

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Papel das  $\beta$ -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos  
carbapenêmicos

Carla Cristielle Cardoso

Monografia apresentada à coordenação do  
curso de Ciências Biológicas, da Universidade  
Federal de Uberlândia para a obtenção do grau  
de Bacharel em Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG

Julho – 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE BIOLOGIA**  
**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Papel das  $\beta$ -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos  
carbapenêmicos

Carla Crisitelle Cardoso

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Monografia apresentada à coordenação do  
curso de Ciências Biológicas, da Universidade  
Federal de Uberlândia para a obtenção do grau  
de Bacharel em Ciências Biológicas.

Uberlândia - MG

Julho - 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Papel das  $\beta$ -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos  
carbapenêmicos

Carla Cristielle Cardoso

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM/UFU)

Homologado pela coordenação do Curso de

Ciências Biológicas em \_\_/\_\_/\_\_

Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia - MG

Julho - 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Papel das  $\beta$ -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos  
carbapenêmicos

Carla Cristielle Cardoso

Aprovado pela Banca Examinadora em: 02 /07 /18      Nota: 92

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia, 02 de julho de 2018.

## Agradecimentos

A Deus por me guiar em todos os caminhos percorridos, pela minha vida, saúde e por não me deixar desistir nos momentos difíceis.

A minha família por sempre me apoiar e incentivar ir em busca dos meus sonhos, por estarem comigo quando ninguém mais esteve.

A minha orientadora por toda a dedicação, paciência, carinho e empenho durante todo o projeto. Pelos conselhos e broncas que me auxiliaram a crescer pessoal e profissionalmente, por além de ser minha orientadora se tornou uma grande amiga. Obrigada por me ouvir e por fazer a diferença na minha graduação.

A técnica do laboratório Claudete que sempre nos auxiliou durante as pesquisas, pela paciência e carinho.

Aos meus amigos que durante esta caminhada estiveram presentes, que me ouviram quando precisei, que me amparam com um abraço ou até mesmo com uma bronca mas que nunca me deixaram sozinha, em especial Milene Rocha e Jaqueline Ramos obrigada por sempre estarem presentes na minha vida.

A minha dupla de laboratório Nilo Costa por todo o companheirismo, dedicação e empenho com este trabalho. Obrigada por sempre fazer das reuniões momentos alegres e descontraídos.

Ao Hospital e Maternidade Municipal e Laboratório Check up Medicina Diagnóstica por tornar este trabalho possível e pela disponibilização das amostras.

## Resumo

A Infecção Relacionada à Assistência à Saúde é um problema importante de saúde pública, porque está intimamente ligada a resistência aos antimicrobianos. As principais infecções que ocorrem são as do trato respiratório, urinárias, de corrente sanguínea associadas ou não ao uso de cateter, além das infecções ósseas. *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais patógenos que causam infecção hospitalar no Brasil, pois pode apresentar resistência natural ou adquirida a uma grande quantidade de antimicrobianos, como os  $\beta$ -lactâmicos pela produção de  $\beta$ -lactamases. Com isto, este estudo teve como objetivo relacionar as infecções por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e a produção de  $\beta$ -lactamases, nos anos de 2013 a 2016 no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, avaliando o perfil de resistência aos antimicrobianos através de testes fenotípicos para a produção de  $\beta$ -lactamases. As infecções mais frequentes foram as de trato respiratório, em pacientes com idade superior a 40 anos. As amostras apresentaram resistência principalmente a cefepime, gentamicina e ciprofloxacina e a produção de MBL foi a principal  $\beta$ -lactamase encontrada. A análise da multirresistência é uma questão importante para a definição da terapia mais apropriada e, principalmente, para aplicação de medidas com o objetivo de conter a disseminação destes microrganismos.

Palavra chave: infecções hospitalares, *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobianos

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	6
2.1 OBJETIVO GERAL .....	6
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	7
3.1 LOCAL DE ESTUDO E TIPO DE ESTUDO .....	7
3.2 AMOSTRAS .....	7
3.3 CULTIVO PRIMÁRIO .....	7
3.4 PESQUISA DE ESBL .....	8
3.5 PESQUISA DE AmpC .....	8
3.6 PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES e OUTRAS .....	8
3.7 ANÁLISE DOS DADOS E ÉTICA DO ESTUDO .....	9
4. RESULTADOS .....	10
5. DISCUSSÃO .....	14
7. CONCLUSÃO .....	20
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21
9. ANEXO .....	25
10. APÊNDICE .....	26

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar, também é conhecida como nosocomial ou ainda como, Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS), é definida pela portaria nº. 2.616/98 do Ministério da Saúde, como qualquer processo infeccioso que se manifesta durante a internação do paciente no hospital que possa ser associado a sua internação, ou até mesmo após a sua alta hospitalar (BRASIL, 1998).

As IRAS são consideradas um problema importante na saúde pública, pois estão relacionadas a ampla resistência bacteriana aos antimicrobianos, sendo associadas a custos elevados na assistência, períodos prolongados na hospitalização e aumento na mortalidade (WATANABE et al., 2015).

São muitas as infecções que podem acometer os pacientes hospitalizados, porém as infecções mais frequentes são as do trato respiratório, urinárias, de corrente sanguínea associadas ou não ao uso de cateter, além das infecções ósseas. Os principais micro-organismos responsáveis pelas infecções são *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp. e *Candida* sp. (NOGUEIRA, 2009).

Um dos principais patógenos de infecção hospitalar no Brasil é a *Pseudomonas aeruginosa* é, atingindo principalmente os pacientes imunossuprimidos (BOMFIM & KNOB, 2013). Este micro-organismo pertence a família Pseudomonadaceae, apresentando-se na forma de bacilos Gram negativo, aeróbio, não-esporulado, não fermentador de glicose e móvel, devido à presença de um flagelo polar. Esta espécie produz com frequência os pigmentos piocianina que possui cor azulada, enquanto que a pioverdina apresenta uma cor verde brilhante (fluorescente). Além destes, algumas amostras podem apresentar outros

pigmentos hidrossolúveis, como a piorrubina que apresenta a coloração avermelhada e a piomelanina de cor marron e preto (FERREIRA & LALA, 2010).

Esta espécie tem sido associada a diversas variedades de infecções como a do trato urinário, peritonites em caso de pacientes submetidos à hemodiálise, bacteremias, septicemias, infecções do trato respiratório, ouvido e pele. *P. aeruginosa* é a principal causa de infecções hospitalares entre os bacilos Gram negativos não fermentadores de glicose (FERREIRA & LALA, 2010). Neste ambiente, as fontes de contaminações são os aparelhos de respiração, sistemas de hemodiálise, pias, desinfetantes, porém podem ser isoladas de água, plantas, solo e tecidos de animais. Sua presença na água e no solo favorece sua chegada até o intestino humano (SIMÕES, 2016).

Este micro-organismo pode apresentar resistência natural ou adquirida a grande número de antimicrobianos utilizados na prática clínica como por exemplo aos  $\beta$ -lactâmicos (NEVES et al., 2011). A resistência aos  $\beta$ -lactâmicos ocorre por mecanismos variados, como pela produção da  $\beta$ -lactamase do tipo AmpC,  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs), carbapenemases, diminuição da permeabilidade celular e mecanismo de efluxo (PAVIANI et al., 2003).

Os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos possuem um mecanismo de ação comum ao grupo. Eles atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana, através de um mecanismo que bloqueia a transpeptidação responsável pela união dos componentes individuais do peptidoglicano (POSSEBON & CAMARGO, 2003).

Os antimicrobianos carbapenêmicos, uma subclasse de  $\beta$ -lactâmico, se ligam às PBPs (Proteína Ligadora de Penicilina) presentes na parede celular bacteriana, provocando a lise osmótica da bactéria. Estes são mais resistentes à hidrólise pela maioria das  $\beta$ -lactamases, tanto cromossômicas como plasmídias, quando comparados com outros  $\beta$ -lactâmicos (POSSEBON & CAMARGO, 2003).

Vários antimicrobianos são empregados em infecções ocasionadas por bactérias Gram negativas, mas normalmente os carbapenêmicos são mais eficazes (MATA & ABEGGI, 2007). A perda da permeabilidade e o mecanismo ativo de efluxo podem afetar a atividade de outros tipos de fármacos como aminoglicosídeos e quinolonas (PAVIANI et al., 2003).

Dentre as bactérias Gram negativas, a produção de  $\beta$ -lactamases é o mais importante mecanismo de resistência contra agentes  $\beta$ -lactâmicos. Em 1983, um novo grupo de enzimas logo nomeadas de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) foi detectado em cepas de *Serratia marcescens* e *Klebsiella pneumoniae* na Alemanha (DALMARCO et al., 2006). Este grupo de enzimas foi primeiramente referido como resultado de genes presentes em plasmídeos, como o TEM-1, TEM-2 e SHV-1, os quais sofreram mutações semelhantes, resultando em acréscimo de sua ação sobre as cefalosporinas, pois não se restringe apenas às penicilinas e cefalosporinas de primeira e segunda geração mas, também, sobre as oxiaminocefalosporinas (Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona) e monobactams (Aztreonam). As ESBLs, geralmente podem ser bloqueadas por inibidores de  $\beta$ -lactamases, como Clavulanato, Sulbactam e Tazobactam (DALMARCO et al., 2006; OLIVEIRA, 2008).

Os micro-organismos produtores de metalo-  $\beta$ -lactamase (MBL) começaram a ser descritos no Brasil em 2002, sendo responsáveis pelos elevados níveis de resistência aos carbapenêmicos. A exceção do aztreonam, essas enzimas degradam todos os  $\beta$ -lactâmicos, incluindo as associações com inibidores comerciais de  $\beta$ -lactamases. As MBLs podem ser inibidas pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e o ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA) (DANTAS, 2015). O grupo MBL é representado por enzimas tipo imipenem (IMP), Verona integron-encoded metalo-  $\beta$ -lactamase (VIM), German imipenemase (GIM), Seoul imipenemase (SIM), São Paulo metalo-  $\beta$ -lactamase (SPM-1), Australian imipenemase (AIM), Kyorin health science metalo-  $\beta$ -lactamase (KHM-1), New Delhi metalo-  $\beta$ -

lactamase (NDM-1), Dutch imipenemase (DIM-1) e Tripoli metallo-  $\beta$ -lactamase (TMB-1) (NEVES et al., 2011).

Já as carbapenemases de classe A compreendem cinco grupos: SME, IMI, NMC, KPC e GES/IBC. Os grupos SME, IMI e NMC são principalmente de codificação cromossômica e nunca foram detectados em *Pseudomonas*. As carbapenemases tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) foram descritas pela primeira vez em *Klebsiella pneumoniae* em 1996, na Carolina do Norte nos Estados Unidos. As carbapenemases KPC são plasmidiais. As bactérias que produzem a enzima carbapenemases do tipo KPC são resistentes a todos os antimicrobianos lactâmicos; cefalosporinas, penicilinas e o aztreonam. Quando os isolados adquirem a KPC, frequentemente são resistentes a outras classes de antimicrobianos que são utilizados também com tratamento (COTRIM et al., 2012).

As  $\beta$ -lactamases tipo OXA (oxcilinase), classe D se detectam principalmente em *Acinetobacter baumannii*. Como característica de definição, as OXA inicialmente se caracterizam por seus elevados quocientes de resistência à cloxacilina e oxacilina. Em geral a ação das carbapenemases tipo OXA, é reduzido às, cefalosporinas de espectro estendido, mas para os monobactams é praticamente nula (NICOLAU & OLIVER, 2010).

As  $\beta$ -lactamases cromossomais induzidas (AmpC), constituem um grupo de enzimas com características particulares, de resistência aos inibidores de  $\beta$ -lactamases. Em algumas espécies este fenômeno é constitutivo, como em *Pseudomonas aeruginosa*, porém são capazes também de produzir  $\beta$ -lactamases cromossomais induzíveis, desenvolvendo resistência as cefalosporinas de 3ª geração, durante o tratamento com estes antimicrobianos ou com outros indutores, como a cefoxitina (DALMARCO et al., 2006).

O impacto das bactérias resistentes e o uso indiscriminado de antibióticos no meio hospitalar representa uma grave ameaça para a humanidade, por constituir um problema de saúde pública (SANTOS, 2004). Justificada a grande preocupação com a emergência da

resistência bacteriana, considera-se que as intervenções para o controle da disseminação incluem estratégias voltadas para a educação dos profissionais de saúde, a detecção de pacientes colonizados (por meio da cultura de vigilância), implementação de isolamento por contato para pacientes colonizados/infectados, uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI), higienização das mãos, desinfecção de superfícies, restrição/controle do uso de antimicrobianos, manutenção de um banco de dados com a identificação de todos os pacientes colonizados/infectados, além da educação e reformulação das políticas públicas (OLIVEIRA & SILVA, 2008).

Portanto, compreender a evolução e a disseminação da *P. aeruginosa* e a expressão de seus mecanismos de resistência contra os antimicrobianos se faz importante para a melhor escolha, pelo clínico, da droga para tratar a doença, incentivando a troca da medicação. Além disso ações importantes como, higienização das mãos, uso de EPIs e educação continuada contribuem para minimizar a disseminação da resistência.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Relacionar as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e a produção de  $\beta$ -lactamases. No Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, no período de 2013 a 2016.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar o perfil de resistência das amostras de *P. aeruginosa* frente aos antimicrobianos;
- Analisar dados demográficos dos indivíduos infectados por *P. aeruginosa*.
- Avaliar por meios de testes fenotípicos de testes fenotípicos a produção de  $\beta$ -lactamases do tipo ESBL, AmpC, MBL, KPC.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 LOCAL DE ESTUDO E TIPO DE ESTUDO**

O estudo foi realizado no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia. É um hospital geral, de média complexidade, e nível secundário com 258 leitos, sendo 45 de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e capacidade para 900 saídas por mês. Estudo observacional transversal.

#### **3.2 AMOSTRAS**

As amostras de *Pseudomonas aeruginosa* foram coletadas, isoladas, identificadas, inclusive o antibiograma, pelo laboratório credenciado do hospital. No laudo do antibiograma foi possível recuperar os dados de sexo, idade, ano e local da internação.

As amostras foram estocadas no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia (LABAC), do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) da UFU, em Caldo Trypticase Soja, acrescido de 20% de glicerol, congeladas à temperatura de -20°C compondo o banco de amostras e dados e foram utilizadas para a realização dos testes fenotípicos a seguir.

#### **3.3 CULTIVO PRIMÁRIO**

A amostra após ser descongelada foi cultivada pela técnica do esgotamento, em Agar *Pseudomonas*, incubadas a 37°C, por 24 horas, para re-isolamento do microrganismo.

Para a realização dos testes descritos abaixo foram utilizadas placa de ágar Mueller-Hinton inoculada com a suspensão bacteriana em solução salina (0,85%) ajustada ao padrão 0,5 da escala de McFarland. Todas as incubações ocorreram à temperatura de 37°C, por 18 a 24 horas.

### 3.4 PESQUISA DE ESBL

A identificação de amostras produtoras de ESBL foram realizadas pelo método de sinergismo de disco duplo, colocando os discos de aztreonam (30µg), ceftazidima (30µg) e cefotaxima (30µg); dispostos a uma distância de 20mm de discos de amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Foi considerada sinergia positiva (e, portanto, detecção para a produção de ESBL), quando se observou uma ampliação do halo de inibição em alguma das cefalosporinas /aztreonam ou o aparecimento de uma terceira zona irregular de inibição (conhecida como *ghostzone*) próximo ao disco composto.

### 3.5 PESQUISA DE AmpC

A pesquisa do mecanismo de resistência AmpC foi realizada através do teste fenotípico de disco aproximação utilizando-se discos de cefoxitina, dispostos a 20 mm (centro a centro) de um disco de ceftazidima e ceftriaxona. A distorção (achatamento em forma de D) do halo de cefoxitina caracterizou o resultado positivo para a produção de AmpC cromossomal.

### 3.6 PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES e OUTRAS

Para detectadas a produção de carbapenemase foi realizado o teste com inibidores e potenciadores (sinergia) utilizando-se quatro discos de meropenem equidistantes 30 mm e adicionando as seguintes soluções a três destes discos: 10µL de EDTA (0,1M), 10µL de ácido Fenil Borônico - AFB (40mg/mL) e 10µL de cloxacilina – CLX (75mg/mL).

A interpretação dos resultados foi realizada por comparação com o tamanho do halo de inibição ao redor do disco de meropenem. O aumento no halo maior ou igual a 5mm do disco associado ao AFB, foi considerado produtor de carbapenemase KPC, quando o aumento for também no disco associado a CLX e a AFB, foi do tipo AmpC plasmidial mais perda de porina e com o EDTA, do tipo metalo-β-lactamase. Não havendo diferença para nenhum dos

discos combinados foi considerado do tipo ESBL, mais perda de porina ou presença de OXA-48 (outros), conforme recomendações de Eucast (2013).

### **3.7 ANÁLISE DOS DADOS E ÉTICA DO ESTUDO**

Os resultados obtidos foram tabulados no programa EXCELL® (Microsoft) e a análise estatística foi realizada pelo teste de Qui-quadrado, Exato de Fischer ou Teste Binomial (BioEstat), considerando o intervalo de confiança de 95% e  $P \leq 0,05$ .

Este projeto faz parte de um projeto intitulado Epidemiologia de microrganismos multirresistentes no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, na cidade de Uberlândia/MG, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o nº 463.877/13 (Anexo).

#### 4. RESULTADOS

Durante os quatro anos de estudo, foram recuperadas 144 amostras de *Pseudomonas aeruginosa*. Coletadas de pacientes do Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, com a maioria entre 41 a 80 anos de idade, tanto internados na UTI quanto fora dela, porém sem diferença estatística quando realizadas esta comparação ( $P>0,05$ ) e os isolados mais frequentes foram de trato respiratório (50,7%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, comparadas quanto ao sexo dos pacientes.

Variáveis	Total N= 144 (%)	Feminino N= 53 (%)	Masculino N= 91 (%)	P IC (95%)
<b>Infecção</b>				
Pneumonia	73 (50,7)	27 (50,9)	46 (50,5)	0,96
Trato Urinário	30 (20,8)	10 (18,9)	20 (21,9)	0,65
Sítio cirúrgico	7 (4,9)	4 (7,5)	3 (3,3)	0,25
Corrente sanguínea	31 (21,6)	12 (22,7)	19 (20,9)	0,80
Outros	3 (2,0)	0	3 (3,3)	0,18
<b>Ano</b>				
2013	43 (29,9)	20 (37,7)	23 (25,3)	0,11
2014	38 (26,4)	14 (26,5)	24 (26,4)	0,99
2015	33 (22,9)	12 (22,6)	21 (23,0)	0,95
2016	30 (20,8)	7 (13,2)	23 (25,3)	0,08
<b>Idade</b>				
0 – 20 anos	1 (0,7)	0	1 (1,1)	0,44
21 – 40 anos	16 (11,1)	3 (5,7)	13 (14,3)	0,11
41 – 60 anos	46 (31,9)	15 (28,3)	31 (34,1)	0,47

## Continuação tabela 1

61 – 80 anos	57 (39,6)	27 (50,9)	30 (32,9)	0,03*
≥ 81 anos	24 (16,7)	8 (15,1)	16 (17,6)	0,69
UTI	83 (57,6)	33 (62,2)	50 (54,9)	0,39

\*: Significância estatística; IC: Intervalo de Confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Quanto ao perfil de resistência aos antimicrobianos, os maiores índices de resistência foram à ciprofloxacina (79,9%), gentamicina (75,0%) e cefepime (73,6%). Comparando as amostras originadas de UTI com não UTI (Tabela 2). Houve três isolados resistentes a Polimixina B, duas de infecção de trato urinário e uma de infecção de corrente sanguínea, todas ocorrendo no ano de 2016.

Tabela 2 – Perfil de resistência aos antimicrobianos em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, quanto ao local de internação.

Antimicrobiano	Total N= 144 (%)	UTI N= 83 (%)	Não UTI N=61 (%)	P IC (95%)
Ceftriaxona	10 (6,9)	6 (7,2)	4 (6,5)	0,87
Cefepime	106 (73,6)	61 (73,5)	45 (73,8)	0,97
Ceftazidima	89 (61,8)	52 (62,6)	37 (60,6)	0,80
Ampicilina + sulbactam	4 (2,8)	3 (3,61)	1 (1,63)	0,47
Piperacilina + Tazobactam	89 (61,8)	55 (66,3)	34 (45,9)	0,19
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	69 (47,9)	41 (49,4)	28 (45,9)	0,67
Aztreonam	100 (69,4)	56 (67,5)	44 (72,1)	0,54
Amicacina	38 (26,4)	18 (21,7)	20 (32,8)	0,13
Tobramicina	46 (31,9)	22 (26,5)	24 (39,3)	0,10
Gentamicina	108 (75,0)	58 (69,9)	50 (81,9)	0,09

## Continuação tabela 2

Ciprofloxacina	115 (79,9)	65 (78,3)	50 (81,9)	0,58
Norfloxacina	9 (6,2)	4 (4,8)	5 (8,1)	0,40
Levofloxacina	92 (63,9)	57 (68,7)	35 (57,4)	0,16
Sulfametoxazol	3 (2,0)	3 (3,6)	-	0,13
Fosfomicina	1 (0,7)	-	1 (1,6)	0,24
Tetraciclina	6 (4,2)	4 (4,8)	2 (3,3)	0,64
Polimixina B	3 (2,0)	2 (2,4)	1 (1,6)	0,74

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para a pesquisa dos mecanismos de resistência, o indicativo de perda de porina ou oxacilinase (outros) ocorreu em 40,2%, seguido de produção de MBL (34%) ou apenas perda de porina (33,3%). Comparando a expressão da resistência nas amostras de *P. aeruginosa* quanto a distribuição dos sexos dos pacientes observou-se uma maior prevalência da perda de porina no sexo feminino e perda de porina ou produção de oxacilinase no sexo masculino (Tabela 3). Foram analisadas ainda estas distribuições dos mecanismos, quanto ao ano de ocorrências e local da internação, não havendo diferença estatística ( $P > 0,05$ ).

Tabela 3 – Distribuição dos mecanismos de resistência das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, quanto ao sexo dos pacientes.

Classificação	Total	Feminino	Masculino	P
	N=144 (%)	N=53 (%)	N= 91 (%)	IC (95%)
ESBL 1	2 (1,4)	2 (3,8)	0	0,06
AmpC 2	4 (2,8)	1 (1,9)	3 (3,3)	0,61
KPC 3	8 (5,5)	1 (1,9)	7 (7,7)	0,14
MBL 4	49 (34,0)	19 (35,8)	30 (32,9)	0,72

## Continuação tabela 3

Perda de porina 5	48 (33,3)	27 (50,9)	21 (23,1)	0,0006*
Outros 6	58 (40,2)	16 (30,2)	42 (46,1)	0,05*

ESBL Beta-lactamase de Espectro Estendido; KPC *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase; MBL Metallo-Beta-Lactamase; 1 positivo no teste de disco aproximação e negativo com EDTA, AFB e CLX; 2 positivo no teste D e AFB e CLX; 3 positivo no AFB; 4 positivo no EDTA; 5 negativo no teste D e também EDTA, AFB e CLX; 6 negativo no teste de disco aproximação e negativo com EDTA, AFB e CLX.

## 5. DISCUSSÃO

*Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno hospitalar muito frequente, sendo responsável por infecções em diversos sítios no corpo humano, principalmente em pacientes imunocomprometidos e como principal causa de infecções hospitalares dentre os bacilos Gram negativos não fermentadores de glicose (FUENTERIA et al., 2008).

A pneumonia hospitalar é uma das principais causas de mortalidade entre os pacientes críticos, sendo que o micro-organismo mais comum associado a esta doença é *Pseudomonas aeruginosa*, cuja colonização é frequentemente associada à utilização de antimicrobianos de amplo espectro. Em pacientes com vias aéreas danificadas por ventilação mecânica, trauma ou infecção viral prévia, esta colonização do trato respiratório é frequentemente seguida por pneumonia aguda, sepse e morte (SADITOK et al., 2005). Neste estudo, encontrou-se que a pneumonia foi a principal causa entre as amostras estudadas, representando 51%, independentemente do sexo paciente ou local de internação.

Segundo Santos et al. (2015) os estudos sobre o perfil microbiológico de infecções hospitalares, demonstraram que pacientes do sexo masculino são mais frequentes em UTIs. Porém Villas Boas & Ruiz (2004) não encontraram diferença na ocorrência de infecção hospitalar em relação ao sexo, mas maior incidência em pacientes de idade avançada. Neste estudo não foi encontrado diferença estatística em relação ao sexo dos pacientes quando comparados aos diferentes tipos de infecções. Porém em relação à idade, os pacientes de 61 a 80 anos, foram mais relacionados às infecções no sexo feminino, o que representou 51% dos pacientes internados.

As Penicilinas (por exemplo, ticarcilina e piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima e cefepime), monobactâmicos (aztreonam) e carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem) são muito utilizados para tratar infecções pseudomoniais. Este micro-organismo estudado é intrinsecamente resistente à maioria dos  $\beta$ -lactâmicos, devido à interação dos

sistemas de efluxo de múltiplas drogas e expressão de AmpC induzível (MORITA et al., 2014). Neste estudo as principais resistências aos antimicrobianos foram cefepime (74%), gentamicina (75%), e ciprofloxacina (80%), sendo que não houve diferença estatística quando comparados sobre a utilização dos antimicrobianos em unidades críticas e não críticas.

A resistência bacteriana aos antimicrobianos nas infecções hospitalares tem sido observada com uma frequência maior, sendo que esse aumento representa um desafio no tratamento destas infecções, tornando-se importante a escolha dos antimicrobianos utilizados (SANTANA et al., 2012). A utilização dos carbapenêmicos é cada vez mais frequente e o principal mecanismo de resistência é a produção de enzimas do tipo carbapenemases. Com a ausência dessas enzimas, os mecanismos responsáveis pela resistência aos antimicrobianos são multifatoriais, principalmente devido ao aumento da atividade das cefalosporinases, redução ou perda da expressão de porina ou a expressão da bomba de efluxo (GALETTI, 2010). Através deste estudo pode-se observar que *P. aeruginosa* é resistente à maioria dos antimicrobianos testados.

Os índices de infecção hospitalar nas UTIs tendem a serem maiores do que aqueles encontrados nos demais setores do hospital, devido à gravidade das doenças de base, aos procedimentos invasivos utilizados, o longo tempo de internação e o comprometimento imunológico, que tornam os pacientes mais susceptíveis à aquisição de infecções (LEISSER et al., 2007). Dentre os principais micro-organismos encontrados está a *P. aeruginosa*, que além de apresentar resistência aos antimicrobianos é identificada colonizando objetos cirúrgicos, medicamentos e outros equipamentos no ambiente hospitalar (BASSO et al., 2016).

Neste estudo em relação às resistências das unidades críticas e não críticas, não houve diferença estatística. Os dados encontrados não coincidem com a literatura, pois segundo LEISSER et al., (2007) índices de infecção hospitalar por micro-organismos multirresistentes aos antimicrobianos são maiores em UTIs do que em outros setores do hospital e o risco

relativo de morte é três vezes maior para pacientes que a adquiriram enquanto internados nessa unidade. Enquanto que para LIMA et al., 2007 as UTIs trata-se de um problema complexo pois neste ambiente, o paciente está exposto a um amplo risco de infecção, devido a sua condição clínica e da variedade de procedimentos invasivos realizados, aumentando a morbimortalidade, no tempo de internação e nos custos. A característica da unidade hospitalar por nos pesquisada é diferente, pois trata-se de um hospital com reduzido números de leitos, em relação aos hospitais brasileiros com atendimento exclusivo pelo sistema único de saúde, mas que atende à mais diversas causas clínicas para internação. Este fato pode auxiliar a *P. aeruginosa* caracterizar-se como um micro-organismo disseminado no ambiente hospitalar.

A polimixina foi descoberta em 1947, e a partir de 1980 deixaram de ser prescritas devido a sua nefrotoxicidade, limitando-se apenas ao uso tópico e oral. Com o surgimento ao longo dos anos de bactérias Gram negativas resistentes a todos os antimicrobianos até então conhecidos, houve a necessidade do emprego da polimixina endovenosa, que continuam ativas contra isolados de *P. aeruginosa* inclusive contra aqueles resistentes aos carbapenêmicos. O isolado de *P. aeruginosa*, que for resistente a todas as classes de antimicrobianos inclusive polimixina B, poderá ser chamado de pan-resistente (KVITKO 2010). Neste estudo foram isoladas três amostras que foram resistentes à polimixina B, sendo dois deles encontrados dentro da UTI, em decorrência de infecção do trato urinário ocorridas no mesmo mês e ano, mas com perfil de resistência diferente e a outra que não estava em unidade crítica, de uma infecção de corrente sanguínea.

O desenvolvimento de diferentes mecanismos de resistência tem um impacto clínico considerável já que compromete a eficácia de quase todas (ou mesmo todas) as drogas utilizadas como tratamento contra *P. aeruginosa*, acarretando um alto custo da terapêutica dos pacientes infectados, além do aumento do período da hospitalização e da mortalidade (SANTOS et al., 2015). As bactérias produtoras dessas enzimas representam um grande

desafio tanto para sua detecção laboratorial, quanto para o tratamento adequado das infecções por elas causadas. Isso é decorrente de vários fatores, incluindo a grande variedade de tipos, variações potenciais e afinidade destas aos diferentes  $\beta$ -lactâmicos (MACEDO et al., 2005). Neste estudo apenas duas amostras foram positivas para ESBL, ambas isoladas no sexo feminino, encontradas na UTI em anos e mês diferentes, sendo um material de secreção traqueal e outra de abscesso.

As  $\beta$ -lactamases tipo AmpC também chamadas de cefalosporinas, pertencentes a classe C, intermedeiam a resistência entre as cefalosporinas de terceira geração e inibidores de  $\beta$ -lactamases. A AmpC apresenta pouca afinidade aos Carbapenêmicos, porém quando a enzima é produzida em grande quantidade a bactéria fecha as porinas de membrana externa, diminuindo a quantidade do antimicrobiano que se encontra no espaço periplasmático permitindo que a enzima faça a hidrólise do antimicrobiano, marcando assim a resistência aos carbapenêmicos (SUÁREZ et al., 2006). Neste estudo encontrou-se quatro amostras do tipo AmpC, três amostras encontradas fora da UTI nos anos de 2015 e 2016, em decorrência de infecção do trato urinário, lavado brônquico e secreção traqueal e apenas uma amostra localizava dentro da UTI no ano de 2015, que se tratava de um lavado brônquico.

As Metallo- $\beta$ -Lactamases (MBLs) pertencem a classe B, apresentam um ou dois íons de zinco perto do sítio ativo, o que facilita a especificidade para a hidrólise dos carbapenêmicos. Os genes codificantes destas enzimas são encontrados com frequência no cromossomo bacteriano, a disseminação destas cepas podem ocorrer através de elementos móveis como por exemplo os integrons e os plasmídeos conjugativos, promovendo a transferência horizontal de MBLs em diferentes espécies bacterianas, além de promover a diversidade evolutiva dessas enzimas (CAVALCANTI, 2010). Neste estudo 49 amostras expressavam fenotipicamente esta classe, porém quando comparadas em relação ao sexo dos pacientes, não foi encontrada uma diferença significativa, para a sua ocorrência. Das 49

amostras, 33 encontravam-se internadas em UTI, sendo a pneumonia principal causa de internação. O ano que apresentou mais isolamentos foi 2014.

As KPCs (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) possuem potencial de hidrólise para praticamente todos os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, sendo capaz de inativar grupos de antimicrobianos que apresentam anel  $\beta$ -lactâmico na sua estrutura. As amostras isoladas que adquirem a KPC normalmente são resistentes também a várias outras classes de agentes antimicrobianos que são utilizados no tratamento. O gene que codifica a enzima KPC, *blaKPC*, é plasmídeo transmissível entre Enterobacteriaceae o que, pode ser facilmente transferido entre bactérias da mesma espécie ou entre espécies diferentes (COTRIM et al., 2012). Neste estudo apenas oito amostras foram positivas para KPCs, sendo que sete amostras foram isoladas na UTI nos anos de 2014 e 2015, sendo as principais amostras de secreção traqueal e infecção do trato urinário.

As bactérias Gram negativas possuem em sua composição uma membrana externa que é composta por fosfolipídios, lipopolissacarídeo e por proteínas de membrana externa. Essas são chamadas de porinas, que formam canais utilizados pela célula bacteriana. A perda dessas porinas ou a diminuição da expressão dos genes codificadores causam a redução da entrada do antimicrobiano na célula, diminuindo sua concentração interna e contribuindo para o mecanismo de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos (CAMPANA, 2013). Neste estudo foi encontrado uma diferença significativa sobre o indicativo de perda de porina em relação ao sexo dos pacientes, ocorrendo em maior quantidade no sexo feminino e em sua maioria ocorrendo no ano de 2013 sendo 26 amostras na UTI ocorrendo na maioria no ano de 2013.

Além destes mecanismos, as oxacilinase pertencentes a classe D, são capazes de hidrolisar a oxacilina, cloxacilina e carbapenêmicos a estes últimos apresentam uma baixa taxa de hidrólise quando comparada às demais classes. A OXA-48 não é inibida pelo ácido clavulânico ou tazobactam, mas hidrolisam penicilinas e fracamente carbapenêmicos,

aztreonam e cefalosporinas, sendo a resistência aparente quando outros mecanismos estão envolvidos (RIOS & ALMEIDA, 2015). Neste estudo, outros mecanismos que podem incluir a OXA-48 apresentou diferença estatística para o sexo masculino, representando 46% das amostras estudadas.

Os testes de sinergia de carbapenêmicos e inibidores de  $\beta$ -lactamases, tal como o ácido fenilborônico (AFB) para enzimas KPC, cloxacilina (CLX) para AmpC e Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para metalo-  $\beta$  -lactamases, permite estabelecer critérios interpretativos mais rígidos, podendo esperar uma melhora na especificidade dos testes fenotípicos (TARTARI, 2016). A detecção de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactâmases é uma questão importante para a definição da terapia apropriada e, principalmente, para a implementação de medidas de controle de infecção (FERNANDES, 2017).

As medidas de controle e prevenção são cada vez mais urgentes, pois são capazes de prevenir disseminação de cepas resistentes. Pois, sabendo do fenômeno da resistência antimicrobiana nos indicadores de saúde e dos elevados custos, torna-se necessário modificar as práticas de tratamento, procurando adotar aquelas que favoreçam o uso racional dos antimicrobianos e de estratégias que ajudem a preservar a eficácia. Uma das recomendações é que os antimicrobianos devam ser diferenciados segundo seu uso em profiláticos, empíricos e terapêuticos. Além disso, deve-se implementar o isolamento do paciente que está colonizado/infectado, desinfecção de superfícies, e a higienização das mãos, como medidas altamente eficazes de prevenção da dispersão da resistência bacteriana, além da utilização de luvas durante o contato com o paciente.

## 7. CONCLUSÃO

As principais amostras recuperadas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos foram pneumonia, infecção de corrente sanguínea e infecção do trato urinário. Os pacientes mais acometidos estavam entre a faixa etária de 41 a 80 anos, sendo principalmente do sexo feminino.

Além da resistência aos carbapenêmicos, houve resistência também à cefalosporinas de 4<sup>o</sup> geração, aminoglicosídeos e fluoroquinolona e a detecção de 3 amostras resistentes a Polimixina B.

Em relação à produção de  $\beta$ -lactamases a MBL foi o mecanismo mais frequente, porém outros mecanismos como, possivelmente, perda de porina e oxacilinasas tiveram relação quanto ao sexo do paciente.

Portanto, os diferentes mecanismos de resistência apresentados pela *P. aeruginosa* pode ser favorecido pela intensa utilização de antimicrobianos no ambiente hospitalar, além do fator transmissão de genes de resistência promovido pelas bactérias, esses fatores tornam importantes medidas de controle das infecções hospitalares para prevenir a transmissão de micro-organismos resistentes. Além disso novos estudos precisam ser realizados para tentar explicar a relação de mecanismos de resistência e o sexo dos pacientes acometidos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASSO. M. E.; PULCINELLI. R. S. R.; AQUINO. A. R. C.; SANTOS. K. F. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p.383-388, fev, 2016.

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, n. 3, p. 372 - 378, jun, 2004.

BOMFIM. L. B.; KNOB. A. Perfil Epidemiológico das Infecções Causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em um Hospital Privado no Município de Guarapuava-PR. **Revista Saúde. Com**, Bahia, v. 9, n. 4, p. 264 - 274, maio, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616\\_12\\_05\\_1998.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html)>, Acesso em 27/04/2017.

CAMPANA. E. H. Resistência aos Carbapenems e Sensibilidade às Cefalosporinas de Amplo Espectro em Isolados Clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*: Estudo dos Mecanismos de Resistência Envolvidos. 2013. 150 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013.

CAVALCANTI. F. L. S. Detecção de Genes de Metallo-Beta-Lactamases em Isolados Clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. 2010. 66 f. Dissertação (Mestrado)-Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

COTRIM. E. R.; ROCHA. R. D. R.; FERREIRA. M. D. F. R. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase - KPC em Enterobacteriaceae: O desafio das bactérias multirresistentes. **Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva**, Belo Horizonte, v.1, n.5, p.268-275, Jun, 2012.

DANTAS. R. C. C. Estudo Epidemiológico Molecular da Resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de sangue: produção de  $\beta$ -lactamases, perda de porina OprD e hiperexpressão de bombas de efluxo. 2015. 105 f. Dissertação (Doutorado) Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

DALMARCO. E. M.; BLATT. S. L.; CÓRDOVA. C. M. M. Identificação Laboratorial de  $\beta$ -Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) - Revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v.38, n.3, p.171-177, jul.-set, 2006.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. 1.0, dez, 2013.

FERNANDES. L. C. Perfil Fenotípico e Genético de Enterobactérias produtoras de Carbapenemase do Tipo KPC em um Hospital em Goiânia. 2017. 70 f. Dissertação (Mestrado

em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

FERREIRA. H.; LALA. E. R. P. *Pseudomonas aeruginosa*: Um alerta aos Profissionais de Saúde. **Revista Pan-americana Infectologia**, São Paulo, v.12, n. 2, p.44-50, Abr-Jun, 2010.

FUENTERIA. D. B.; FERREIRA. A. E.; GRAF. T.; CORÇÃO. G. *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 470 - 473, set - out, 2008.

GALETTI. R. Estudo de *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo-beta-lactamases e de genes envolvidos na resistência aos Carbapenêmicos. 2010. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Biociências Aplicadas a Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2010.

KVITKO. C. H. C. Eficácia da Polimixina B no Tratamento de Bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*. 2010. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LEISER. J. J.; TOGNIM. M. C. B.; BEDENDO. J. Infecções Hospitalares em um Centro de Terapia Intensiva de um Hospital de Ensino no Norte do Paraná. *Ciência Cuidado e Saúde*, Maringá, v. 6, n.2, p. 181-186, abr-jun, 2007.

LIMA. M. E.; ANDRADE. D.; HAAS. V. J. Avaliação Prospectiva da Ocorrência de infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v.19, n.3, p.342-347, set, 2007.

MACEDO. M. L. A. P.; CARTAXO. R. S.; ALMEIDA. T. C. C.; SANTANA. W. J.; COUTINHO. H. D. M. Mecanismos de Resistência e detecção das beta-lactamases. **Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.7, n. 1, p. 59-63, out, 2005.

MATA. P. T. G.; ABEGG. M. A. Descrição de Caso de Resistência a Antibióticos por *Pseudomonas aeruginosa*. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, Maringá, v. 11, n. 2, p. 20-25, Maio-Ago, 2007.

MORITA. Y.; TOMIDA. J.; KAWAMURA. Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 4, n. 422, p. 1 - 8, jan, 2014.

NEVES. P. R.; MAMIZUKA. E. M.; LEVY. C. E.; LICOPAN. N. *Pseudomonas aeruginosa* Multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 409-420, ago, 2011

NICOLAU. C. J.; OLIVER. A. Carbapenemasas en Especies del Género *Pseudomonas*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Espanha, v. 28, p. 19-28, Jan, 2010

NOGUEIRA. P. S. F.; MOURA. E. R. F.; COSTA. M. M. F.; MONTEIRO. W. M. S.; BRONDI. L. Perfil da Infecção Hospitalar em um Hospital Universitário. **Revista enfermagem da UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 96-101, jan-mar, 2009.

OLIVEIRA. A. C.; SILVA. R. S. Desafios do Cuidar em Saúde Frente à Resistência Bacteriana: uma revisão. **Revista eletrônica de enfermagem**, Goiânia, v. 10, n. 1, p. 189-197, jul-set, 2008.

OLIVEIRA. K. R. P.  $\beta$ -lactamases na Família Enterobacteriaceae: Métodos de detecção e Prevalência. 2008. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

PAVIANI. E. R.; STADNIK. C. B.; HEINEK. I. Estudo da Epidemiologia e Perfil de Sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. **Infarma**, Brasília, v. 15, n. 11-12, p. 66-70, nov-dez, 2003.

POSSEBON. M. I.; CAMARGO. E. A. Resistências Bacteriana aos Carbapenêmicos. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 60, n. 6, p. 378-382, jun, 2003.

RIOS. V. M.; ALMEIDA. M. T. G. Carbapenemases: Um Problema em Evolução. São José do Rio Preto, Set, 2015. Disponível em: <[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias\\_ACET/noticia\\_1\\_carbapenemases.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_1_carbapenemases.pdf)>. Acesso em: 01 maio 2018.

SADITOK. R. T.; BLACKWELL. T. S.; CHRISTMAN. J. W.; PRINCE. A. S. Pathogen - Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, Nova York, v. 171, n. 11, p. 1209 - 1223, jun, 2005.

SANTANA. T. C. F. S.; PEREIRA. E. M. M.; MONTEIRO. S. G.; CARMO. M. S.; TURRI. R. J. G.; FIGUEIREDO. P. M. S. Prevalência e Resistência Bacteriana aos Agentes Antimicrobianos de Primeira Escolha nas Infecções do Trato Urinário no Município de São Luís - MA. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 41, n. 4, p. 409 - 418, out - dez, 2012.

SANTOS. N. Q. A Resistência Bacteriana no Contexto da Infecção Hospitalar. **Texto contexto - enfermagem**, Florianópolis, v. 13, n. spe, p. 64-70, jan, 2004 .

SANTOS. I. A. L.; NOGUEIRA. J. M. R.; MENDONÇA. F. C. R. Mecanismo de Resistência Antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v.1, n. 1-2, p.5-12, jan, 2015.

SANTOS. A. K. S.; ARAUJO. J. A.; CARVALHO. M. M.; CARVALHO. L. R. B.; COELHO. L. S.; LANDIM. C. A. P. Perfil Microbiológico das Infecções Hospitalares nas Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Enfermagem**, Recife, v. 10, n. 3, p. 1432 - 1440, abr, 2016.

SIMÕES. C. M. S. B. Infecções Hospitalares Bacterianas no século XXI. 2016. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016.

SUÁREZ. C. J.; KATTÁN. J. N.; GUZMÁN. A. M.; VILLEGAS. M. V. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. **Revista de La Asociación Colombiana de Infectología**, Cali, v.10, n.2, p. 85-93, abr, 2006.

TARTARI. D. C. Rastreo, Identificação e Caracterização Genética de *Acinetobacter* spp. Isolados de Ambiente Hospitalar. 2016. 130 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

WATANABE. E. M.; ALMEIDA. V. F.; OTTUNES. A. F.; DESSUNTI. E. M.; PIERI. F. M.; MARTINS. E. A. P.; KERBAUY. G. Impacto das Infecções relacionadas à assistência a saúde em pacientes acometidos por trauma. **Revista Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 36, n. 1, p. 89 - 98, ago, 2015.

## 9. ANEXO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EPIDEMIOLOGIA DE MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES NO HOSPITAL E MATERNIDADE MUNICIPAL DR. ODELMO LEÃO CARNEIRO, NA CIDADE DE UBERLÂNDIA, MG

**Pesquisador:** Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 16186213.8.0000.5152

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 463.877

**Data da Relatoria:** 22/11/2013

#### Apresentação do Projeto:

Segundo apresenta o protocolo: "A emergência e a disseminação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos tem se tornado um problema comum de saúde pública em instituições de saúde. Além disso, o surgimento alarmante de bactérias multirresistentes pode conduzir a casos clínicos não tratáveis e ao aumento os custos, devido a necessidade de hospitalização prolongada e de uso de drogas mais caras. A epidemiologia auxilia a vigilância destes microrganismos no ambiente hospitalar, contribuindo para a determinação das fontes de contaminação, rastreamento das amostras pertencentes ao mesmo perfil fenotípico, genotípico e evolução das síndromes infecciosas, viabilizando assim a determinação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos epidêmicos ou endêmicos nos hospitais. Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de microrganismos multirresistentes, bem como o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, na etiopatogenia das infecções nas diferentes unidades de um hospital municipal na cidade de Uberlândia, MG.

Este estudo será realizado a partir das culturas bacterianas positivas e perfil de suscetibilidade e resistência aos antimicrobianos, além de pesquisa dos mecanismos de resistência das amostras de *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus* spp.; *Klebsiella pneumoniae* e outras Enterobactérias; *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Com este estudo espera-se propor

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatórios Parciais ao CEP/UFU: dezembro de 2014; dezembro de 2015; dezembro de 2016; dezembro de 2017.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2018.

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

### 10. APÊNDICE

