários e do Serviço de Informação Hospitalar do HC-UFU, anotados em ficha específica (APÊNDICE A). Foram excluídas culturas de 29 pacientes das

quais na realidade não isolaram *P. aeruginosa* ou que não se pôde confirmar a relação desta bactéria com referido paciente.

A identificação das bactérias foi realizada no LAC por dois sistemas: BacT/ALERT® 3D, sistema de detecção microbiológica, e VITEK 2 (BioMerieux, Durham, North Carolina, USA), em que a susceptibilidade foi analisada com base no *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2005). Inicialmente foi considerada apenas a primeira amostra de cada paciente e em situações em que mais de uma cultura inicial foram obtidas de sítios diferentes foi utilizada aquela do sítio mais estéril ou a cultura cuja técnica de coleta tenha tido menor risco de contaminação. Assim, daqueles pacientes dos quais foram isoladas mais de uma amostra, a última foi utilizada para se avaliar o desenvolvimento de resistência, mesmo que tenha sido proveniente de sítios diferente da primeira.

Considerou-se: internação prévia recente – permanência em hospital por 72 horas ou mais nos últimos 6 meses; uso prévio de antimicrobiano – somente quando o uso ocorreu durante a internação avaliada no presente estudo e antes da coleta do material para a cultura na qual se isolou *P. aeruginosa*; *P. aeruginosa* multiresistente – “quando a bactéria apresenta resistência a pelo menos três dos agentes antimicrobianos normalmente utilizados” (PATERSON, 2006; FIGUEIREDO *et al.*, 2007; SUAREZ *et al.*, 2011), mas ajustando-se para os antimicrobianos testados no presente estudo, ou seja, amicacina, gentamicina, cefepime, ciprofloxacino, colistina, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam.

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o teste do Chi-quadrado, cálculos realizados com o Epi Info, *software* do CDC, versão 3.5.2 de 2010. Considerou-se o valor de  $p < 0,05$  como indicação de significância estatística.

## RESULTADOS

Foram avaliados 251 pacientes, 170 (67,7%) do sexo masculino e 81 (32,3%) do feminino. A idade variou de 2 meses a 86 anos (média de 40 anos e mediana de 44 anos); 79 (31,5%) estavam hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) e 172 (68,5%) em outras unidades de internação (TABELA 1).

TABELA 1. Pacientes dos quais se isolou *P. aeruginosa*, segundo área do HC-UFG em que estavam internados no momento da coleta, realizada de abril de 2010 a março de 2011

| Área hospitalar                                                                       | N   | %    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Enfermarias Cirúrgicas                                                                | 75  | 29,9 |
| UTI Adulto                                                                            | 70  | 27,9 |
| UTI Pediátrica                                                                        | 8   | 3,2  |
| UTI Neonatal                                                                          | 1   | 0,4  |
| Enfermarias Clínicas                                                                  | 24  | 9,6  |
| Enfermarias de atendimento de curta duração (clínicas e cirúrgicas) do Pronto Socorro | 21  | 8,3  |
| Sala de Emergência e Unidade de Dor Torácica do Pronto Socorro                        | 11  | 4,4  |
| Pronto Socorro de Pediatria                                                           | 5   | 2,0  |
| Pronto Socorro de Ginecologia e Obstetrícia                                           | 2   | 0,8  |
| Enfermarias de atendimento misto (1)                                                  | 34  | 13,5 |
| Total                                                                                 | 251 | 100  |

(1) Oncologia, Setor de Transplante Renal, Pediatria e Ginecologia/Obstetrícia

O tempo da internação, até o momento da coleta de material para a primeira cultura da qual se obteve a *P. aeruginosa*, variou de menos de 24 horas a 300 dias (média de 23,3 dias e mediana de 20 dias).

Prontuários de 205 pacientes (81,7%) continham registro de uso prévio de antimicrobiano, com 12 a 32 dias de uso (média de 10 dias e mediana de 18,3 dias). Em 74

destes (36,1%), o antibiograma mostrou resistência da *P. aeruginosa* a três ou mais antibióticos utilizados previamente. Sessenta e seis (26,3%) pacientes haviam sido submetidos à internação prévia, por 2 a 146 dias (média de 24 dias e mediana de 10,5 dias).

Vinte e seis pacientes (10,3%) haviam feito uso de quimioterapia (11; 42,3%), radioterapia (8; 30,8%) ou imunossupressão para transplante de rim (7; 26,9%). No momento da primeira coleta positiva para *P. aeruginosa* 126 (50,2%), pacientes estavam com 1 a 7 dispositivos invasivos (média de 2,8 dispositivos por paciente em uso de dispositivo) (TAB. 2).

TABELA 2. Uso de dispositivos invasivos segundo relatos em prontuários de pacientes do HC-UFU, dos quais se isolaram *P. aeruginosa* de abril de 2010 a março de 2011

| Dispositivo Invasivo        | Número de pacientes | % (2) | Média (dias) (4) | Duração (dias) (4) |
|-----------------------------|---------------------|-------|------------------|--------------------|
| Cateter venoso profundo (1) | 120                 | 47,8  | 20               | 1 – 150            |
| Cateter vesical de demora   | 89                  | 35,4  | 19               | 1 – 100            |
| Tubo endotraqueal           | 73                  | 29,0  | 12               | 1 – 47             |
| Cânula de traqueostomia     | 55                  | 21,9  | 24               | 1 – 129            |
| Dreno de tórax              | 9                   | 3,6   | 8                | 1 – 34             |
| Cateter arterial            | 6                   | 2,4   | 5,1              | 1 – 9              |
| Dreno de mediastino         | 6                   | 2,4   | 11,5             | 4 – 30             |
| Outros (3)                  | 7                   | 2,8   | -                | -                  |
| Nenhum dispositivo          | 125                 | 49,8  | -                | -                  |

(1) Foram considerados a presença de apenas um dos seguintes dispositivos: cateter venoso central, cateter de dissecação de veia, cateter central de inserção periférica, cateter tipo “Swan Ganz” e cateter para hemodiálise duplo lúmen.

(2) Percentagem baseada ao número total de pacientes internados: 251.

(3) Incluem o fixador ósseo externo (2; 0,8%), sonda de gastrostomia (2; 0,8%), sonda de cistostomia (1; 0,4%), bolsa de colostomia (1; 0,4%) e derivação ventricular externa (1; 0,4%).

(4) Refere-se aos dias de uso até a data da coleta do material.

Cem (39,8%) pacientes estavam em ventilação mecânica (média de 19 dias de ventilação), 73 (73,0%) por tubo orotraqueal e 27 (27,0%) por traqueostomia.

Antes da coleta do material para cultura, 99 (39,4%) pacientes haviam sido submetidos a um ou mais procedimentos, como: cirurgias (95; 95,9%), hemodiálise (28; 28,3%), endoscopia (11; 11,0%) e procedimentos hemodinâmicos (8; 8,0%). Dentre as cirurgias, a

drenagem de hematoma (9,5%), a cirurgia cardíaca (5,2%), a colecistectomia (4,2%), a apendicectomia (3,1%) e a amputação (2,0%) foram as mais comuns. Os procedimentos endoscópicos foram a fibroscopia pulmonar (63,6%) e a gastrostomia (36,4%). Os procedimentos hemodinâmicos foram o cateterismo cardíaco (62,5%), a angioplastia (25,0%) e a arteriografia (12,5%).

As principais causas referidas para a internação foram: trauma (36,3%); sepse (19,3); pneumonia (10,4%); eventos cardiovasculares (8,4%); queimaduras extensas (7,2%) e infecção do trato urinário (ITU) (7,2%).

No momento da coleta da amostra obtida para primeira cultura da qual se isolou *P. aeruginosa*, 79 (31,5%) pacientes estavam na UTI de 1 a 68 dias (média de 16,1 dias). Dos outros 172 (68,5%), 32 (18,6%) estiveram internados na UTI de 1 a 60 dias (média de 16,2 dias).

Em avaliação dos prontuários, observou-se que 150 (59,8%) pacientes internados apresentavam, além da causa de internação, pelo menos outra comorbidade que eventualmente poderia ser fator de risco para aquisição da bactéria: diabetes melito (41; 16,3%); câncer (35; 14,0%); cardiopatia (29; 11,5%); doença neurológica (27; 10,7%); doença gastrointestinal (9; 3,6%); pneumopatia (9; 3,6%); transplante de órgão (7; 2,8%); SIDA (6; 2,4%) e insuficiência renal crônica (3; 1,2%).

Os pacientes ficaram internados de 1 a 448 dias (média de 48,5 dias e mediana de 49 dias), sendo que 120 (47,8%) faleceram, 128 (51,0%) receberam alta, dois (0,8%) foram transferidos do HC-UFU e 1 (0,4%) paciente, que já estava hospitalizado há anos, continuou internado quando terminou a coleta de dados.

Oitenta e um (32,2%) pacientes tiveram mais de uma cultura positiva para a bactéria. O tempo transcorrido entre a primeira e a última amostra variou de 1 a 210 dias (média de 19,3 dias). Houve aumento da porcentagem de bactérias resistentes nas amostras do segundo período, o que foi estatisticamente significativo para três antimicrobianos (meropenem, ciprofloxacino e gentamicina) (TAB. 3).

TABELA 03. Diferenças da susceptibilidade de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos isolada na 1ª amostra e na última, colhidas no HC-UFU, abril de 2010 a março de 2011

| Antibiótico              | n1(n) | n2 (n) | Sensível   |            | Resistente |           | p    | Intermediário |           |
|--------------------------|-------|--------|------------|------------|------------|-----------|------|---------------|-----------|
|                          |       |        | n1(1) (%)  | n2 (2) (%) | n1 (%)     | n2 (%)    |      | n1 (%)        | n2 (%)    |
| Cefepima                 | 251   | 81     | 173 (69,0) | 44 (54,3)  | 53 (21,1)  | 24 (29,6) | 0,1  | 25 (9,9)      | 13 (16,1) |
| Piperacilina /Tazobactam | 249   | 81     | 194 (68,0) | 41 (50,6)  | 91 (32,0)  | 40 (49,4) | 0,05 | 0 (-)         | 0 (-)     |
| Meropenem                | 251   | 81     | 171 (68,1) | 43 (53,1)  | 70 (28,0)  | 36 (44,4) | 0,01 | 10 (3,9)      | 2 (2,5)   |
| Imipenem                 | 251   | 81     | 152 (60,5) | 34 (42,0)  | 68 (27,1)  | 28 (34,5) | 0,2  | 31 (12,4)     | 19 (23,5) |
| Ciprofloxacino           | 251   | 81     | 160 (63,7) | 37 (45,7)  | 89 (35,5)  | 41 (50,6) | 0,02 | 2 (0,8)       | 3 (3,7)   |
| Amicacina                | 251   | 81     | 216 (86,1) | 65 (80,2)  | 33 (13,1)  | 11 (13,6) | 0,9  | 2 (0,8)       | 5 (6,2)   |
| Gentamicina              | 251   | 81     | 158 (63,0) | 35 (43,2)  | 86 (34,2)  | 40 (49,4) | 0,02 | 7 (2,8)       | 6 (7,4)   |

(1) n1: número na primeira amostra  
(2) n2: número na última amostra

Considerando as 251 *P. aeruginosas* do primeiro isolamento, os principais sítios de cultura fora o respiratório, incluindo aqui o “swab” de orofaringe e de nasofaringe, o sangue e/ou o cateter vascular e a urina (TAB. 4).

TABELA 4. Sítio de origem das amostras de *P. aeruginosa* obtidas de abril de 2010 a março de 2011 de pacientes internados no HC-UFU

| Sítio                                    | Número (%)       |
|------------------------------------------|------------------|
| <b>Vias aéreas</b>                       | <b>70 (27,7)</b> |
| Secreção traqueal                        | 63 (25,0)        |
| Escarro e Swab de vias aéreas superiores | 5 (2,0)          |
| Aspirado brônquico ou biópsia de pulmão  | 2 (0,7)          |
| <b>Sangue e cateter vascular</b>         | <b>55 (22,0)</b> |
| Sangue                                   | 34 (13,5)        |
| Ponta cateter                            | 21 (8,3)         |
| <b>Urina</b>                             | <b>54 (21,5)</b> |
| <b>Lesões de pele não cirúrgica</b>      | <b>35 (13,9)</b> |
| <b>Ferida operatória</b>                 | <b>10 (4,2)</b>  |
| <b>Líquido peritonial</b>                | <b>10 (4,2)</b>  |
| <b>Secreção de ouvido</b>                | <b>9 (3,5)</b>   |
| <b>Outros</b>                            | <b>8 (3,0)</b>   |
| Total                                    | 251 (100)        |

Todas as amostras foram sensíveis à colistina. Excetuando-se a amicacina, para a qual houve um melhor perfil de sensibilidade ( $p < 0,001$ ), os demais antimicrobianos mostraram percentual de resistência semelhante (TAB.3).

Todas as amostras resistentes à amicacina eram também resistentes à gentamicina e as resistentes a meropenem eram também a imipenem. Embora 120 (47,8%) isolados fossem sensíveis a todos os antimicrobianos testados, 87 (34,6%) eram resistentes a três ou mais deles e 16 (6,4%) foram resistentes a todos os antimicrobianos testados, exceto à colistina. Quinze (6,0 %) eram sensíveis a colistina e apenas a mais um antimicrobiano testado, sendo estes: a amicacina (9; 60,0%); piperacilina/tazobactam (4; 26,7%) e o cefepime (2; 13,3%).

As bactérias provenientes de sangue/cateteres vasculares e do sítio respiratório mostraram-se com maior percentual de resistência e aquelas provenientes de urina com menor percentual (TAB. 5).

TABELA 5. Percentagem de resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* conforme principais sítios de isolamento no HC-UFU, realizado de abril de 2010 a março de 2011

| Sítio        | Antibiótico |             |          |                |          |           |                             |
|--------------|-------------|-------------|----------|----------------|----------|-----------|-----------------------------|
|              | Amicacina   | Gentamicina | Cefepima | Ciprofloxacino | Imipenem | Meropenem | Piperacilina/<br>Tazobactam |
|              | %           | %           | %        | %              | %        | %         | %                           |
| Respiratório | 12,8        | 44,3        | 18,6     | 42,8           | 38,6     | 40,0      | 47,1                        |
| Sangue (1)   | 20,0        | 43,6        | 40,0     | 43,6           | 41,8     | 36,3      | 41,8                        |
| Urina        | 11,1        | 25,9        | 7,4      | 25,9           | 14,8     | 16,6      | 20,7                        |
| Feridas      | 13,3        | 26,6        | 20,0     | 31,1           | 17,7     | 24,2      | 31,1                        |

(1) Incluindo cateter vascular.

Os 70 pacientes dos quais se isolaram com a bactéria do sítio respiratório eram, principalmente, aqueles de UTI (38; 54,3%) ou em uso de ventilação mecânica (35; 50,0%). Esses últimos estavam em ventilação há 22,3 dias, em média (1 a 129 dias), no momento da coleta.



Os 54 pacientes dos quais se isolaram com a bactéria da urina eram, principalmente, aqueles de unidades de internação (39; 72,2%) ou em uso de cateter vesical de demora (23; 37,0%). Esses últimos estavam em uso de cateter vesical de demora há 23,7 dias, em média (2 a mais de 100 dias), no momento da coleta.

Os 55 pacientes dos quais se isolaram com a bactéria do sangue/ponta de cateter eram, principalmente, aqueles de unidades de internação (37; 67,3%) ou em uso de cateter vascular (33; 60%). Esses últimos estavam em uso de cateter vascular há 18,5 dias, em média (1 a 76 dias), no momento da coleta.

As amostras sensíveis a todos os antibióticos testados foram predominantemente das unidades de internação (78,4%). As *P. aeruginosas* resistentes a três antibióticos ou mais, diferentemente, foram predominantes da UTI (51,7%) (TAB.6).

TABELA 6. Perfil de resistência das *P. aeruginosa*

| Antibiogramas                                                 | N   | UTI |      | Internação |      |
|---------------------------------------------------------------|-----|-----|------|------------|------|
|                                                               |     | n   | %    | n          | %    |
| Sensíveis a todos antibióticos testados                       | 120 | 26  | 21,6 | 94         | 78,4 |
| Resistência a três ou mais antibióticos                       | 87  | 45  | 51,7 | 42         | 48,3 |
| Resistência a todos antibióticos testados, exceto à colistina | 16  | 5   | 31,2 | 11*        | 68,8 |

\* nenhum havia se internado previamente em UTI.

O tempo médio de internação dos pacientes até a data da coleta do exame para a cultura, que levou ao isolamento da primeira cepa, foi grande tanto entre os pacientes internados na UTI (média de 24,7 dias e mediana de 20 dias, de menos de 24 horas a 105 dias) como entre os internados em outras unidades (média de 20,3 dias e mediana de 20 dias, de menos de 24 horas até 162 dias).

## DISCUSSÃO

A grande percentagem de isolamento de *P. aeruginosa* em pacientes internados em UTI, conforme dados do presente estudo, era esperada (FRIDKIN; GAYNES, 1999; THUONG *et al.*, 2003). Apesar de sua distribuição ubíqua no ambiente, trata-se de patógeno, essencialmente oportunista, que costuma causar infecções relacionadas à assistência à saúde, sobretudo em áreas hospitalares de atenção a pacientes críticos (BOUZA *et al.*, 2003; NOUÉR, 2005; SADER *et al.*, 1993; FALAGAS; KOPTERIDES, 2006). Também é conhecido o frequente isolamento de *P. aeruginosa* em pacientes nos extremos de idade (ARNONI; BEREZIN; MARTINO, 2007; BOAS; RUIZ, 2004).

O longo período de internação até o momento da coleta de material para a primeira cultura e o tempo total de internação dos pacientes, maiores do que o encontrado em outros estudos, também realizados em outros hospitais terciários, (ORTEGA; GROENEVELD, SCHULTSZ, 2004; PARAMYTHIOTOU *et al.*, 2004; THUONG, *et al.*, 2003), talvez se deva a que o tempo de internação de pacientes em geral no HC-UFU seja excessivo e, como consequência, também daqueles que são infectados/colonizados pela *P. aeruginosa*.

A relação entre resistência das *P. aeruginosas* e o uso prévio de antibiótico já são conhecidos (MONTECALVO *et al.*, 1996; MORRIS *et al.*, 1995). Falagas e Kopterides (2006), em revisão de 20 anos no banco de dados Pubmed, encontrou que o uso prévio de antibiótico é o fator de risco mais importante para aquisição de *P. aeruginosa* com maior resistência. Também Mc Gowan (1983), em avaliação de 22 estudos, encontrou associação consistente do uso de antibióticos com o desenvolvimento de resistência. Trata-se de uma bactéria naturalmente resistente a muitos antimicrobianos e que costumeiramente é causa de infecção em pacientes que recebem antimicrobianos que destroem outros microorganismos (THUONG *et al.*, 2003; ZAVASCKI; CRUZ; GOLDANI, 2005).

Já se conhece a relação de infecções por *P. aeruginosa* em pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia e imunossupressão para transplante renal e se justifica pelo dano imunitário (GUIMARÃES; ROCCO, 2006; DAVID, 1998; MOOLENAAR, 2000; TSAKRIS *et al.*, 2000). Em pacientes com câncer em quimioterapia, a colonização do trato gastrointestinal por *P. aeruginosa* pode exceder 50% e a bacteremia é uma complicação comum (POLLACK, 2000; KRCMERY *et al.*, 2006).

A grande frequência de uso de dispositivos invasivos observada no presente estudo está em acordo com a ocorrência de infecções, assim como infecções por *P. aeruginosa* (QUINN, 1998; SPACH; SILVERSTEIN; STAMM, 1993). Em um estudo tipo caso-controle prospectivo realizado em um hospital universitário de 1200 leitos, em Israel, em análise univariada, o uso de dispositivos invasivos principalmente cateter vesical (RR= 6,5;  $p<0,001$ ; IC=2,2 – 18,6), ventilação mecânica (RR= 27;  $p= 0,001$ ; IC=3,6 – 198,6), cateter venoso central (RR= 3,8;  $p<0,008$ ; IC=1,4 – 10,1) foram significantes para aquisição de *P. aeruginosa* resistente. À análise multivariada, a associação mostrou-se independente (RR=13,9;  $p=0,02$ ) (ALLOUSH, 2006). Em outro estudo caso-controle, também realizado em hospital universitário (Del Mar) de Barcelona com 450 leitos, a ventilação mecânica foi mais frequente nos isolados de *P.aeruginosa* resistente ( $p<0,001$ ), comparado aos pacientes com isolamento de *P.aeruginosa* susceptível ou comparado aos pacientes com isolamento de outros germes (MONTERO *et al.*, 2010).

*P.aeruginosa* é também capaz de formar biofilmes (YAN *et al.*, 2001). Na França, em 2005, foi descrito por Corne e colaboradores um surto de *P. aeruginosa* em sítio respiratório devido ao uso de broncoscópio danificado em pacientes internados em UTI. O aparelho não permitia limpeza e desinfecção adequadas.

Os dispositivos mais utilizados no HC-UFU (cateter venoso profundo e cateter vesical de demora) são os mesmos encontrados por Yetkin e colaboradores (2006), em levantamento prospectivo de *P. aeruginosa* em pacientes internados em um hospital universitário da Turquia. A bactéria foi principalmente encontrada nos pacientes cateterizados, principalmente os com infecções urinárias.

A *P. aeruginosa* responsável pela colonização e infecção pode ser de origem endógena ou exógena (BONTEN *et al.*, 1999; CORNE *et al.*, 2005; FALAGAS; KOPTERIDES, 2006), porém a via exata, pode não ser bem estabelecida. Os mecanismos são variáveis, o paciente pode já estar colonizado à admissão e adquirir uma nova cepa durante a internação ou mesmo estar colonizado por cepas diferentes simultaneamente. A transmissão cruzada tem papel fundamental na disseminação dessas cepas (MAKI, 1978; NOUÉR, 2005).

A grande frequência de pacientes em ventilação mecânica corrobora estudos anteriores (GALES; SADER; JONES, 2002; GUIMARÃES; ROCCO, 2006). O tempo de exposição de sete dias a partir do qual a ventilação torna-se fator de risco detectável para colonização pela bactéria (RELLO *et al.*, 2006; ZAVASCKI *et al.*, 2006; NOUÉR *et al.*, 2006; CIPRIANO

SOUZA *et al.*, 2008; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2005) excedeu-se na maioria dos casos, mostrando ser esperado que pacientes como os do presente estudo fossem facilmente colonizados. Da mesma forma, a grande frequência de pacientes que haviam sido submetidos a cirurgias explica-se por estes procedimentos serem fatores de risco para infecção por *P. aeruginosa* (MAVROS *et al.*, 2011).

O trauma como a maior causa de internação hospitalar, por sua vez, deve refletir, em parte, as características dos pacientes atendimentos do HC-UFU, o qual oferece atendimento de alta complexidade, sendo o único hospital público da região com porta aberta em 24 horas para situações de emergências (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, 2012). Além disso, as causas externas são consideradas uma grande epidemia, com alto impacto no adoecimento e morte da população, especialmente na mortalidade precoce, na diminuição da qualidade de vida e o SUS é a principal porta de entrada de atendimento (BRASIL, 2008).

O encontro frequente de comorbidades, principalmente a diabetes mellitus e o câncer, pode dever-se a comorbidades que são fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde e *P. aeruginosa* é causadora de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos, principalmente em pacientes diabéticos (HARRIS *et al.*, 2002; BOAS; RUIZ, 2004), com insuficiência renal ou com doenças pulmonares crônicas (MONTERO *et al.*, 2010).

Histórias de internações em UTI provavelmente foram frequentes porque *P. aeruginosa* pode ter sido adquirida nas internações anteriores e é uma bactéria responsável por infecções associadas à ventilação, sítio cirúrgico, trato urinário e sepse em pacientes internados em UTI (CORONA NAKAMURA *et al.*, 2001).

A grande letalidade entre os pacientes do presente estudo pode ser explicada, pela resistência de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos, que causa dificuldade no tratamento (KIFFER; HSIUNG; OPLUSTIL, 2005), mas também porque *P. aeruginosa* causa infecção, sobretudo, em pacientes já gravemente enfermos (ALLOUSH, 2006; CARMELI *et al.*, 1999; MARTINS, 2002).

O aumento percentual de resistência encontrada entre a primeira e a última *P. aeruginosa* isolada de cada paciente mostra a rapidez com que esta bactéria desenvolve resistência aos antimicrobianos ou com que pacientes que permanecem mais hospitalizados

tendem a adquirir *P. aeruginosa* mais resistentes (GIAMARELLOU, 2002; ZAVASCKI, 2003).

A maior percentagem de *P. aeruginosa* em sítio respiratório reforça estudos internacionais (NNIS, 2004; BOUZA *et al.*, 2003) e nacionais (PIRES *et al.*, 2009; PAVIANI; STADNIK; HEINEK, 2003; TORRES *et al.*, 2006). Dados do SENTRY, de 1997 a 2001, referentes a doze hospitais brasileiros mostram que *P. aeruginosa* é o germe mais frequentemente isolado em trato respiratório (29,4%) (SADER *et al.*, 1999; SADER *et al.*, 2001).

Dependendo da região geográfica (KUNIN, 1993) e do tipo de metodologia de estudo, os resultados tendem a ser diferentes (FALAGAS; KOPTERIDES, 2006). Em Campinas, entre 1987 e 1994, Tresoldi e colaboradores (1997) registraram no Hospital das Clínicas que 56,4% das infecções eram causadas por bactérias Gram-negativas, sendo *P. aeruginosa* o mais frequente (12,9%), principalmente nas infecções urinárias e cirúrgicas. De Moraes e colaboradores (2000) notaram que *P. aeruginosa* era o segundo mais frequente agente das infecções de ferida operatória e respiratória em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro entre 1995 e 1997.

A colistina, seguida pela amicacina, como os antimicrobianos para os quais a bactéria mostrou-se mais frequentemente sensível, reforça dados do Rio de Janeiro (PELLEGRINO *et al.*, 2002), da Argentina (CASELLAS *et al.*, 2003; NICOLETTI *et al.*, 2006) e da Turquia (MONTERO *et al.*, 2010). Isto talvez se deva a que são antimicrobianos de uso a longa data, mas que, devido à toxicidade e até à baixa eficácia clínica, não são muitos utilizados (GIAMARELLOU, 2002). A colistina, inclusive, é um polipeptídeo que ficou praticamente esquecido por muitos anos e foi reintroduzido nos hospitais devido às infecções por gram negativos resistentes aos demais antimicrobianos (SALLES; SALLES, 2000; SUAREZ *et al.*, 2011).

Carbapenêmicos são opções tradicionais no tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* pela elevada potência contra esta bactéria e a estabilidade à hidrólise pela maioria das  $\beta$ -lactamases, incluindo as  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado (FIGUEIREDO *et al.*, 2007). Porém tem sido relatada a redução significativa da ação destes antimicrobianos contra a *P. aeruginosa* em decorrência da perda da porina da membrana externa denominada OprD, no caso do imipenem, combinado com hiperexpressão do sistema de efluxo MexAB-OprM no caso do meropenem (LIVERMORE, 2001). Há também descrições tanto no Brasil (GALES *et*

*al.*, 2003) como em outros países como Japão (CARDOSO *et al.*, 1999), Itália (CORNAGLIA *et al.*, 1999), Cingapura (KOH *et al.*, 1999) e Inglaterra (YIU-WAI *et al.*, 2001) de expressão de metalobeta-lactamases, como novo mecanismo de resistência aos carbapenêmicos (RASMUSSEN; BUSH, 1997; LIVERMORE, 2002; GALES *et al.*, 2001; ARAKAWA *et al.*, 2000; BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995; BUSH, 1998). No HC-UFU, a sensibilidade dos isolados de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos foi semelhante às encontradas em outros estudos latino-americanos (SORAYA *et al.*, 2003; KIFFER; HSIUNG; OPLUSTIL, 2005; SADER *et al.*, 2005) e bastante diferente de dados obtidos na Índia (SHENOY *et al.*, 2002) que mostram sensibilidade de 100% em dados obtidos no ano de 2000.

A sensibilidade das bactérias ao cefepima faz desta uma opção terapêutica nesta instituição, porém não é considerada droga de primeira escolha, pois é recomendada a restrição no uso de cefalosporinas e de carbapenêmicos como medida de prevenção da disseminação de *P. aeruginosas* produtoras de metalo-betalactamases (HSU *et al.*, 2005; FIGUEIREDO *et al.*, 2007).

As quinolonas, sobretudo a ciprofloxacina, são consideradas opções terapêuticas (PHELPS, 1989). Entretanto, a grande frequência de resistência encontrada já coloca este antimicrobiano como opção de escolha inicial apenas quando o resultado do antibiograma mostra sensibilidade da *P. aeruginosas*.

Entre os aminoglicosídeos, a amicacina é mais utilizada para infecções causadas por essa bactéria, porque, como foi observado no presente estudo, os isolados de *P. aeruginosa* que apresentam resistência à amicacina exibem altos índices de resistências aos outros aminoglicosídeos como a gentamicina (TORRES *et al.*, 2000). Dubois e colaboradores (2008), através de análise molecular de isolados de *P. aeruginosas* provenientes de pacientes internados em centros privados e de “home cares”, na França, encontraram um único gene que expressava resistência à gentamicina, porém não à amicacina.

A resistência ao meropenem concomitante ao imipenem, conforme o descrito por Tsakris e colaboradores (2000) na Grécia, pode ser explicado por produção de genes metalobetalactamases, os quais foram responsáveis por 81,2% de resistência concomitante aos dois carbapenêmicos nas amostras estudadas. Na UTI do próprio hospital avaliado no presente estudo, em 2009 foi descrito por Cezário e colaboradores um surto de *P. aeruginosa* produtora de metalobetalactamases, conferindo um perfil de resistência ao imipenem com

índices comparativamente maiores que de outros estudos realizados no Brasil (GALES *et al.*, 2003; WASH *et al.*, 2005; MENDES, *et al.*, 2006).

O achado de mais de 30% das *P. aeruginosa* multiresistentes e, sobretudo, de mais de 6,0% das amostras sensíveis somente à colistina, é preocupante, mas não difere muito de outros estudos (GALES *et al.*, 2001; TASSIOS *et al.*, 1998). Como esperado, a resistência aos antimicrobianos está aumentando no HC-UFU, pois dados de 2004 a 2006 (dados não publicados) mostram apenas 2,3% (28 cepas) de *P. aeruginosa* sensíveis somente a colistina.

O perfil da susceptibilidade de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos varia segundo a região geográfica, o tipo de hospital, de paciente e mesmo dentro da mesma instituição, unidade de internação ou sítio de isolamento (JONES *et al.*, 2000; GALES *et al.*, 2001).

A maior resistência aos antimicrobianos das amostras de *P. aeruginosa* provenientes de via aérea e sangue/cateteres vasculares talvez se deva aos pacientes com infecção de vias aéreas e sangue que estejam provavelmente mais graves e internados em UTIs ou por mais tempo de que aqueles com infecção urinária ou de ferida. Infecções respiratórias são muito prevalentes em pacientes internados em UTI (NNIS, 2004). O uso de ventilação mecânica é fator de risco para infecção/colonização por *P. aeruginosa* (RICHARDS *et al.*, 1999; TROUILLET *et al.*, 2002). Em um estudo de coorte prospectivo a análise multivariada revelou que a ventilação foi o único fator independente associado ao risco de aquisição de *P. aeruginosa* em UTI (RR= 2,90; P= 0,0001; IC: 1,78 – 4,71) (THUONG *et al.*, 2003).

*P. aeruginosa* é o terceiro patógeno mais comum associado à infecção urinária. Usualmente, esta infecção é secundária a manipulação cirúrgica ou à cateterização do trato urinário, sobretudo, se a utilização do cateter vesical for prolongada (HAMASUNA *et al.*, 2004).

A vigilância epidemiológica das infecções hospitalares no HC-UFU é realizada por meio da busca ativa, com base nos critérios e conceitos do Sistema de Vigilância Epidemiológica do NNIS do CDC e portaria número 2616, do Ministério da Saúde do Brasil, dirigida para o acompanhamento dos pacientes com maior risco de desenvolverem infecção hospitalar, como aqueles internados em unidades críticas, em uso de dispositivos invasivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994). Entretanto, nas unidades de internação sem tratamento intensivo, a indicação, a utilização e a manutenção dos dispositivos invasivos são feitas

exclusivamente pela equipe da unidade, sem a participação do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH).

Portanto, a grande frequência de isolamento de *P. aeruginosa* em urina, de pacientes alocados em unidades de internação, talvez se deva à grande frequência de uso de cateteres nestas unidades. Além disso, no HCU, observou-se que, entre os casos detectados no presente estudo, o tempo médio de utilização dos cateteres urinários foi longo (23 dias em média).

Como no presente estudo, outros autores têm reportado índices especialmente altos de resistência antimicrobiana entre os isolados provenientes de pacientes internados em UTI (PFALLER; JONES; BIEDENBACH, 2001; DIEKEMA *et al.*, 1997; DIEKEMA *et al.*, 2000). Isto se deve à alta complexidade dos pacientes, ao uso frequente de procedimentos invasivos e à maior utilização de antibióticos de amplo espectro (RELLO *et al.*, 1996; BERGMANS *et al.*, 1998; TROUILLET *et al.*, 2002; BONTEN *et al.*, 1999; BERTRAND *et al.*, 2001; KOLLEF; FRASER, 2001). *P. aeruginosa* é um germe comum em pacientes críticos internados em UTI (ARCHIBALD *et al.*, 1997).

A alta percentagem de amostras sensíveis somente à colistina predominantes em pacientes das unidades de internação, sem internação prévia em UTI, provavelmente relaciona-se com um déficit crônico de vagas em UTI do Brasil, com pacientes graves internados nas enfermarias e aos pacientes crônicos que não passaram por UTI e que permanecem por longo tempo nas enfermarias, modificando a microbiota com a possibilidade de persistência e disseminação de bactérias resistentes aos antimicrobianos.

Apesar da falta de um grupo controle, o que limita as conclusões do presente estudo, pode-se conhecer um pouco mais da epidemiologia da ocorrência de resistência das *P. aeruginosas* na região estudada.



## CONCLUSÃO

Os dados apresentados mostraram que *P. aeruginosa* é uma bactéria isolada principalmente das vias aéreas, sobretudo de pacientes hospitalizados por longo tempo e/ou UTI. Os pacientes costumam evoluir para o óbito, embora não necessariamente devido à infecção. No hospital estudado não existe cepa resistente à colistina, mas algumas são sensíveis apenas a este antimicrobiano. Entre os demais, a maior sensibilidade é à amicacina.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Higienização das mãos em serviços de saúde**. Brasília, 2007.

ALOUSH, V. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Bethesda, v. 50, p. 43-48, 2006.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New York, 2005.

ARAKAWA, Y. *et al.* Convenient test for screening metallo- $\beta$ -lactamase: producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 38, p. 40-43, 2000.

ARCHIBALD, L. *et al.* Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 24, p. 211-215, 1997.

ARNONI, M. V.; BEREZIN, E. N., MARTINO, M. D. V. Risk factors for nosocomial bloodstream infection caused by multidrug resistant gram-negative bacilli in pediatrics. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, p. 267-271, 2007.

AZEVEDO, F. M. Microrganismos multirresistentes. In: OLIVEIRA, A.C. **Infecções hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BERGMANS, D. C. *et al.* Cross-colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. **Thorax**, London, v. 53, p. 1053-1058, 1998.

BERTRAND, X. *et al.* Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 27, p. 1263-1268, 2001.

BOAS, P. J. F. V.; RUIZ, T. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, p. 372-378, 2004.

BONTEN, M. J. *et al.* Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units: implications for infection control. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 160, p. 1212-1219, 1999.

BOUZA, E. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: estudio multicêntrico em 136 hospitales españoles. **Revista española de quimioterapia**, Barcelona, v. 16, p. 41-52, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Temático prevenção de violência e cultura de paz: painel de indicadores do SUS**. Brasília: Organização Pan Americana de Saúde, 2008.

BUSH, K. Metallo  $\beta$ lactamases: a class apart. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 27, p. 48-53, 1998.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, v. 39, p. 1211-1233, 1995.

CARDOSO, O. *et al.* Carbapenem-hidrolozing from clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Portugal. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 44, p. 135-138, 1999.

CARMELI, Y. *et al.* Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 159, p. 1127-1132, 1999.

CASELLAS, J. M. *et al.* Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 47, p. 527-537, 2003.

CEZÁRIO, R. C. *et al.* Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo- $\beta$ -lactamases producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in Brazilian teaching hospital. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Barcelona, v. 27, p. 269-279, 2009.

CHEN, H. Y. *et al.* National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 35, n. 4, p. 521-534, 1995.

CIPRIANO SOUZA, R. *et al.* Clindamycin and metronidazole as independent risk factors for nosocomial acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 69, p. 402-403, 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S15. In: WAYNE, P. A. **Clinical Laboratory Standards Institute**, 2005.

CORNAGLIA, G. *et al.* Appearance of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase in Europe. **Lancet**, London, v. 353, p. 899-900, 1999.

CORNE, P. *et al.* Unusual implication of biopsy forceps in outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* infections and pseudo-infections related to bronchoscopy. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 61, p. 20-26, 2005.

CORONA NAKAMURA, A. L. *et al.* Epidemiologic study of *Pseudomonas aeruginosa* in critical patients and reservoirs. **Archives of Medical Research**, Mexico, v. 32, p. 238-242, 2001.

COSGROVE, S. E. *et al.* The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremias on patient outcomes: Mortality, length of stay, and hospital charges. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 26, p. 166-174, 2005.

CRESPO, M. P. La lectura interpretativa del antibiograma: una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina. **Colombia Médica**, Bogotá, v. 3, n. 4, p. 179-193, 2002.

DAVID, C. N. Infecção em UTI. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, p.337-348,1998.

DE MORAES, B. A. *et al.* Epidemiological analysis of bacterial strains involved in hospital infection in a university hospital from Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 42, 201-207, 2000.

DESHPANDE, L. M.; FRITSCH, T. R.; JONES, R. N. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 49, n. 4, p. 231-236, 2004.

DIEKEMA, D. J. *et al.* Survey of bloodstream infection due to Gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 29, p. 595-607, 1997.

\_\_\_\_\_. *et al.* Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection in the USA, Canada and Latin America. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Oxford, v. 13, p. 257-271, 2000.

DOGGET, R. G. *Pseudomonas aeruginosa*: clinical manifestations of infection and current therapy. New York: Academic Press, 1979.

DRISCOLL, J. A.; BRODY, S. L.; KOLLEF, M. H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Drugs**, Auckland, v. 67, n. 3, p. 351-368, 2007.

DUBOIS, V. *et al.* b-Lactam and aminoglycoside resistance rates and mechanisms among *Pseudomonas aeruginosa* in French general practice (community and private healthcare centres). **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 62, p. 316-323, 2008.

FALAGAS, M. E.; KOPTERIDES, P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 64, p. 7-15, 2006.

FIGUEIREDO, E. A. P. *et al.* *Pseudomonas Aeruginosa*: Frequência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 19, p. 421-427, 2007.

FILE, T. M. *et al.* An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventilador-associated respiratory infections due to contaminated food coloring dye, further evidence of significance of gastric colonization preceding nosocomial pneumonia. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v.16, n.7, p. 417-418, 1995.

FLOURNOY, D. J. *et al.* Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. **American Journal of Infection Control**, Saint Louis, v. 28, n. 3, p. 244-250, 2000.

FLOWERAKER, J. E. The laryngoscope as a potential source of cross infection. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 29, n. 4, p. 315-316, 1995.

FRIDKIN, S. K., GAYNES, R. P. Antimicrobial resistance in intensive care units. **Clinics in chest medicine**, Philadelphia, v. 20, p. 303-316, 1999.

FUENTEFRÍA, D. B. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 41, p. 470-473, 2008.

GALES, A. C. *et al.* Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 32, 146-155, 2001.

\_\_\_\_\_. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 52, p. 699-702, 2003.

\_\_\_\_\_. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 73, p. 354-360, 2012.

GALES, A. C.; REIS, A. O.; JONES, R. N. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 39, n. 1, p. 183-190, 2001.

GALES AC, SADER HS, JONES RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 44, p. 301-311, 2002.

GAYNES, R.; EDWARDS, J. R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 41, p. 848-854, 2005.

GIAMARELLOU, H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infectious. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 49, p. 229-233, 2002.

GUIMARÃES, M. M. Q.; ROCCO, J. R. Prevalência e prognóstico dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica em um hospital universitário. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, p. 339-346, 2006.

HAMASUDA, R. *et al.* Bacteria of preoperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. **International Journal of Urology**, Bunkyo-Ku, v. 11, p. 941-947, 2004.

HAMBRAEUS, A. L. Infection control from a global perspective. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 64, n. 3, p. 217-223, 2006.

HARRIS, A. D. *et al.* Epidemiology and clinical outcomes of patients with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 28, p. 1128-1133, 1999.

\_\_\_\_\_. Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.34, p. 340-345, 2002.

HSU, D. I. *et al.* Fluoroquinolone resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors acquisition and impact on outcomes. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 55, n. 4, p. 535-541, 2005.

JONES, A. M. *et al.* Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* at a CF centre during a cross infection outbreak. **Thorax**, London, v. 58, n. 6, p. 525-527, 2003.

JONES, R. N. *et al.* Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). **Diagnostic microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 37, p. 115-125, 2000.

JUNG, R. *et al.* Surveillance of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in na urban tertiary-car teaching hospital. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 57, p. 105 111, 2004.

KIFFER, C.; HSIUNG, A.; OPLUSTIL, C. Antimicrobial susceptibility of gram negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, p. 216-224, 2005.

KINSKA, D. L.; GUILLIGAN, P. H. *Pseudomonas*. In: MURRAY, P. **Manual of clinical microbiology**. 9. ed. Washington: ASM Press, 1999.

KOH, T. H. *et al.* Carbapenem-hydrolysing IMP-1  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Singapore. **Lancet**, London, v. 353, p. 2162-2164, 1999.

KOLLEF, M. H. *et al.* Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. **Chest**, Chicago, v. 128, p. 854-862, 2005.

\_\_\_\_\_.; FRASER, V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 134, p. 298-314, 2001.

KRCMERY, V. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: bacteraemia in câncer patients. **Journal of Infection**, London, v. 52, p. 461-463, 2006.

KUNIN, C. M. Resistance to antimicrobial drugs. A worldwide calamity. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 118, p. 557-561, 1993.

LEE, S. C. *et al.* Nosocomial infections with ceftazidime resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and outcome. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 20, p. 205-207, 1999.

LEVINE, D. P.; CRANE, L. R.; ZERVOS, M. J. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. **Reviews of infectious diseases**, Chicago, v. 8, n. 3, p. 374-396, 1986.

LIVERMORE, D. M. *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, v. 47, p. 247-250, 2001.



\_\_\_\_\_. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. **Current Opinion in Investigational Drugs**, London, v. 3, p. 218-224, 2002.

\_\_\_\_\_. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, p. 634-640, 2002.

LI, X. Z.; BARRE, N.; POOLE, K. Influence of the MexA-MexB-oprM multidrug efflux system on expression of the MexC-MexD-oprJ and MexE-MexF-oprN multidrug efflux systems in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 46, p. 885-893, 2000.

MAKI, D. G. Control of colonization and transmission of pathogenic bacteria in the hospital. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 89, p. 777-780, 1978.

MARTINS, S. T. **Análise de custos de internação de pacientes em unidade de terapia intensiva com infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes**. 2002. 124 p. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal São Paulo, São Paulo, 2002.

MASUDA, N.; OHYA, S. Cross resistance to meropenem, cepheems, and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial and Agents Chemotherapy**, Washington, v. 36, p. 1847-1851, 1992.

MAVROS, M. N. *et al.* Risk factors for mesh-related infections after hernia repair surgery: A meta-analysis of cohort studies. **World Journal of Surgery**, New York, v. 35, p. 2389-2398, 2011.

MCGOWAN, J. E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. **Reviews of infectious diseases**, Chicago, v. 5, p. 1048-1050, 1983.

MENDES, R. E. *et al.* Metallo  $\beta$  lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 103-113, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Vigilância Epidemiológica por Componentes NNIS**. Brasília, 1994.

- MONTERO, M. *et al.* Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case control study. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Wiesbaden, v. 29, p. 335-339, 2010.
- MONTECALVO, M. A. *et al.* Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 156, p.1458-1462, 1996.
- MOOLENAAR, R. L. *et al.* A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 21, p. 80-85, 2000.
- MORRIS, J. G. J. *et al.* Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 123, p. 250-259, 1995.
- MORTENSEN, J. E.; FISHER, M. C.; LI PUMA, J. J. Recovery of *Pseudomonas cepacia* and other *Pseudomonas* species from the environment. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 16, n. 1, p. 30-32, 1995.
- NICOLETTI, G. *et al.* Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. **Journal of Chemotherapy**, Firenze, v. 18, p. 589-602, 2006.
- NNIS. NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. National nosocomial infections surveillance system report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. **American Journal of Infection Control**, Saint Louis, v. 26, p. 522-533, 1998.
- \_\_\_\_\_. Report, data summary from January 1992 through June 2004. **American Journal of Infection Control**, p. 470-485, Saint Louis, outubro. 2004.
- NOUÉR, S. A. **Aspectos clínicos e fatores de risco relacionados com colonização ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente**. 2005. 144p. Tese (Doutorado em Doenças Infeciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.
- NOUÉR, S. A. *et al.* Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM Metallo-beta-lactamase. **Antimicrobial and Agents Chemotherapy**, Washington, v. 36, p. 3663-3667, 2006.

ORTEGRA, B.; GROENEVELD, A. B. J.; SCHULTSZ, C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 25, p. 825-831, 2004.

PARAMYTHIOTOU, E. *et al.* Aquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in Intensive Care Units: Role of antiviotics with antipseudomonal activity. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, p. 670-677, 2004.

PATERSON, D. L. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 43, p. 543-48, 2006.

PAVIANI, E. R.; STADNIK, C. B; HEINEK, I. Estudo da epidemiologia e perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. **Infarma**, Brasília, v. 15, p. 11-12, 2003.

PELLEGRINO, F. L. P. C. *et al.* Occurrence of a multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 40, p. 2420-2424, 2002.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; BIEDENBACH, D. J. MYSTIC Program Study Group (USA). Antimicrobial resistance trends in carbapenem prescribing medical units: report of the 1999 and 2000 results from MYSTIC Program (USA). **Diagnostic microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 41, p. 177-182, 2001.

PHELPS, C. E. Bug/drugs resistance: sometimes less is more. **Medical care**, Philadelphia, v. 27, p. 194-203, 1989.

PIRES, E. J. V. C. *et al.* Análise epidemiológica de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de hospital universitário. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 21, p. 384-390, 2009.

POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: MANDELL, G. L; BERNNETT, J. E; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 5. ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.

QUINN, J. P. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 27, p. 117-124, 1998.

RASMUSSEN, B. A.; BUSH, K. Carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Bethesda, v. 41, p. 223-232, 1997.

RELLO, J. *et al.* Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 23, p. 973-978, 1996.

\_\_\_\_\_. Risk Factors for Ventilator-associated Pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in presence of recent antibiotic exposure. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 105, p. 709-714, 2006.

RIBEIRO, L. A.; SIGNORELLI, A.; LOPES, S. M. **Boletim Informativo Anual do HCU**. 6.ed. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 2006.

RICHARD, P. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 170, n. 2, p. 377-383, 1994.

RICHARDS, M. J. *et al.* Nosocomial Infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 27, p. 458-475, 1999.

SADER, H. S. *et al.* Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 3, n. 3, p. 97-110, 1999.

\_\_\_\_\_. Dissemination and diversity of metallo- $\beta$ -lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Oxford, v. 25, p. 57-61, 2005.

\_\_\_\_\_. Epidemiologic typing of multiply drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from an outbreak in an intensive care unit. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 17, p. 13-18, 1993.

\_\_\_\_\_. Pathogen Frequency and Resistance Patterns in Brazilian Hospitals: Summary of Results from Three Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 5, p. 200-214, 2001.

\_\_\_\_\_. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Three Brazilian Medical Centers. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 3, p. 63-79, 1999.

SALLES, J. M. C; SALLES, M. J. C. **Antimicrobianos: quando indicar, como usar**. Pará: EDUFPA, 2000.

SHENOY, S. *et al.* Antibiotic sensitivity patterns of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens. **Indian Journal of Medical Sciences**, Bombay, v. 56, p. 427-430, 2002.

SORAYA, S. A. *et al.* Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (1997–2001). **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 52, p. 140-141, 2003.

SPACH, D. H., SILVERSTEIN, F. E., STAMM, W. E. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 118, p. 117-128, 1993.

SRINIVASAN, A. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. **The New England Journal of Medicine**, England, v. 348, p. 221-227, 2003.

SUAREZ, C. *et al.* A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition. **BMC Infectious Diseases**, Keystone, v. 11, p. 272-279, 2011.

TASSIOS, P. T. *et al.* Emergence of multidrug resistance in ubiquitous and dominant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 36, p. 897-901, 1998.

THUONG, M. *et al.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 53, p. 274-282, 2003.

TORRES, C. *et al.* High-level amikacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with a 30- hosphotransferase with high affinity for amikacin. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Oxford, v. 15, p. 257-263, 2000.

TORRES, J. C. N. *et al.* Cepas de *Pseudomonas* spp. produtoras de metalobetalactamase isoladas no hospital Geral de Fortaleza Metallo-betalactamase producing *Pseudomonas* spp. strains isolated in the Hospital Geral de Fortaleza. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 313-319, 2006.

TRESOLDI, A. T. *et al.* Relative frequency of nosocomial microorganisms at Unicamp university hospital from 1987 to 1994. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 39, p. 1-5, 1997.

TROUILLET, J. L., *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, p. 1047-1054, 2002.

TSAKRIS, A. *et al.* Outbreak of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Producing VIM-1 carbapenemase in Greece. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 38, p. 1290-1292, 2000.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.** Hospital de Clínicas de Uberlândia. Disponível em: <<http://www.hc.ufu.br/conteudo/apresenta%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 10 dez 2012.

WASH, T. R. *et al.* Metallo  $\beta$ lactamases: the quiet before the storm? **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 18, p.306-325, 2005.

WASHINGTON JUNIOR, C. W. **Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. 6.ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Second meeting of the subcommittee of the expert committee on the selection and use of essential medicines**. Geneva, 2008.

Disponível em:

<[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/ceftazidime.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/ceftazidime.pdf)>.

Acesso em: 10 Set. 2012.

YAN, J. J. *et al.* Metallo-beta-lactamases in clinical *Pseudomonas* isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. **Antimicrobial and Agents Chemotherapy**, Washington, n. 45, p. 2224-228, 2001.

YETKIN, G. M. D. *et al.* Clinical, microbiologic, and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. **American Journal of Infection Control**, Saint Louis, v. 34, p. 188-192, 2006.

YIU-WAI, C. *et al.* IMP-4, a novel metallo- $\beta$ -lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. collected in Hong Kong between 1994 and 1998. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Bethesda, v. 45, p. 710-714, 2001.

ZAVASCKI, A. P. **Fatores de risco para aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem em pacientes hospitalizados**. 2003. 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ZAVASCKI, A. P.; CRUZ, R. P.; GOLDANI, L. Z. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 59, p. 96-101, 2005.

ZAVASCKI, A. P. *et al.* Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- $\beta$ -lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, London, v. 58, p. 882-885, 2006.

### APENDICE A – Ficha de coleta de dados

|                                                                                                                                         |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|------------------------|--|---------------------------|---------------------|-------------------|--|--|
| Estudo: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS<br>EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUDESTE DO BRASIL |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| Iniciais do paciente:                                                                                                                   |  |  |                        |  | PRT:                      |                     |                   |  |  |
| Data da internação: __/__/__                                                                                                            |  |  | Total (dias): ____     |  | Data Alta/Óbito: __/__/__ |                     |                   |  |  |
| Data de nascimento: __/__/__                                                                                                            |  |  | Idade: ____            |  | Sexo: M ou F              |                     |                   |  |  |
| Motivo de internação: _____                                                                                                             |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| Coomorbidades: _____                                                                                                                    |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| Locais de internação: 1) _____ Data ____ a ____ 2) _____ Data ____ a ____                                                               |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| 3) _____ Data ____ a ____ 4) _____ Data ____ a ____ 5) _____ Data ____ a ____                                                           |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| 6) _____ Data ____ a ____ 7) _____ Data ____ a ____ 8) _____ Data ____ a ____                                                           |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| Internação prévia: S ou N                                                                                                               |  |  | Onde: _____            |  | Dias: ____                |                     | Uso de ATB: _____ |  |  |
| <b>Culturas de <i>P. aeruginosa</i> por origem de isolamento</b>                                                                        |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| 1) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 2) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 3) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 4) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 5) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 6) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 7) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 8) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 9) Data: _____                                                                                                                          |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| 10) Data: _____                                                                                                                         |  |  | Material: _____        |  |                           | Antibiograma: _____ |                   |  |  |
| Antibiótico - terapia (sinalizar o que é empírico, o que é previo para cada cultura)                                                    |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |
| 1 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| 2 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| 3 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| 4 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| 5 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| 6 _____                                                                                                                                 |  |  | Períodos de uso: _____ |  |                           |                     |                   |  |  |
| <b>Dispositivos</b>                                                                                                                     |  |  |                        |  | <b>Procedimentos</b>      |                     |                   |  |  |
| cvc:                                                                                                                                    |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| vm:                                                                                                                                     |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| svd:                                                                                                                                    |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| eot:                                                                                                                                    |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| tq:                                                                                                                                     |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| cateter de HD:                                                                                                                          |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| outros:                                                                                                                                 |  |  | T. dias/uso: ____      |  |                           |                     |                   |  |  |
| Anotacoes:                                                                                                                              |  |  |                        |  |                           |                     |                   |  |  |



## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: [cep@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br); [www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.ufu.br)

ANÁLISE FINAL Nº.719/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU 275/10

Projeto Pesquisa: *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiologia e resistência a antimicrobianos em um hospital universitário do sudeste do Brasil.

Pesquisador Responsável: Miguel Tanús Jorge

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

DATA DE ENTREGA DO RELATÓRIO PARCIAL: SETEMBRO DE 2011.  
DATA DE ENTREGA DO RELATÓRIO FINAL: FEVEREIRO DE 2012.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO.

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 01 de Outubro de 2010.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Coordenadora CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto.