



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Curso de Mestrado



**BACTÉRIAS RESISTENTES E MULTIRRESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES INTERNADOS EM UMA UTI DE  
ADULTOS DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao  
Colegiado do Programa de  
Pós-graduação em  
Imunologia e Parasitologia  
Aplicadas como requisito  
parcial à obtenção do título  
de Mestre

Rodolfo Henriques de Carvalho

**Uberlândia - MG  
2007**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Curso de Mestrado



**BACTÉRIAS RESISTENTES E MULTIRRESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES INTERNADOS EM UMA UTI DE  
ADULTOS DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao  
Colegiado do Programa de  
Pós-graduação em  
Imunologia e Parasitologia  
Aplicadas como requisito  
parcial à obtenção do título  
de Mestre

Rodolfo Henriques de Carvalho  
Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho (Orientador)

**Uberlândia - MG**  
**2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

C331b Carvalho, Rodolfo Henriques de, 1984-  
Bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospital universitário brasileiro / Rodolfo Henriques de Carvalho. - 2007.  
50 f. : il.

Orientador: Paulo Pinto Gontijo Filho.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

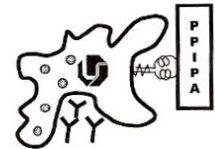
1. Infecção hospitalar - Teses. I. Gontijo Filho, Paulo Pinto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

---

CDU: 616.98:615.478



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Instituto de Ciências Biomédicas  
 Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
 Telefax: (034)3218-2333 E-Mail [coipa@ufu.br](mailto:coipa@ufu.br)  
 Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



**Rodolfo Henriques de Carvalho**

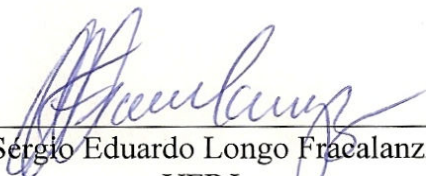
“Bactérias resistentes e multiresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospital universitário brasileiro”


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

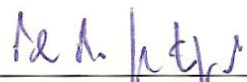
Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 27 de julho de 2007.

  
 Prof. Dr. Sergio Eduardo Longo Fracalanza  
 UFRJ

  
 Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal  
 UNICERP

  
 Prof. Dr. Paulo P Gontijo Filho – ICBIM/UFU  
 orientador

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Jair e Sônia por todo o incentivo que me permitiu em um primeiro momento sonhar, para que posteriormente, pudesse contemplar este momento.

Ao meu irmão Renan, que sempre foi companheiro certo a quem eu podia recorrer nos momentos de dificuldade.

À minha irmã Christine, por toda a compreensão que teve neste momento tão importante.

À Michelle Calixto, pessoa muito especial que esteve comigo dividindo os momentos de alegria e de tristeza.

Ao meu orientador Dr. Paulo Gontijo, que mesmo sem me conhecer previamente, aceitou me orientar sem nenhuma ressalva.

Ao corpo de Enfermagem, Fisioterapia e Clínicos da UTI de adultos do HC-UFU que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos profissionais do laboratório de microbiologia do HC-UFU que me acolheram e permitiram que eu desenvolvesse parte de minha pesquisa.

Aos profissionais do Setor de Nosologia do HC-UFU, por todo o auxílio prestado durante a realização deste trabalho.

Aos profissionais do Setor de Arquivo da UFU, pela cooperação durante a realização deste estudo.

Aos professores Geraldo Melo e Rosineide por toda a ajuda prestada no período.

Aos colegas do laboratório de microbiologia: Lílian, Renata Lima, Renata Cezário, Helisângela, Lizandra, Cristiane, Michel, Gláucio, Denise, Elias, Juliana, Dayane e Karinne, pela amizade e pelos momentos alegres que me proporcionaram.

Aos técnicos Ricardo e Claudete, pela amizade e por todo o apoio prestado.

Aos funcionários João Martins Neto, Lucileide e Jorge por todo o auxílio prestado desde a minha entrada no Programa.

Obrigado a todos, sem vocês essa conquista não seria possível.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ANEXOS .....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xi</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 DESENHO DO ESTUDO .....</b>	<b>9</b>
3.1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES NO ESTUDO.....	9
<b>3.2 TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS .....</b>	<b>10</b>
3.2.1 CULTIVO PRIMÁRIO.....	10
3.2.4 TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS .....	12
<b>3.3 COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>12</b>
<b>3.4 TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>12</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>30</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>36</b>

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUR	Antibiotic Use and Resistance Surveillance System
BAL	Lavado bronco-alveolar
CDC	Center for Prevention and Diseases Control
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CVC	Catéter vascular central
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care
ESBL	$\beta$ -lactamases de amplo espectro
EUA	Estados Unidos da América
HC	Hospital de Clínicas
HELICS	Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
ICARE	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
ICS	Infecção de corrente sanguínea
ITU	Infecção de trato urinário
mL	Mililitro
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MYSTIC	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NaCl	Cloreto de sódio
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance System
OF	Oxidativo-fermentativo
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à oxacilina
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PBP2a	Penicillin-binding protein 2a
PYR	Pirroglutamil- $\beta$ -naftilamida
R\$	Reais
Rede RM	Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde
SARI	Surveillance System of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in German Intensive Care Units

SARS	Síndrome respiratória aguda severa.
SCC <i>mec</i>	Staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
SENTRY	Programa de Avaliação a Antimicrobianos
SINAIS	Sistema Nacional de Informação para o Controle de Infecções em Serviços de Saúde
UE	União Européia
UFC	Unidades formadoras de colônias
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
US\$	Dólares (americanos)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIA	Unidade de Terapia Intensiva de adultos



## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Microorganismos isolados de sangue, urina e aspirado traqueal de pacientes internados na UTIA do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007.....27
  
- Tabela 2. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue, urina e aspirado traqueal de pacientes internados na UTIA do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007.....28
  
- Tabela 3. Classificação das infecções de corrente sanguíneas (n=57) quanto à origem dos microrganismos nos pacientes internados na UTIA, no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007.....29
  
- Tabela 4. Prevalência de uso de antimicrobianos na UTI de adultos do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007.....29
  
- Tabela 5. Microorganismos isolados de sangue e urina de pacientes internados na UTI neonatal/pediátrica do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007..30
  
- Tabela 6. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue e urina de pacientes internados na UTI neonatal/pediátrica do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007.....31
  
- Tabela 7. Microorganismos isolados de sangue e urina de pacientes não críticos do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007, provenientes de infecções hospitalares.....32
  
- Tabela 8. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue e urina de pacientes não críticos do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007, provenientes de infecções hospitalares.....33

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO I - Ficha para acompanhamento mensal do uso de antimicrobianos .....	36
ANEXO II - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	37
ANEXO III - Parecer do comitê de ética em pesquisas .....	38

## RESUMO

Infecções hospitalares causadas por bactérias resistentes a antibióticos representam um problema expressivo quanto à morbidade, mortalidade e custos hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva. Esse trabalho avaliou as frequências de fenótipos de resistência a antimicrobianos dos patógenos epidemiologicamente importantes, isolados de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em pacientes críticos e de infecções de trato urinário (ITU) e de corrente sanguínea (ICS) em pacientes críticos e não críticos. Foi feita uma vigilância epidemiológica ativa na Unidade de Terapia Intensiva de adultos (UTIA) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), no período de um ano, coletando-se dados e espécimes clínicos para diagnóstico de PAV e ITU; além da coleta de dados no laboratório do HC para definir as ICS em pacientes críticos e não críticos e as ITU em unidades não críticas; adicionalmente, foram realizados no período do estudo, inquéritos mensais da prescrição de antimicrobianos na UTIA. Houve um predomínio do *Staphylococcus* spp coagulase negativo como agente etiológico das ICS em pacientes críticos (24,6%) e não críticos (30,6%) com 60,0% dos isolados resistentes a oxacilina; da tribo *Klebsiellae* (23,4%) e da *E. coli* (29,6%) como causa de ITU em pacientes críticos e não críticos, respectivamente, com resistência acima de 20,0% às cefalosporinas de terceira geração e da *P. aeruginosa* (42,0%) em isolados de PAV, com resistência acima de 70,0% para imipenem e fluoroquinolonas. A pesquisa do consumo de antibióticos na UTIA apontou as cefalosporinas (49,6%), seguidas por vancomicina (37,4%) e carbapenêmicos (26,6%) como os antimicrobianos mais prescritos na unidade. Comparando nossos achados com outros estudos epidemiológicos em unidades críticas e não críticas nacionais e internacionais, observou-se um elevado isolamento de fenótipos de resistência em nosso hospital, principalmente entre os Gram-negativos, entretanto, não foram observadas variações importantes entre o percentual de fenótipos de resistência aos antimicrobianos isolados nas unidades críticas e não críticas, o que sugere que estes fenótipos se encontram disseminados no hospital, exceto a *P. aeruginosa* cuja frequência de resistência foi mais expressiva nos isolados obtidos de pacientes críticos do que aqueles de unidades não críticas.

**Palavras-chave:** infecção hospitalar, epidemiologia, microrganismos multirresistentes

## ABSTRACT

Nosocomial infections caused by antibiotic resistant bacteria represents a substantial problem due to increasing in mortality, morbidity and health-care costs, especially in intensive care units. This study evaluated the frequencies of epidemiologically important antibiotic resistance phenotypes, recovered from ventilator-associated pneumonia (VAP) in critically ill patients and urinary tract infection (UTI) and bloodstream infections (BSI) in critical and non-critical patients. An one year study was performed in the adult intensive care unit (AICU) of the Clinical Hospital (CH) of Federal University of Uberlândia, where clinical specimens were obtained for diagnosis of VAP and UTI; moreover, the laboratory of the CH provided data that was used to define all the cases of BSI and UTI in non-critical units; additionally, a monthly inquiry of the antimicrobials consumption was carried through in AICU at the period of the study. Coagulase-negative staphylococci predominated as etiological agent of BSI in critically ill (24.6%) and non-critical (30.6%) patients, with frequency of 60,0% of oxacilin-resistant coagulase-negative staphylococci; *Klebsiellae* (23.4%) and *E. coli* (29.6%) were the major cause of UTI in critical and non-critical patients, respectively, with resistance above 20.0% to third generation cephalosporins and *P. aeruginosa* (42.0%) was the main etiological agent of VAP, with rates of resistance to imipenem and fluoroquinolons above 70,0%. The prevalence study of antibiotic consumption in the AICU pointed to cephalosporins (49.6%), followed by vancomycin (37.4%) and carbapenems (26.6%) as the most prescribed antibiotics in the unit. The comparison of our findings with other national and international studies demonstrated a highest frequency of antibiotic resistant phenotype in our hospital, in critical and non-critical units, especially among the Gram-negative bacterias, however, it was not observed a significant variation between the frequency of resistance phenotypes recovered from critical and non-critical units, what strongly suggests that these phenotypes had already spread in the hospital, except *P. aeruginosa* whose resistance to antibiotic was more expressive when recovered from critical patients than non-critical ones.

**Keywords:** nosocomial infection, epidemiology, multiresistant microorganisms

# 1 INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares representam um problema de saúde pública em todos os países (Okeke et al., 2005) devido a um aumento nas taxas de morbidade, mortalidade e dos custos financeiros, diretos e indiretos (Kollef et al., 2001). Alguns estudos apontam que aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados irão adquirir algum tipo de infecção após sua admissão no hospital, de modo que estes, além de terem seu tempo de internação prolongado, ainda necessitarão de um maior número de intervenções terapêuticas e diagnósticas, com um gasto anual adicional de aproximadamente US\$ 4 bilhões nos Estados Unidos e de US\$ 1.4 bilhões no Reino Unido (Grave, 2002). Em relação ao Brasil, um estudo realizado em hospital particular demonstrou um gasto extra de R\$ 27.901,00 por paciente com infecção de corrente sanguínea, R\$ 25.628,00 por paciente com pneumonia e R\$ 22.747,00 quando da infecção do trato urinário (Starling et al., 2004).

Os fatores de risco para infecções hospitalares são divididos em: intrínsecos, inerentes do paciente, como, idade, sexo, doença de base; e extrínsecos como, cirurgias e procedimentos invasivos (Weber et al., 1999). Os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) são os mais propensos a adquirirem infecções hospitalares, já que nesta unidade ocorre maior concentração de enfermos clínicos ou cirúrgicos graves, que necessitam de monitoramento e suporte contínuos de suas funções vitais. Muitos deles já se encontram infectados ao serem admitidos na unidade e a absoluta maioria é submetida a procedimentos invasivos ou imunossupressivos com finalidades de diagnóstico ou de tratamento (Abramczyk et al., 2003).

Outra questão epidemiológica importante nestas unidades é a emergência de bactérias resistentes e multirresistentes aos antibióticos em decorrência da alta densidade de prescrição e uso empírico desses fármacos além da utilização de antibióticos potentes e de largo espectro (Fridkin et al., 1999). Um fator importante a ser considerado também, principalmente em UTI de hospitais nos países em desenvolvimento, é a carência de recursos humanos, financeiros e de práticas de controle e prevenção da disseminação transversal destes microrganismos (Okeke et al., 2005).

Entre os pacientes internados em UTI, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é o tipo mais freqüente de infecção (Safdar et al., 2005), sendo

geralmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp (Wiblin, 1997) e *Staphylococcus aureus* (Chastre et al., 2002). Seu diagnóstico em pacientes críticos é baseado em critérios clínicos (como febre, leucocitose e secreção respiratória purulenta), radiológicos (presença de infiltrado pulmonar) e microbiológicos (Baselski et al., 1994). Entretanto os dados clínicos e a imagem radiológica não são específicos, uma vez que podem aparecer em outras enfermidades (Wiblin, 1997), por exemplo, embolia, infarto pulmonar e sobretudo na síndrome respiratória aguda severa (SARS).

A utilização de critérios microbiológicos no diagnóstico de PAV, aumenta a especificidade no diagnóstico sendo recomendado a coleta de espécimes clínicos minimamente contaminados tais como: escovado brônquico protegido e lavado broncoalveolar (BAL); outras alternativas, de custo mais baixo são o mini-bal e o aspirado endotraqueal, este último com uma boa sensibilidade, mas menor especificidade (Baselski et al., 1994).

As infecções de corrente sanguínea também são muito observadas entre os internados críticos, e são definidas em pacientes com cultura de sangue positiva 48 horas após a inserção do catéter vascular central (CVC), ou 72 horas após a sua admissão no hospital (Hugonnet et al., 2004). Elas são classificadas em: primárias, quando o microrganismo é isolado do sangue, usualmente da ponta do CVC, sem haver outro foco de infecção fora do sistema circulatório pelo mesmo microrganismo isolado; e, secundárias, quando relacionada a um foco primário, usualmente o pulmão, sítio cirúrgico, trato gastro-intestinal ou urinário (Pittet, 1997). Além do catéter comprometer a barreira física imposta pela pele, propicia ainda a adesão bacteriana seguida de proliferação e formação de biofilme, o que confere ao microrganismo uma maior resistência aos antibióticos (Watnick et al., 2000).

Aproximadamente 90% das infecções sanguíneas primárias ocorrem em pacientes com dispositivos intravasculares, especialmente catéteres centrais (Hugonnet et al., 2004). Os microrganismos mais importantes na etiologia de infecções de corrente sanguínea são estafilococos coagulase negativo, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Eggimann et al., 2001).

Embora as infecções urinárias sejam as mais frequentes entre os pacientes hospitalizados, elas são a terceira causa de infecção entre os pacientes de UTI. A sua definição envolve o emprego de critérios clínicos, laboratoriais e microbiológicos

(Horan et al., 2004). Entre os pacientes hospitalizados, mais de 10% são expostos temporariamente à cateterização vesical de demora, principal fator de risco para infecção urinária, havendo relação direta entre o tempo de permanência do catéter e a incidência de infecções do trato urinário (Stamm et al., 1999). O principal agente de infecções urinárias em pacientes de UTI é a *Escherichia coli*, seguido de *Enterococcus* spp e *Pseudomonas aeruginosa*, com frequências de 23, 15 e 10% respectivamente (Laupland et al., 2005).

Quando a urina é obtida a partir de sonda vesical, deve ser considerada como positiva, contagens igual ou superior a  $10^4$  UFC/mL, com ressalva quando do diagnóstico de bacteriúria assintomática, que exige duas culturas de urina positiva, com o isolamento de no máximo dois microrganismos, ao contrário do paciente sem sonda, quando há necessidade de apenas uma cultura positiva acima de  $10^5$  UFC/mL (Horan et al., 2004).

Há em todo o mundo grande preocupação com as infecções hospitalares e um grande esforço para se conhecer a sua magnitude e como evitá-las ao máximo. O país que estabeleceu a primeira iniciativa em caráter nacional, foi os Estados Unidos, através do *Center for Prevention and Diseases Control* (CDC). Em 1970, o órgão instituiu uma das casuísticas mais conhecidas em relação às infecções hospitalares o “*National Nosocomial Infections Surveillance System*” (NNIS) que monitorava inicialmente 62 hospitais em 31 estados americanos. Hoje o sistema atinge todos os estados e, segundo o CDC, propiciou a redução das taxas de infecção no País (CDC, 2004).

O programa NNIS deu origem a outros dois programas focados na questão de microrganismos resistentes de importância epidemiológica: o “*Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*” (ICARE), visando reduzir a emergência e a disseminação de bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva e o “*Antibiotic Use and Resistance Surveillance System*” (AUR), programa que monitora a resistência aos antimicrobianos em todo o território norte-americano (CDC, 2004).

Na Europa também foram instituídos sistemas de vigilância na maioria dos países. Os mais conhecidos são:

- Inglaterra: “*Nosocomial Infection National Surveillance System*”.
- Espanha: “*Vigilancia y Control de la Infeccion Nosocomial*”.
- Holanda: “*Preventie van Ziekhusinfecties door Surveillance*”.
- Alemanha: “*Krankenhaus Infections Surveillance Sistem*”.
- Bélgica: “*Surveillance Nationale des Infections Hospitalères*”.

Recentemente, foi instituído pela União Européia (UE), o “*Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance*” (HELICS), um sistema com o objetivo de padronizar a vigilância das infecções hospitalares nas UTIs dos países do continente (Suetens et al., 2007), além do “*European Prevalence of Infection in Intensive Care*” (EPIC), que monitora as infecções hospitalares, bem como fenótipos de resistência em unidades críticas européias (Eggiman et al., 2001) e do “*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*” (EARSS), programa que conta com a participação de vários laboratórios de análises clínicas dos países que compõem a UE (EARSS, 2006).

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) instituiu programas de vigilância tais como a “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde” (Rede RM), com o objetivo de controlar e reduzir o surgimento e a disseminação da resistência microbiana nos serviços de saúde e no país, por meio do conhecimento do perfil de sensibilidade dos patógenos e do direcionamento de medidas de prevenção e controle, e o “Sistema Nacional de Informação para o Controle de Infecções em Serviços de Saúde” (SINAIS), que possibilita à Agência, conhecer as taxas de infecções e como atuam as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares de cada instituição participante (Pó et al., 2006).

Todavia, a preocupação com a resistência bacteriana aos antibióticos não é exclusividade dos diferentes governos mundiais, de modo que alguns programas de vigilância são patrocinados por laboratórios farmacêuticos, tais como o programa SENTRY (Programa de Avaliação a Antimicrobianos), que surgiu em 1997 para avaliar, em uma escala global, os microrganismos e a sua resistência a diferentes antibióticos, tanto para agentes de infecções hospitalares quanto comunitária (Sader et al, 2004) e o “*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*” (MYSTIC), que monitora principalmente a prescrição e a resistência de alguns patógenos ao imipenem (Mendes et al., 2005).

Entre os principais fenótipos de resistência a antibióticos destacam-se os seguintes: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, *Staphylococcus aureus* resistente a glicopeptídeos, *Staphylococcus* coagulase negativo à oxacilina, *Enterococcus* spp resistente a  $\beta$ -lactâmicos e vancomicina, membros da família *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração e às fluoroquinolonas, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem, ceftazidime e às fluoroquinolonas e *Acinetobacter* spp resistente a imipenem (Eggiman et al., 2001).

Atualmente, a freqüência de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina nas



infecções em pacientes críticos, é superior a 50% tanto nos Estados Unidos quanto na Europa (Jones et al., 2004). A taxa de resistência do *Staphylococcus* spp. coagulase negativo resistente a oxacilina, principal agente de bacteremias associadas a catéter vascular central, é mais alta do que descrito para o *S. aureus* (Woodford, 2005) correspondendo a cerca de 77% nos Estados Unidos (CDC, 2004) e 74% em países europeus (Hanberger et al., 2001).

No Brasil, há uma carência de dados específicos sobre infecções em UTI, a maior casuística corresponde às publicações de Sader e colaboradores, aonde foram encontradas frequências de resistência à oxacilina em isolados de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* spp. coagulase negativo em UTI, de 44% e 80% respectivamente (Sader et al., 2004). Especificamente na cidade de Uberlândia, estudos realizados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) demonstraram taxa de resistência à oxacilina de 67% para *S. aureus* em episódios de pneumonia associada a ventilação mecânica (Vilela et al., 2006). Uma frequência de resistência semelhante, foi verificada para os *Staphylococcus* coagulase negativo recuperados da Unidade de Terapia Intensiva de neonatos do HC-UFU, onde observou-se resistência à oxacilina em 65,8% dos isolados (Brito et al., 2006).

A resistência destes microrganismos aos antibióticos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos está associada a produção de uma proteína de menor afinidade, a “*penicillin-binding protein*” (PBP2a), resultante da presença do gene de resistência *mecA*, parte do “*Staphylococcal cassette chromosome mec*” (SCC*mec*). Além da resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, este componente inclui transposons e plasmídeos com genes de resistência a eritromicina, tetraciclina e outros antibióticos, conferindo multirresistência a amostras de *S. aureus* (Woodford, 2005).

Outro microrganismo Gram-positivo de destaque nas infecções hospitalares são as bactérias do gênero *Enterococcus* spp, devido a sua resistência intrínseca a uma série de antibióticos (Woodford, 2005). De acordo com o *Centers for Disease Control*, o percentual de cepas resistentes a vancomicina aumentou de 0,3% em 1989 para 15% em 1996, com grande participação do *E. faecium* e *E. faecalis*, possuindo ambas as espécies resistência intrínseca às cefalosporinas; com dados apontando valores superiores a 47% de cepas de *E. faecium* resistente a vancomicina nos EUA (CDC, 2004). Dados locais apontaram uma frequência de 31,7% de cepas de enterococos resistentes aos  $\beta$ -

lactâmicos e 70% resistentes aos aminoglicosídeos no HC-UFU (Ribas, 1998).

Em relação aos bacilos Gram-negativos, os representantes da família *Enterobacteriaceae* resistem aos  $\beta$ -lactâmicos através da produção de  $\beta$ -lactamases de amplo espectro (ESBL) e cefalosporinases codificadas pelo gene AmpC. As ESBL inativam a maioria das penicilinas e cefalosporinas, excetuando-se as cefamicinas e monobactâmicos; são associadas mais freqüentemente à *Klebsiella pneumoniae*, codificadas por genes plasmidiais e neutralizadas por inibidores de  $\beta$ -lactamases (Gniadkowski, 2001) enquanto as cefalosporinases codificadas pelo gene ampC são cromossomais ou plasmidiais e expressos por *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* e *Providencia* spp., são resistentes às cefalosporinas e não são inibidas pelo ácido clavulânico. Ambos os mecanismos podem ser ocasionalmente encontrados na mesma amostra (Coudron et al., 2000).

As freqüências de isolados de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp resistentes às cefalosporinas de terceira geração em pacientes críticos na América do Norte foi de 1,3%; 2,6% e 9,8% respectivamente (Streit et al., 2004), enquanto na Europa foram relatadas taxas de resistência às cefalosporinas de terceira geração de 36,8% para *Enterobacter* spp; 2,4% para *E. coli* e 12,8% para *Klebsiella* spp (Hanberger et al., 2001). No Brasil, estudos em pacientes críticos brasileiros demonstraram resistência às cefalosporinas de terceira geração em 61,3% dos isolados de *Enterobacter* spp (Sader et al., 2004) e em 37,7% de *K. pneumoniae* (Mendes et al., 2005).

Os carbapenêmicos mais recentes são o imipenem e meropenem que possuem considerável estabilidade à inativação por  $\beta$ -lactamases, mas, amostras hospitalares de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. desenvolveram resistência a estes antibióticos, através da sua inativação por metalo  $\beta$ -lactamases (carbapenemases) codificadas juntamente com resistência a outras classes de antibióticos pela presença de integrons, que possibilitam a captação e recombinação sítio-específico de genes cassetes de resistência aos antibióticos a partir do ambiente (Peterson, 2005).

Estudos epidemiológicos sobre *P. aeruginosa* resistente ao imipenem apresentaram taxas de 16,1% na América do Norte (Streit et al., 2004) e 20,7% nos países europeus, em relação ao *Acinetobacter* spp foram descritas taxas de resistência ao imipenem de 12,2% nos países europeus (Hanberger et al., 2001) e 11,3% nos Estados Unidos (Streit et al., 2004).

Estudos conduzidos no Brasil apontaram freqüência de 30,2% de *P. aeruginosa*

resistentes ao imipenem e 11,9% de *Acinetobacter* spp resistentes a este carbapenêmico (Sader et al., 2004), enquanto na cidade de Uberlândia, foram registradas taxas de resistência a imipenem de 50% e 11% para *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp respectivamente, em isolados recuperados do aspirado traqueal de pacientes críticos com PAV (Vilela et al., 2006).

## 2 OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivos:

- Avaliar a frequência de fenótipos de resistência dos principais agentes de infecções hospitalares graves (infecções de corrente sanguínea e pneumonias) e benignas (infecções de trato urinário) em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos (UTIA) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), além de monitorar o consumo dos respectivos antibióticos na unidade;
- Avaliar a frequência de fenótipos de resistência em isolados de infecções de corrente sanguínea e de trato urinário nas demais unidades críticas e não críticas do mesmo hospital;
- Analisar os resultados obtidos frente aos relatados nas literaturas nacional e internacional.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 *Desenho do Estudo*

Foi realizada uma busca ativa na investigação da etiologia e principalmente, a frequência de fenótipos de resistência epidemiologicamente importantes em isolados de pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV), infecções de trato urinário (ITU) em pacientes sondados e infecções de corrente sanguínea (ICS), em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva de adultos (UTIA), além da pesquisa de ICS e de ITU (nos pacientes em uso ou não de sonda vesical) nas demais unidades críticas e não críticas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007. Adicionalmente, foi monitorado mensalmente, o consumo de antimicrobianos na UTIA no período de estudo.

Os seguintes fenótipos de resistência foram considerados: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (ORSA), *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistente a oxacilina, *Enterococcus* spp resistente a  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos, *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração e a fluoroquinolonas, tribo *Klebsiellae* e outras *Enterobacteriaceae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas aeruginosa* resistente às cefalosporinas de terceira geração, imipenem e fluoroquinolonas, além do *Acinetobacter* spp resistente a imipenem.

#### 3.1.1 **Instituição**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), é um hospital terciário com finalidade de extensão, ensino e pesquisa, que possui 500 leitos, sendo 15 destinados à UTIA, uma unidade clínico-cirúrgica.

#### 3.1.2 **Critérios de inclusão de pacientes no estudo**

Foram considerados apenas os casos de infecção hospitalar, ou seja, infecções que se desenvolveram 48 horas após a internação, em pacientes críticos, ou, 72 horas quando se tratava de pacientes não críticos (Eggiman et al., 2001), de modo que qualquer paciente que apresentasse um quadro infeccioso em tempo inferior ao preconizado foi excluído do estudo.

### 3.1.3 Coleta de espécime

As coletas de material biológico foram realizadas apenas na UTIA, sendo coletado aspirado traqueal dos pacientes com suspeitas clínicas e radiológica de pneumonia com tempo de ventilação mecânica  $\geq 48$  horas, para diagnóstico de PAV (Horan, 2004). Já as ITU foram definidas nos pacientes em uso de sonda vesical, que apresentaram sinais clínicos clássicos (principalmente febre) sem outro foco de infecção conhecido e que apresentaram uma cultura positiva acima de  $10^4$  UFC/ml, com o isolamento de no máximo dois microrganismos distintos (bacteriúria sintomática), ou ainda, nos casos em que o paciente, em uso de sonda vesical por pelo menos sete dias, não apresentava nenhum sinal clínico de infecção mas teve duas culturas positivas acima de  $10^4$  UFC/ml, sem ocorrer o isolamento de mais que dois microrganismos diferentes.

Os resultados das hemoculturas, de pacientes internados em unidades críticas (UTI de atendimento adulto e neonatal) e não críticas, assim como uroculturas de outras unidades críticas (UTI pediátrica e neonatal) e não críticas, foram obtidos junto ao laboratório de microbiologia do HC-UFU através de visitas regulares.

## 3.2 Técnicas microbiológicas

### 3.2.1 Cultivo primário

**3.2.1.1 Hemocultura:** os espécimes de sangue foram obtidos por punção periférica e as hemoculturas realizadas inoculando-se 5-10 mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/Alert<sup>®</sup> (Vitek System). As amostras positivas foram subcultivadas em ágar sangue humano e incubadas por período de 24-48 horas em estufa a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ . Todas as hemoculturas foram realizadas pelo setor de microbiologia do laboratório de análises clínicas do HC-UFU.

**3.2.1.2 Aspirado traqueal:** foi utilizada técnica quantitativa em meios de ágar MacConkey (BD; Becton Dickinson; Sparks, MD, USA), ágar Manitol salgado (Isifar LTDA; Petrópolis – Duque de Caxias – RJ), ágar Müeller-Hinton (Isifar LTDA; Petrópolis – Duque de Caxias – RJ) suplementado com 5% de sangue humano e ágar Pseudomonas (Merck RGaA, Darmstadt, Germany). As culturas foram incubadas por

24 horas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  e consideradas positivas quando houve crescimento  $\geq 10^6$  UFC/ml (Koneman et al., 2001).

**3.2.1.3 Urina:** foi utilizada técnica quantitativa em meios de ágar Müeller-Hinton (Isofar LTDA; Petrópolis – Duque de Caxias – RJ) suplementado com 5% de sangue humano, ágar MacConkey (BD; Becton Dickinson; Sparks, MD, USA), ágar Cled (OXOID LTD., Basingstoke, Hampshire, England) e ágar Sabouraud (Merck RGaA, Darmstadt, Germany). As culturas foram incubadas por 24 horas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  e consideradas positivas quando houve crescimento  $\geq 10^4$  UFC/ml (Koneman et al., 2001).

### 3.2.2 Identificação dos microrganismos

Para o gênero *Staphylococcus* spp foram utilizados os seguintes testes: fermentação do manitol, morfologia celular através de características observadas na coloração de Gram, produção de catalase e coagulase livre. O gênero *Enterococcus* spp foi caracterizado pelo crescimento em caldo tripticase de soja acrescido de NaCl 6,5%, teste de bile-esculina e PYR positivo (Koneman et al., 2001).

As amostras de Gram-negativos foram identificadas como pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e ao grupo dos bacilos não-fermentadores através dos testes de oxidação-fermentação (OF) e de oxidase. A identificação em nível de gênero e espécie foi realizada pelos seguintes testes (Koneman et al., 2001):

- Família *Enterobacteriaceae*: fermentação da glicose e lactose, produção de indol, motilidade, utilização de citrato, hidrólise de uréia, produção de gás sulfídrico, fenilalanina desaminase, lisina e ornitina descarboxilase, reação do vermelho de metila e reação de Vogues-Proskauer.
- Bacilos Gram-negativos não-fermentadores: redução do nitrato, utilização do gluconato, citrato, produção de pigmento, atividade da lisina descarboxilase, urease, produção de indol, hidrólise de acetamida e de esculina.

### 3.2.3 Estocagem dos microrganismos

Todas as amostras de microrganismos isolados foram armazenadas em caldo “*Brain Heart Infusion*” com 20% de glicerol a  $-20^\circ\text{C}$ .

### **3.2.4 Teste de susceptibilidade a antimicrobianos**

Foi realizado pela técnica de Kirby e Bauer (difusão de antibióticos em gel). As amostras foram subcultivadas em ágar tripticase soja a  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 24 horas, posteriormente, de 2 a 3 colônias foram diluídas em solução salina até atingir a concentração padrão de 0,5 na escala McFarland ( $2 \times 10^8$  UFC/mL) em seguida, as amostras foram semeadas na superfície do ágar Müller-Hinton com o auxílio de um swab e colocadas na estufa a  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. A susceptibilidade foi determinada pelo diâmetro do halo de inibição formado.

Os seguintes discos foram utilizados (OXOID LTD., Basingstoke, Hampshire, England): cefoxitina (30µg) para verificar resistência à oxacilina em isolados de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* spp coagulase negativo, ampicilina (10µg) e gentamicina (120µg) para o *Enterococcus* spp, ceftriaxone (30µg) para membros da Família *Enterobacteriaceae*, ceftriaxone (30µg) e ciprofloxacina (5µg) para *Escherichia coli*, imipenem (10µg) para todos os bacilos Gram-negativos não fermentadores, além de ceftazidime (30µg) e ciprofloxacina (5µg) para *Pseudomonas aeruginosa*, de acordo com o “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI, 2003).

Para este teste foram utilizados como controle, amostras padrão de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853).

### **3.3 Comitê de Ética**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o número 02406 (Anexo III).

### **3.4 Termo de Consentimento**

O paciente e/ou seu responsável foram esclarecidos sobre o estudo e a coleta do material somente foi realizada quando concordaram em participar do mesmo (Anexo II)



## 4 RESULTADOS

Os dados microbiológicos referentes à vigilância realizada nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de adultos (UTIA) estão listados nas tabelas 1 e 2, que correspondem aos microrganismos e fenótipos de resistência isolados, respectivamente, provenientes de infecções de corrente sanguínea (ICS), trato urinário (ITU) e pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV). As bactérias Gram-positivas foram mais frequentes nas ICS (49,1%) e os bacilos Gram-negativos predominaram nas ITU (71,4%) e PAV (58,0%).

O principal agente etiológico das ICS foi o *Staphylococcus* spp coagulase negativo (24,6%), seguido pelo *Staphylococcus aureus* (19,3%), enquanto os representantes da tribo *Klebsiellae* e a *Pseudomonas aeruginosa* (23,4% cada) predominaram nas ITU, a *P. aeruginosa* foi também, o principal agente etiológico de PAV (42,0%). Mereceu destaque ainda, a presença de candidúria (14,3%) e de candidemia (8,8%) nos pacientes críticos adultos (Tabela 1) ao contrário do *Enterococcus* spp detectado em apenas 5 pacientes.

As freqüências de fenótipos de resistência epidemiologicamente importantes como *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistente a oxacilina, tribo *Klebsiellae* resistente às cefalosporinas de terceira geração e *P. aeruginosa* resistente ao imipenem, fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração foram superiores a 50% no total (Tabela 2).

Os isolados de *S. aureus* resistentes a oxacilina do sangue e do aspirado traqueal, corresponderam a aproximadamente 64% e 47% respectivamente. Dentre os representantes da tribo *Klebsiellae*, a presença do fenótipo resistente às cefalosporinas de terceira geração foi observada em 55,5% dos isolados de urina e em 83,3% dos patógenos recuperados de PAV. As maiores freqüências de resistência corresponderam aos três fenótipos de *P. aeruginosa* pesquisados, destacando-se a resistência às fluoroquinolonas (76,1%), particularmente aquelas recuperadas de sangue e urina (acima de 83%) e ao imipenem (acima de 72%), o principal fármaco utilizado contra este microrganismo no tratamento de infecções graves atualmente (Tabela 2).

A tabela 3 mostra que as infecções de corrente sanguínea observadas na UTIA, durante o período de investigação, foram predominantemente secundárias (64,9%), isto é, com foco de infecção fora do sistema vascular.

A prevalência de antimicrobianos prescritos na UTIA, estratificados por classes, assim como a indicação de seu uso, estão descritos na tabela 4. Os antibióticos mais prescritos na unidade durante o período de estudo foram: vancomicina, cefalosporinas e carbapenêmicos.

Os dados referentes aos isolados e às frequências dos fenótipos de resistência a antibióticos investigados em unidades críticas outras, que não de adultos (neonatal e pediátrica) estão nas tabelas 5 e 6, eles foram levantados junto ao banco de dados do laboratório de microbiologia do HC-UFU como referido no item 3.1.3, destacando-se o número pouco representativo de patógenos urinários (12), refletindo parcialmente a menor prevalência de infecções do trato urinário nesse grupo de pacientes.

A participação do *Staphylococcus* spp coagulase negativo (44,8%) nas ICS foi um pouco mais elevada do que as observadas em adultos críticos. A participação de bacilos Gram-negativos (20,7%), em particular *P. aeruginosa* (6,9%), foi menor nessas infecções. No que diz respeito às ITU nesse grupo de pacientes, chamou a atenção a presença de candidúrias (58,3%) (Tabela 5).

As infecções de corrente sanguínea por isolados de *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistente a oxacilina (69,2%) representaram a maioria daquelas em que esse microrganismo foi o agente. O pequeno número de isolados de *S. aureus*, família *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* recuperados do sangue de crianças e neonatos, bem como de amostras provenientes de urina, dificultaram a análise de aspectos correspondentes aos respectivos fenótipos de resistência (Tabela 6).

Os dados microbiológicos referentes aos pacientes internados em unidades não-críticas do HC-UFU estão relatados na tabelas 7 e 8, incluindo os microrganismos e os fenótipos de resistência respectivamente, relativos às infecções de corrente sanguínea e de trato urinário. Assim como observado na UTIA, os principais patógenos isolados de ICS foram o *Staphylococcus* spp coagulase negativo (30,6%) e o *Staphylococcus aureus* (17,5%), enquanto os bacilos Gram-negativos predominaram na etiologia de ITU (78,3%), com destaque para a *E. coli* (29,6%).

Tabela 1. Microorganismos isolados de sangue, urina e aspirado traqueal de pacientes internados na UTIA do HC-UFG no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Microorganismo	Sangue n = 57 (%)	Urina n = 77 (%)	Aspirado Traqueal n = 50 (%)
<b>COCOS GRAM-POSITIVOS</b>	28 (49,1)	11 (14,3)	21 (42,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (19,3)	4 (5,2)	15 (30,0)
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo	14 (24,6)	5 (6,5)	6 (12,0)
<i>Enterococcus</i> spp	3 (5,7)	2 (2,6)	0
<b>BACIOS GRAM-NEGATIVOS</b>	24 (42,1)	55 (71,4)	29 (58,0)
• <u>Fermentadores</u>	14 (24,6)	37 (48,0)	7 (14,0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,7)	14 (18,2)	1 (2,0)
Tribo <i>Klebsiellae</i>	9 (15,8)	18 (23,4)	6 (12,0)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i>	4 (7,0)	5 (6,5)	0
• <u>Não-Fermentadores</u>	10 (17,5)	18 (23,4)	22 (44,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (12,3)	18 (23,4)	21 (42,0)
<i>Acinetobacter</i> spp	3 (5,3)	0	1 (2,0)
<b>FUNGOS</b>			
<i>Candida</i> spp	5 (8,8)	11 (14,3)	0

Tabela 2. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue, urina e aspirado traqueal de pacientes internados na UTIA do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Microorganismo / Antimicrobiano	Sangue (n = 52)		Urina (n = 66)		Aspirado Traqueal (n = 50)		TOTAL (n = 168)	
	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**
<i>Staphylococcus aureus</i> / Oxacilina	11	7 (63,7)	4	4 (100,0)	15	7 (46,7)	30	18 (60,0)
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo / Oxacilina	14	8 (57,1)	5	4 (80,0)	6	3 (50,0)	25	15 (60,0)
<i>Enterococcus</i> spp / aminoglicosídeos	3	1 (33,3)	2	1 (50,0)	0	0	5	2 (40,0)
<i>Enterococcus</i> spp / β-lactâmicos	3	0	2	0	0	0	5	0
<i>Escherichia coli</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	1	0	14	3 (21,4)	1	0	16	3 (18,7)
<i>Escherichia coli</i> / fluoroquinolonas	1	0	14	5 (35,7)	1	0	16	5 (31,2)
Tribo <i>Klebsiellae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	9	4 (44,4)	18	10 (55,5)	6	5 (83,3)	33	19 (57,6)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	4	2 (50,0)	5	1 (20,0)	0	0	9	3 (33,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / imipenem	7	5 (71,4)	18	13 (72,2)	21	15 (71,4)	46	33 (71,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / fluoroquinolonas	7	6 (85,7)	18	15 (83,3)	21	14 (66,7)	46	35 (76,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / ceftazidime	7	6 (85,7)	18	15 (83,3)	21	12 (57,1)	46	33 (71,7)
<i>Acinetobacter</i> spp / imipenem	3	1 (33,3)	0	0	1	0	4	1 (25,0)

\* Número total de isolados

\*\* Fenótipos de resistência

Tabela 3. Classificação das infecções de corrente sanguíneas (n=57) quanto à origem dos microrganismos nos pacientes internados na UTIA, no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Classificação	n	%
Primárias	20	35,1
Secundárias	37	64,9
Total	57	100,0

Tabela 4. Prevalência de uso de antimicrobianos na UTI de adultos do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Pacientes internados	
	n = 173 (%)
Pacientes em uso de antimicrobianos:	
Profilático:	139 (80,3)
Terapêutico:	19 (13,7)
Pacientes em uso de 2 ou + antimicrobianos:	120 (86,3)
Pacientes em uso de 2 ou + antimicrobianos:	90 (75,0)
<b>Classe de antibióticos</b>	
Vancomicina	52 (37,4)
Penicilinas	10 (7,2)
Cefalosporinas	69 (49,6)
Carbapenêmicos	37 (26,6)
Aminoglicosídeos	6 (4,3)
Fluoroquinolonas	20 (14,4)
Clindamicina	21 (15,1)
Fluconazol	17 (12,2)
Outros	34 (24,4)

Tabela 5. Microorganismos isolados de sangue e urina de pacientes internados na UTI neonatal/pediátrica do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Microorganismo	Sangue	Urina
	n = 29 (%)	n = 12 (%)
<b>COCOS GRAM-POSITIVOS</b>	20 (69,0)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (17,2)	0
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo	13 (44,8)	0
<i>Enterococcus</i> spp	2 (6,9)	0
<b>BACILOS GRAM-NEGATIVOS</b>	6 (20,7)	5 (41,7)
• <u>Fermentadores</u>	4 (13,8)	4 (33,3)
<i>Escherichia coli</i>	2 (6,9)	1 (8,3)
Tribo <i>Klebsielleae</i>	2 (6,9)	2 (16,7)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i>	0	1 (8,3)
• <u>Não-Fermentadores</u>	2 (6,9)	1 (8,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6,9)	1 (8,3)
<i>Acinetobacter</i> spp	0	0
<b>FUNGOS</b>		
<i>Candida</i> spp	3 (10,3)	7 (58,3)

Tabela 6. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue e urina de pacientes internados na UTI neonatal/pediátrica do HC-UJFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007

Microorganismo / Resistência a antimicrobiano	Sangue (n= 26)		Urina (n = 5)		TOTAL (n = 31)	
	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**
<i>Staphylococcus aureus</i> / Oxacilina	5	0	0	0	5	0
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo / Oxacilina	13	9 (69,2)	0	0	13	9 (69,2)
<i>Enterococcus</i> spp / aminoglicosídeos	2	0	0	0	2	0
<i>Enterococcus</i> spp / $\beta$ -lactâmicos	2	0	0	0	2	0
<i>Escherichia coli</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	2	0	1	0	3	0
<i>Escherichia coli</i> / fluoroquinolonas	2	0	1	0	3	0
Tribo <i>Klebsiellae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	2	0	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	0	0	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / imipenem	2	0	1	0	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / fluoroquinolonas	2	0	1	0	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / ceftazidime	2	0	1	0	3	0
<i>Acinetobacter</i> spp / imipenem	0	0	0	0	0	0

\* Número total de isolados

\*\* Fenótipos de resistência

Tabela 7. Microorganismos isolados de sangue e urina de pacientes não críticos do HC-UFU no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007, provenientes de infecções hospitalares

Microorganismo	Sangue n = 268 (%)	Urina n = 263 (%)
<b>COCOS GRAM-POSITIVOS</b>	143 (53,3)	39 (14,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	47 (17,5)	5 (1,9)
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo	82 (30,6)	12 (4,6)
<i>Enterococcus</i> spp	14 (5,2)	22 (8,4)
<b>BACILOS GRAM-NEGATIVOS</b>	105 (39,9)	206 (78,3)
• <u>Fermentadores</u>	76 (28,3)	158 (60,1)
<i>Escherichia coli</i>	15 (5,6)	78 (29,6)
Tribo <i>Klebsiellae</i>	50 (18,6)	57 (21,7)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i>	11 (4,1)	23 (8,7)
• <u>Não-Fermentadores</u>	29 (10,8)	48 (18,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (4,4)	41 (15,6)
<i>Acinetobacter</i> spp	17 (6,3)	7 (2,7)
<b>FUNGOS</b>		
<i>Candida</i> spp	20 (7,4)	18 (6,8)



Tabela 8. Fenótipos de resistência a antibióticos em isolados de sangue e urina de pacientes não críticos do HC-UFG no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007, provenientes de infecções hospitalares

Microorganismo / Resistência a antimicrobiano	Sangue (n= 248)		Urina (n = 245)		TOTAL (n = 493)	
	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**	n*	Fenótipo (%)**
<i>Staphylococcus aureus</i> / Oxacilina	47	21 (44,7)	5	1 (20,0)	52	22 (42,3)
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo / Oxacilina	82	53 (64,6)	12	5 (41,7)	94	58 (61,7)
<i>Enterococcus</i> spp / aminoglicosídeos	14	4 (28,6)	22	11 (50,0)	36	15 (41,7)
<i>Enterococcus</i> spp / $\beta$ -lactâmicos	14	2 (14,3)	22	0	36	2 (5,5)
<i>Escherichia coli</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	15	3 (20,0)	78	13 (16,7)	93	16 (17,2)
<i>Escherichia coli</i> / fluoroquinolonas	15	1 (6,7)	78	18 (23,1)	93	19 (20,4)
Tribo <i>Klebsiellae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	50	20 (40,0)	57	35 (61,4)	107	55 (51,4)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i> / cefalosporina 3 <sup>a</sup> g.	11	4 (36,4)	23	1 (4,3)	34	5 (14,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / imipenem	12	5 (41,7)	41	19 (46,3)	53	24 (45,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / fluoroquinolonas	12	4 (33,3)	41	22 (53,6)	53	26 (49,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / ceftazidime	12	5 (41,7)	41	18 (43,9)	53	23 (43,4)
<i>Acinetobacter</i> spp / imipenem	17	3 (17,6)	7	0	24	3 (12,5)

\* Número total de isolados

\*\* Fenótipos de resistência

## 5 DISCUSSÃO

O uso abusivo e pouco judicioso de antimicrobianos resultou na emergência de microrganismos resistentes e multirresistentes a estes fármacos, particularmente nos hospitais (Leibovici et al., 2003). A questão é mais significativa em UTIs, onde verifica-se uma freqüência cada vez mais elevada de infecções causadas por patógenos resistentes, tanto Gram-positivos como Gram-negativos (Kollef et al., 2001), com destaque para os seguintes fenótipos: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, tribo *Klebsiellae* e *Escherichia coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas (Eggiman et al., 2001).

Devido à importância das infecções causadas por microrganismos resistentes, vários programas de vigilância, alguns governamentais como: ICARE, EPIC e SARI (“*Surveillance System of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in German Intensive Care Units*”) e outros patrocinados por indústrias farmacêuticas, como o SENTRY e o MYSTIC surgiram em diferentes países, com o objetivo de orientar melhor o controle das práticas hospitalares e consumo de antibióticos, buscando minimizar a disseminação destes microrganismos (Eggiman et al., 2001; Meyer et al., 2003; Sader et al., 2004; Mendes et al., 2005).

Estudos conduzidos pelo programa ICARE e pelo EPIC, apontaram semelhanças quando da avaliação da etiologia de infecções graves (infecções de corrente sanguínea e pneumonia) e benignas (infecção de trato urinário) com a nossa UTIA, verificando-se uma predominância de isolados de *Staphylococcus* spp coagulase negativo, com ocorrência de 24,6% vs 37% (ICARE) e 34% (EPIC) (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004) e do *S. aureus*, com 19,3% vs 13% (ICARE) e 22% (EPIC) (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004) em infecções de corrente sanguínea. A exceção foi o baixo isolamento de *Enterococcus* spp em nosso estudo, sendo este patógeno isolado em 5,3% vs 14% (ICARE) e 11% (EPIC) (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004) dos casos de ICS e em 2,6% vs 14% (ICARE) e 15% (EPIC) (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004) dos casos de ITU.

Por outro lado verificamos taxas mais altas de isolados de *P. aeruginosa* nas PAV, com 42,0% vs 17% (ICARE) e 30% (EPIC) (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004) dos casos, e de representantes da tribo *Klebsiellae*, com 23,4% vs 6% (ICARE) associadas

à ITU; o programa EPIC não apresentou dados deste patógeno em relação às ITU (Eggiman et al., 2001; CDC, 2004). Merece destaque também o fato dos pacientes internados na UTIA do HC-UFU possuírem um predomínio de representantes da família *Enterobacteriaceae* (48,1%) como agentes etiológicos das ITU, sendo a *E. coli* uns dos principais agentes etiológicos (18,2%).

Ao comparar a frequência dos fenótipos de resistência obtidos em nossa UTIA, com as relatadas pelo programa de vigilância alemão SARI, observamos que todos os microrganismos avaliados em nosso estudo apresentaram taxas de resistência superior aos relatados nas 35 unidades críticas de hospitais da Alemanha pesquisadas (Meyer et al., 2003). Em nosso estudo, observamos uma taxa de 60,0% de *S. aureus* resistente a oxacilina vs 43,8% apresentados por um estudo multicêntrico brasileiro (Sader et al., 2004), 52,9% relatado nos EUA (CDC, 2004) e 19,3% na Europa (Eggiman et al., 2001). Em compensação, a frequência de *Staphylococcus coagulase negativo* resistente a oxacilina em nosso estudo (60,0%) foi menor do que a encontrada nos EUA (76,6%) (Eggiman et al., 2001) e no Brasil (79,3%) (Sader et al., 2004).

A análise dos resultados referentes às frequências dos fenótipos de resistência de bactérias Gram-negativas e positivas recuperadas de pacientes críticos internados na UTIA do HC-UFU evidencia, quando comparado com os dados do ICARE, frequências mais altas de resistência em nosso hospital, com destaque para os Gram-negativos especialmente, *P. aeruginosa* que apresentou taxas de resistência às cefalosporinas de terceira geração, imipenem e fluoroquinolonas acima de 70,0%.

Os dados do programa ICARE apontaram 35,0% de resistência às fluoroquinolonas, 19,0% ao imipenem e 14,0% às cefalosporinas de terceira geração para *P. aeruginosa* (CDC, 2004). Obtivemos também um maior número de fenótipos de resistência da família *Enterobacteriaceae* do que o encontrado na Europa, que relatou: 9,5% de *E. coli* resistente à fluoroquinolonas (Meyer et al., 2003) vs 31,2% encontrados em nosso estudo; 6,3% de representantes da tribo *Klebsielleae* resistente às cefalosporinas de terceira geração (Meyer et al., 2003) vs 57,6% em nossa UTIA e 25,4%; 18,0% e 15,3% de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem, fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração respectivamente (Meyer et al., 2003) vs 71,7%; 76,1% e 71,7% de resistência nos isolados de pacientes críticos adultos.

Estudos realizados no Brasil pelo programa SENTRY em unidades críticas de hospitais brasileiros, mostraram taxas de resistência de 38,7% para *Enterobacter* spp., 4,4% para *E. coli*, 34,6% para *K. pneumoniae* e 43,7% para *P. aeruginosa* em relação às

cefalosporinas de terceira geração; 14,2% para *E. coli* e 50,1% para *P. aeruginosa* resistentes às fluoroquinolonas e 37,8% de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem. Em relação a bactérias Gram-positivas, 43,8% de *S. aureus* e 79,3% de *Staphylococcus* spp. coagulase negativo foram resistentes a oxacilina (Sader et al., 2004). Os resultados do programa MYSTIC, também realizado em unidades críticas brasileiras, mostraram taxas igualmente mais elevadas do que as referidas nos EUA e Europa, com 55,8% dos isolados de *P. aeruginosa*; 37,7% de *K. pneumoniae* e 13,2% de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração; além de 24,5% de *E. coli* e 36,2% de *P. aeruginosa* resistente às fluoroquinolonas e 36,1% de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem (Mendes et al., 2005).

De uma maneira geral, os resultados obtidos através destes dois programas foram semelhantes entre si, quando da comparação de fenótipos de resistência de microrganismos Gram-negativos epidemiologicamente importantes em unidades críticas brasileiras (Sader, 2004; Mendes, 2005), no entanto, em relação aos estudos com isolados obtidos em UTI de hospitais nos EUA e Europa, verifica-se uma taxa nitidamente elevada destes fenótipos.

Em relação aos microrganismos Gram-negativos, nossos resultados apontaram uma maior frequência de fenótipos de resistência do que os relatados pelo programa SENTRY e pelo MYSTIC com 57,6% vs 34,6% (SENTRY) e 37,7% (MYSTIC) (Sader, 2004; Mendes, 2005) de representantes da tribo *Klebsielleae* e 71,7% vs 43,7% (SENTRY) e 55,8% (MYSTIC) (Sader, 2004; Mendes, 2005) de isolados de *P. aeruginosa* resistentes às cefalosporinas de terceira geração, portanto, mais pronunciada do que em outras unidades críticas brasileiras. A resistência da *P. aeruginosa* frente ao imipenem foi ainda mais expressiva com 71,7% dos isolados na UTIA do HC-UFU resistentes, vs 37,8% (SENTRY) e 36,1% (MYSTIC) (Sader, 2004 et al.; Mendes et al., 2005). Em relação às fluoroquinolonas encontramos resistência de 76,1% vs 50,1% (SENTRY) e 36,2% (MYSTIC) (Sader et al., 2004; Mendes et al., 2005) para *P. aeruginosa*.

Em estudos prévios realizados na UTIA com o objetivo de pesquisar fenótipos de resistência em microrganismos isolados de pacientes acometidos por pneumonia associada a ventilação mecânica, foram encontradas frequências mais baixas de *S. aureus* resistente a oxacilina (39,5%) (Lima, 2007), *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem (50,0%) e representantes da tribo *Klebsielleae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração (44,0%) (Vilela et al., 2006).

O sistema NNIS, além de divulgar a frequência de resistência entre os agentes etiológicos importantes em infecções hospitalares, elabora percentis (25%, 50%, 75% e 90%) que permitem uma melhor comparação de nossos achados com os dados americanos. Assim, as frequências de 60,0% de isolados de *S. aureus* resistentes a oxacilina e 60,0% de *Staphylococcus* spp coagulase negativo também resistentes à oxacilina, corresponderam aos percentis 75% e 25%, respectivamente (CDC, 2004), demonstrando que a taxa de resistência observada em nosso estudo para o *S. aureus* estava acima da média encontradas nas unidades críticas norte-americanas, uma vez que destas, 75% obtiveram valores menores do que o encontrado por nós, enquanto que, a taxa de resistência do *Staphylococcus* spp coagulase negativo correspondeu ao chamado primeiro quartil (25%), ou seja, tal taxa de resistência foi observada em apenas ¼ das unidades críticas americanas que participaram do estudo.

Ao proceder a mesma análise de percentis para os bacilos Gram-negativos avaliados em nossa pesquisa, todos os microrganismos deste grupo apresentaram taxas de resistência acima dos valores definidos como 90% pelo estudo do ICARE, ou seja, a maioria das unidades críticas norte-americanas avaliadas (90%) obtiveram menor frequência de fenótipos de resistência do que a nossa unidade.

O inquérito de prevalência que realizamos do consumo de antibióticos na UTIA mostrou que a classe mais prescrita foi a das cefalosporinas (49,6%), seguida por vancomicina (37,4%) e carbapenêmicos (26,6%). Estes antibióticos estão relacionados a maioria dos fenótipos investigados e aos detectados em frequências mais altas excetuando-se os glicopeptídeos, utilizados no tratamento de infecções hospitalares causadas por Gram-positivos, cuja resistência está também ligada ao seu uso frequente e usualmente por tempo prolongado (Peterson, 2005).

As cefalosporinas são os antibióticos mais indicados para infecções por Gram-negativos, sendo a resistência destes microrganismos estão usualmente associadas à inativação enzimática por  $\beta$ -lactamases, sintetizadas a partir de genes cromossomais e/ou plasmidiais. Assim, o uso frequente dessa classe de antibióticos está ligada à emergência de isolados de membros da família *Enterobacteriaceae* produtores de ESBL ( $\beta$ -lactamase de amplo espectro), além de representar fator de risco para infecção por MRSA (Peterson, 2005).

As ESBLs inativam penicilinas e cefalosporinas, exceto cefamicinas e monobactâmicos; são associadas frequentemente à *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*,

codificadas por genes plasmidiais e neutralizadas por inibidores de  $\beta$ -lactamase, tais como o ácido clavulânico (Gniadkowski, 2001); enquanto as cefalosporinas codificadas pelo gene *ampC*, são cromossomais ou plasmidiais e expressos por *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* e *Providencia* spp., são resistentes às cefalosporinas e não são inibidas pelo ácido clavulânico. Ambos os mecanismos podem ser ocasionalmente encontrados na mesma amostra (Coudron et al., 2000). A alta prescrição de cefalosporinas na unidade crítica avaliada pode justificar parte da frequência elevada de isolados da tribo *Klebsielleae* (57,6%) e *E. coli* (18,7%) resistentes às cefalosporinas de terceira geração.

A classe dos carbapenêmicos caracteriza-se por possuir considerável estabilidade à inativação por  $\beta$ -lactamases, mas, amostras hospitalares de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. desenvolveram resistência a estes antibióticos, através da sua inativação por metalo  $\beta$ -lactamases (carbapenemases) além da resistência a outras classes de antibióticos, como aminoglicosídeos, expressas por genes localizados em estruturas denominadas integrons que possibilitam a sua captação e recombinação sítio-específico a partir do ambiente (Peterson, 2005). A observação de 71,7% de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem pode estar diretamente relacionado à grande prescrição de carbapenêmicos na unidade avaliada.

Embora infecções hospitalares em UTIs pediátrica e neonatal sejam frequentes e importantes (Kawagoe, 2001), particularmente no Brasil (Abramczyk, 2003), o número de isolados de sangue (29) e de urina (12) no período em que nossa investigação foi realizada, não permite muitas considerações, no entanto, merece registro que aproximadamente 70% dos *Staphylococcus* spp coagulase negativo foram resistentes à oxacilina enquanto não foram encontrados fenótipos de resistência do *S. aureus*.

Em relação aos pacientes não críticos, a exemplo do observado na UTIA, a etiologia de ICS, foi composta predominantemente por cocos Gram-positivos, especialmente *Staphylococcus* spp coagulase negativo (30,6%) e *S. aureus* (17,5%), enquanto nas infecções de trato urinário predominaram bacilos Gram-negativos, com destaque para *E. coli* (29,6%), tribo *Klebsielleae* (21,7%) e *P. aeruginosa* (15,6%). Ao comparar nosso estudo com outro conduzido em hospitais brasileiros envolvendo apenas pacientes não críticos, observa-se uma inversão na etiologia das infecções de corrente sanguínea, com predomínio do *S. aureus* (23,6%) sobre o *Staphylococcus* spp coagulase negativo (12,0%), em relação às infecções de trato urinário, também predominaram a *E.*

*coli* (47,6%), *P. aeruginosa* (12,6%) e tribo *Klebsielleae* (9,8%) como os principais agentes etiológicos (Sader et al., 2001).

As freqüências dos diversos microrganismos com fenótipos de resistência epidemiologicamente importantes em pacientes de hospitais na Europa relatados pelo programa EARSS foi de 2% de *S. aureus* resistentes a oxacilina em hospitais do norte do continente, 27% na França, e acima de 50% na Romênia e em Chipre, *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração variou entre 1-5% nas regiões norte e central do continente; 5-10% na Inglaterra, Espanha, Itália e Grécia; 10-25% em Portugal e 25-50% na Romênia e Bulgária, já a resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas foi observada em 10% dos isolados no norte do continente; 10-25% no centro e 25-50% na Península Ibérica, Itália e Bulgária. Para isolados de *K. pneumoniae* resistente às cefalosporinas de terceira geração foram encontradas taxas que variaram entre 1-5% no norte do continente, França e Holanda; 5-10% na Alemanha e acima de 50% na Romênia e Grécia (EARSS, 2006).

Entre os microrganismos Gram-negativos não fermentadores os resultados foram os seguintes: *P. aeruginosa* resistentes às cefalosporinas de terceira geração variando entre 5-10% na França e na Espanha, até 25% na Alemanha, 25-50% na Polônia e Grécia e acima de 50% na Romênia. *P. aeruginosa* resistentes às fluoroquinolonas: 10-25% na Finlândia, Espanha e Alemanha, 25-50% na França, Polônia, Grécia e Bulgária e acima de 50% na Romênia, a resistência aos carbapenêmicos para esse microrganismo foi de 10-25% no oeste, centro e norte do continente, exceto na Noruega, aonde verificou-se resistência variável entre 1-5%, com uma taxa superior a 50% na Romênia (EARSS, 2006).

A comparação entre os isolados de infecções hospitalares em unidades não-críticas de nosso hospital com os diferentes países ou regiões européias, revelou similaridades entre nossas taxas de *S. aureus* resistente a oxacilina com a de hospitais na Europa Ocidental, de *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração e os achados em Portugal e na Romênia, de *E. coli* resistente às fluoroquinolonas com a região central do continente; de *K. pneumoniae* resistente às cefalosporinas de terceira geração com o relatado na Romênia e Grécia; assim como, a taxa de *P. aeruginosa* resistente às cefalosporinas de terceira geração foi compatível com os dados da Polônia e Grécia, bem como a freqüência de *P. aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas foi semelhante a observada na Polônia, Grécia e Bulgária além de semelhança de nossos resultados de *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos com os achados na Romênia (EARSS, 2006).

Em resumo, a situação observadas nas enfermarias de clínicas médicas e cirúrgicas foi parecida com a de serviços correspondentes em hospitais do leste europeu.

A comparação de fenótipos de resistência isolados de unidades não críticas do HC-UFU, com dados correspondentes nos EUA, apontou uma semelhança em relação a resistência à oxacilina por parte do *S. aureus*, 42,3% em nosso estudo vs 46,0% (CDC, 2004) e do *Staphylococcus* spp coagulase negativo com, 61,7% em nosso hospital vs 65,7% (CDC, 2004). No entanto, a resistência entre os bacilos Gram-negativos foi mais acentuada em nosso hospital com 45,3% de isolados de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem vs 12,3% (CDC, 2004), 49,0% de *P. aeruginosa* resistente às fluoroquinolonas vs 27,7% (CDC, 2004) e 43,4% de *P. aeruginosa* resistentes às cefalosporinas de terceira geração vs 8,8% (CDC, 2004); além de 51,4% de representantes da tribo *Klebsielleae* resistente às cefalosporinas de terceira geração vs 5,8% nos EUA (CDC, 2004) e 20,4% de *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração vs 8,2% (CDC, 2004).

Em um estudo multicêntrico nacional, o programa SENTRY apontou taxas de resistência de *S. aureus* e *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistente a oxacilina de 34,0% e 80,1%, respectivamente, entre pacientes não críticos (Sader et al., 2001). Os nossos resultados revelaram uma freqüência de isolados de *S. aureus* resistente a oxacilina um pouco maior (42,3%) e bem menor para *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistente à oxacilina (61,7%). Entre os Gram-negativos, encontramos resistência de 17,2% dos isolados de *E. coli* frente as cefalosporinas de terceira geração vs 7,4% publicado pelo SENTRY (Sader et al., 2001) e 20,4% vs 10,9% (Sader et al., 2001) de resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas. Os 41,2% de representantes da tribo *Klebsielleae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração verificados por Sader e colaboradores (2001), foram um pouco menor do que os 51,4% encontrados no nosso estudo, além disso, nossos achados de 43,4%; 49,0%; 45,3% vs 40,5%, 41,3% e 30,2% de isolados de *P. aeruginosa* resistentes às cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e imipenem (Sader et al., 2001), respectivamente, demonstram uma maior resistência da *P. aeruginosa* ao imipenem em nosso hospital.

Ao comparar as freqüências de fenótipos de resistência isolados de pacientes não críticos de nosso estudo, com a respectiva tabela de percentis do CDC, verifica-se que os valores de 42,3% de *S. aureus* resistentes à oxacilina, bem como, os 61,7% de *Staphylococcus* spp coagulase negativo resistentes à oxacilina, se enquadram no percentil 50%. Em relação aos bacilos Gram-negativos, assim como o observado para



isolados de unidades críticas, os resultados foram superiores ao percentil 90% (CDC, 2004).

Um último detalhe que merece comentário, é que apesar da literatura relatar uma maior frequência de fenótipos de resistência em isolados obtidos do trato urinário (Maki, 2001) tanto em pacientes críticos como não críticos, uma vez que antibióticos das classes dos  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas e a maioria das cefalosporinas são excretadas por via renal, atingindo rapidamente uma grande concentração urinária e conseqüentemente, privilegiando o desenvolvimento de cepas resistentes no local (Gupta, 2001); além do fato de a bexiga ser um importante reservatório de potenciais patógenos causadores de infecções nosocomiais, especialmente Gram-negativos (Vollaard, 1994), nosso estudo não apontou diferenças significantes entre a frequência de resistência aos antimicrobianos entre os isolados dos diferentes sítios anatômicos avaliados.

## 6 CONCLUSÕES

- Os estafilococos foram os principais agentes etiológico de ICS, enquanto os bacilos Gram-negativos predominaram nas ITU, tanto em pacientes críticos quanto não críticos, enquanto a *P. aeruginosa* e o *S. aureus* foram os principais patógenos recuperados de PAV dos pacientes internados na UTIA.
- De uma forma geral, a frequência de fenótipos de resistência em isolados obtidos tanto de pacientes em unidades críticas quanto não críticas foi superior ao apresentado pela literatura.
- Não houve uma grande variação entre as taxas de resistência observadas nas unidades críticas e não críticas, o que sugere uma disseminação dos fenótipos de resistência no HC-UFU, exceto para os isolados de *P. aeruginosa* que apresentaram maior resistência aos antibióticos na UTIA do que em outros setores do hospital.
- A alta prescrição de cefalosporinas pode ter sido um dos fatores que auxiliaram na emergência de isolados da família *Enterobacteriaceae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e MRSA, bem como, a elevada prescrição de carbapenêmicos poderia estar relacionada ao número expressivo de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem na UTIA, entretanto, este não pode ser apresentado como o único argumento que justifique a elevada frequência de resistência desses patógenos.
- O pequeno número de patógenos isolados na UTI neonatal e pediátrica, durante o período do estudo, prejudicaram análises mais apuradas dos agentes etiológicos, bem como das frequências de resistência nesta unidade.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

ABRAMCZYK, M. L. *et al.* Nosocomial Infection in a Pediatric Intensive Care Unit in a Developing Country. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 7, n. 6, p. 375-380, Dec. 2003.

BASELSKI, V.; WUNDERINK, R.G. Bronchoscopic Diagnosis of Pneumonia. **Clinical Microbiology Reviews**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 533-558, Oct. 1994.

BRITO, D.V.D. *et al.* Outbreaks associated to bloodstream infections with *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp in premature neonates in a university hospital from Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 37, p. 101-107, Abr./Jun. 2003.

CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **American Journal of Infection Control**, New York, v. 32, p. 470-85, Dec. 2004.

CHASTRE, J.; FAGON, J.Y. Ventilator-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 165, p. 867-903, Apr. 2002.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8<sup>th</sup> ed. Approved M2-A8, **CLSI**, v. 23, n. 1, p. 1-173, Jan. 2003.

COUDRON, P.E.; MOLAND, E.S.; THOMSON, K.S. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a veterans medical center. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 38, n. 5, May 2000.

EGGIMAN, P.; PITTET, D. Infection Control in the ICU. **Chest**, Northbrook, v. 120, p. 2059-2093, Dec. 2001.

EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM. EARSS Annual Report 2005. **Relatório**. Bilthoven, 2006.

---

<sup>1</sup> De acordo com a norma NBR 6023/2002 (Associação Brasileira de Normas Técnicas)

FRIDKIN, S.K.; GAYNES, R.P. Antimicrobial resistance in intensive care units. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 303-316, Jun. 1999.

GNIADKOWSKI, M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. **Clinical and Microbiology Infection**, Basel, v. 7, n. 11, p. 597-608, Nov. 2001.

GRAVE, N. Estimating the costs of hospital acquired infection. 2002. Tese (PhD em economia) – Development Studies Institute, London School of Economics, London, 2002.

GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; STAMM, W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 135, p. 41-50, Jul. 2001.

HANBERGER, H. *et al.* Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 48, p. 161-176, Jul. 2001.

HORAN, T.C.; GAYNES, R.P. Surveillance of nosocomial infections. *In*: Mayhall, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 94, p. 1659-1702.

HUGONNET, S. *et al.* Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 10, n. 1, p. 76-81, Jan. 2004.

JONES, M.E. *et al.* Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North America Surveillance study (2000-2002). **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, London, v. 3, n. 14, p. , Jul. 2004. Disponível em <<http://www.ann-clinmicrob.com/content/3/1/14>>. Acesso em: 05 mar. 2006.

KAWAGOE, J.Y. *et al.* Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5 year prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, New York, v. 29, p. 109-15. Apr. 2001.

KOLLEF, M.H.; FRASER, V.J. Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 134, p. 298-314, Feb. 2001.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido**. 5 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. p. 434,

LAUPLAND, K. B. *et al.* Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. **Critical Care**, London, v. 9, n. 2, p. 60-65, Feb. 2005.

LEIBOVICI, L. *et al.* Considering resistance in systematic reviews of antibiotic treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 52, p. 564-571, Sep. 2003.

LIMA, R.C. Pneumonia em pacientes sob ventilação mecânica por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina internados em UTI de adultos: aspectos microbiológicos, clínicos e epidemiológicos. 2007. Dissertação (Mestrado em Genética e Bioquímica) – Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2007.

MAKI, D.G.; TAMBYAH, P.A. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 7, n. 2, p. 1-6, Mar-Apr. 2001.

MENDES, C. *et al.* Antimicrobial Susceptibility in Intensive Care Units: MYSTIC Program Brazil 2002. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 1, p. 44-51, Feb. 2005.

MEYER, E. *et al.* Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care unit (SARI). **Infection**, München, v. 31, p. 208-215, Aug. 2003.

OKEKE, I. N. *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. **THE LANCET Infectious Disease**, Oxford, v. 5, p. 568-580, Sep. 2005.

PETERSON, L.R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. **Clinical and Microbiology Infection**, Basel, v. 11 (suppl. 5), p. 4-16, Oct. 2005.

PITTET, D. Nosocomial Bloodstream Infections. *In*: WENZEL, R.P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. cap. 33, p. 711-769.

PÓ, M.V. *et al.* O controle de infecção hospitalar no Brasil e os Consumidores. **IDEC parceiro do consumidor**, São Paulo, Jun. 2006. Disponível em <[http://www.idec.org.br/arquivos/relatorio\\_IH.pdf](http://www.idec.org.br/arquivos/relatorio_IH.pdf)>. Acesso em: 15 fev. 2007.

RIBAS, R. M. Avaliação da presença de *Enterococcus* resistente a Vancomicina (VRE) em pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. In: VI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 1998, Campos do Jordão. Resumos. p. 152.

SADER, H.S. *et al.* 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, n. 4, p. 200-214, Aug. 2001.

SADER, H. S. *et al.* SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 1, p. 25-79, Feb. 2004.

SAFDAR, N.; CRNICH, C.J.; MAKI, D.G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. **Respiratory Care**, Irving, v. 50, n. 6, p. 725-741, Jun. 2005.

STAMM, A. M. N.; COUTINHO, M. S. S. A. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 27-33, Mar. 1999.

STARLING, C.E.F. *et al.* Impacto das infecções hospitalares na lucratividade de hospitais privados brasileiros. **Prática Hospitalar**, São Paulo, n. 34, Jul-Ago. 2004.

STREIT, J.M. *et al.* Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 24, p. 111-118, Aug. 2004.

SUETENS, C. *et al.* European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 65 (s. 2), p. 171-173, Jun. 2007.

VILELA, C.A.P *et al.* Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em pacientes adultos críticos em um hospital universitário brasileiro: etiologia, resistência aos antibióticos e fatores de risco. In: 2º Congresso Mineiro de Infectologia, 2006, Uberlândia. **Anais do 2º Congresso Mineiro de Infectologia**. p. 14.

VOLLAARD, E.J.; CLASENER, H.A.L. Colonization Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 38, n.3, Mar. 1994.

WATNICK, P.; KOLTER, R. Biofilm, City of Microbes. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 182, n. 10, p. 26755-2679, May 2000.

WEBER, D.J.; RAASCH, R.; RUTALA, W.A. Nosocomial infections in the ICU: The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. **Chest**, Northbrook, v. 115, p. 34-41, Mar. 1999.

WIBLIN, R. T. Nosocomial Pneumonia. *In*: WENZEL, R. P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. cap. 35, p. 807-819.

WOODFORD, N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. **Clinical and Microbiology Infection**, Basel, v. 11 (suppl. 3), p. 2-21, May 2005.

**ANEXO I*****FICHA PARA ACOMPANHAMENTO MENSAL DO USO DE  
ANTIMICROBIANOS***

Dia:	
Unidade Hospitalar:	
Total de pacientes:	
Número de pacientes em uso de antimicrobianos:	
<b>DESCRIÇÃO DOS PACIENTES</b>	
Antibióticos utilizados	Indicação
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	



## ANEXO II

### ***TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***

O *Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho*, membro do **Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HC da UFU e professor titular de Microbiologia** da Universidade Federal de Uberlândia, coordenará uma pesquisa com o objetivo de realizar um estudo sobre os padrões de resistência específicas para infecções graves (sepsis e pneumonia) e benignas (infecções do trato urinário) em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do HC da UFU. Para maiores informações o paciente/responsável pode entrar em contato diretamente com o pesquisador através do fone: 3218-2236 ou com o Comitê de Ética no telefone: 3218-4131.

**Se eu ou meu responsável concordar em participar deste estudo:**

Autorizo que os dados demográficos e clínicos que estão associados à colonização/infecção por este microorganismo sejam coletados a partir de meu prontuário, assim como a coleta de espécimes clínicos: sangue, lavado ou secreção traqueal e urina, utilizando procedimentos de rotina pelo hospital de modo que não acarretará problemas locais ou gerais para os pacientes.

Tenho plena consciência e total liberdade para me informar quanto ao resultado da pesquisa, bem como desistir a qualquer momento do projeto o qual estou envolvido. Os dados serão discutidos com outros pesquisadores, mas sem que em nenhum momento haja perda da minha privacidade.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

**Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho**  
Coordenador da pesquisa (3218-2236)

Comitê de Ética em Pesquisa Humana  
Universidade Federal de Uberlândia, campus Santa Mônica, bloco 1J  
Telefone: 3239-4131 / 3239-4531

## ANEXO III



Universidade Federal de Uberlândia  
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
 Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 02406

**Registro CEP: 018/06**

**Projeto Pesquisa:** *“Bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospital universitário brasileiro”*

**Pesquisador Responsável:** Paulo Pinto Gontijo Filho

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

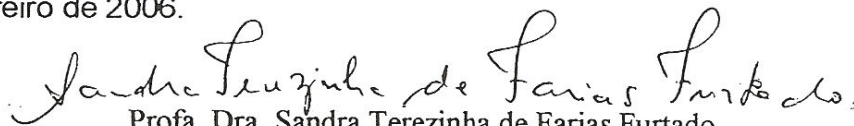
Situação: Projeto aprovado.

**Data para entrega do Relatório Final: dezembro/2006**

**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.

Uberlândia, 20 de fevereiro de 2006.

  
 Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

*(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)*

- 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 do 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 aprovatório 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, conforme norma da Res. 196/96 CNS.