

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ROSIANNE MARIA CARVALHO FERREIRA

$\beta$ -LACTAMASES EM *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE EM ISOLADOS  
DE PNEUMONIA EM UM HOSPITAL NA CIDADE DE UBERLÂNDIA

Uberlândia – MG

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ROSIANNE MARIA CARVALHO FERREIRA

$\beta$ -LACTAMASES EM *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE EM ISOLADOS  
DE PNEUMONIA EM UM HOSPITAL NA CIDADE DE UBERLÂNDIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à coordenação do curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges.

Uberlândia – MG

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ROSIANNE MARIA CARVALHO FERREIRA

$\beta$ -LACTAMASES EM *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE EM ISOLADOS  
DE PNEUMONIA EM UM HOSPITAL NA CIDADE DE UBERLÂNDIA

Trabalho de conclusão de curso aprovado  
para a obtenção do grau de Licenciatura  
em Ciências Biológicas da Universidade  
Federal de Uberlândia (MG) pela banca  
examinadora formada por:

Uberlândia, 28 de novembro de 2018.

---

Profª. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges  
ICBIM/UFU

---

Profª. Dra. Renata Carmo de Oliveira  
INBIO/UFU

---

Dr. Henrique Dantas de Menezes  
HU/UFU

## Agradecimentos

A Deus e Nossa Senhora por me guiar, me ouvir nos momentos mais difíceis e por me mostrar que tudo tem sua hora.

Aos meus pais Pedro e Marly pelo amor incondicional, pela sabedoria, por sempre acreditarem em mim, pelas madrugadas passadas juntas e por não me deixarem desistir.

Ao meu marido Ramon, por toda cumplicidade e companheirismo, pelas noites sem dormir, pelo apoio, paciência, amor e calma nas horas de estresse. Obrigada por me aturar e me compreender.

As minhas irmãs Raquel e Regiane pelo carinho, pelas broncas, incentivos e exemplos e por sempre me protegerem.

Ao meu sobrinho Pedro Ângelo por me passar tanto conhecimento, por toda a admiração e por cada rizada compartilhada.

A minha orientadora Profa. Lizandra Borges por toda paciência, dedicação, carinho e ensinamento. Serei eternamente grata aos puxões de orelhas e aos incentivos, esses que durante essa caminhada foram essenciais no meu crescimento. Sei que poderei contar com ela sempre que eu precisar e muito obrigada pelas nossas reuniões e risadas.

Aos meus tios e tias que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando e apoiando em minhas decisões. Em especial, José Antônio e João Sebastião (*in memoriam*), obrigada pelos ensinamentos passados e por todos os momentos que passamos junto.

Aos meus amigos que estiveram sempre presentes ao decorrer dessa etapa, sempre me ouvindo e me auxiliando, principalmente à Fernanda Ferreira pelo incentivo, pela paciência, pelas correções e por todas nossas conversas e parcerias, à Bárbara Rodrigues por me acompanhar e não me deixar apreensiva, à Victória Veloso mesmo estando longe sempre disposta a me ajudar e a me socorrer e ao Matheus Maia pelas ajudas e observações necessárias, principalmente nas contas.

Aos amigos da graduação que caminharam juntos comigo, por todos os trabalhos realizados, provas apreensivas e diversão, em especial ao nosso quarteto que sempre dividiu comigo as tristezas e felicidades da graduação, à Amanda Letícia pelo companheirismo, ao Henrique César por me auxiliar nas dúvidas que não foram poucas e à Jheine Joice por mostrar que a vida vale a pena ser vivida.

A Divisão de Formação Discente e a Divisão de Licenciatura (DIREN/PROGRAD) por sempre me deixarem de cabeça erguida, pelas risadas, ensinamentos e por me mostrar que a vida vale mais a pena quando se tem amigos. Obrigada por contribuírem com o meu profissional e muito mais com o meu pessoal.

As minhas coordenadoras e supervisoras de estágio e projetos Natália, Mônica, Márcia, Jane e Renata, e ao supervisor Paulo Sérgio, por me ensinar tanto, por nunca me esquecerem e por compartilhar praticamente toda a graduação comigo.

A minha dupla de Laboratório Thauanny Tryssia por todas as leituras, estudos, nas pesquisas não encontradas e nas nossas risadas a cada piada.

As técnicas Claudete e Lícia do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, por fazerem nossas tardes de experimentos não apenas uma tarde, muito obrigada por todo o auxílio.

Ao Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia - LABAC, à Universidade Federal de Uberlândia, ao Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia e ao Laboratório Check up Medicina Diagnóstica por fazer possível esse trabalho.

## Resumo

*Acinetobacter baumannii* são bactérias do tipo cocobacilos Gram negativos que possuem elevada resistência natural aos antimicrobianos e ainda uma grande facilidade em adquirir mecanismos de resistência. Sendo considerado um patógeno oportunista que consegue sobreviver em diferentes ambientes, inclusive os hospitalares, por longos períodos, em especial nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), causando graves infecções como as do trato respiratório, urinárias e septicemias. Os antimicrobianos carbapenêmicos eram fundamentais para o tratamento destas infecções, porém a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases de classe B e D pelo microrganismo possibilita a inativação da droga, dando origem a cepas resistentes. O objetivo desse estudo foi determinar a resistência de amostras clínicas de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, frente aos outros antimicrobianos e a produção de  $\beta$ -lactamases, no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, MG. As amostras clínicas de *A. baumannii*, foram avaliadas pelos antibiogramas e submetidas ao teste de sinergismo com discos de Meropenem com e sem EDTA, Ácido Fenil Borônico e Cloxacilina. O resultado do teste de sinergismo foi interpretado de acordo com a diferença de diâmetro do halo de inibição. Os principais isolados eram das UTIs (86%), sendo a principal tipo de amostra as secreções traqueais (88,5%). O ano com a maior ocorrência foi 2013 (34,6%), em pacientes com faixa etária entre 41 e 80 anos (64,1%). Houve relação entre amostras de secreção traqueal e pacientes do sexo feminino na UTI e Lavado Brônquico, sexo masculino fora da UTI ( $P < 0,05$ ). A resistência aos carbapenêmicos ocorreu juntamente às quinolonas,  $\beta$ -lactâmicos combinado com inibidor e cefalosporinas de terceira e quarta geração, porém com 100% de sensibilidade a Polimixina B. Os mecanismos de resistências principais identificados nesse estudo foram as enzimas do tipo MBL (15,4%), seguidas por perda de porina (11,5%) em especial no ano de 2013 e em amostra de escarro, e enzimas do tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) em 9%, principalmente no ano de 2014. Medidas de prevenção e controle são cada vez mais importantes, que incluem a desinfecção do ambiente hospitalar, a higienização das mãos no contato com o paciente e a prescrição correta dos antimicrobianos, pois contribuem para a redução das infecções por microrganismos multirresistentes, e testes fenotípicos podem auxiliar no diagnóstico rápido e contenção eficiente.

**Palavras-chave:** Patógeno oportunista, Carbapenêmicos, Resistência, UTI.

## Abstract

*Acinetobacter baumannii* are Gram-negative from the type coccobacillus bacteria, they have high natural antimicrobial resistance and also easily acquire mechanisms of resistance, and therefore it is considered an opportunistic pathogen that survives in different environments, including hospitals, for long periods, especially in Intensive Care Units (ICU), causing serious infections such as in respiratory tract, urinary tract and septicemia. Carbapenem antibiotics were essential for the treatment of these infections, but the production of class B and D  $\beta$ -lactamase enzymes by the microorganism allows inactivation of the drug, giving rise to resistant strains. The point of this study was to determine the resistance of clinical samples of carbapenem-resistant *A. baumannii* toward other antimicrobials and the production of  $\beta$ -lactamases at Municipal Hospital and Maternity of the Uberlandia, MG. The clinical samples of *A. baumannii* were evaluated by the antibiograms and submitted to the synergism test with Meropenem discs with and without EDTA, Phenyl Boronic Acid and Cloxacillin. The result of the synergism test was interpreted according to the diameter difference of the inhibition halo. The main isolates were from the ICUs (86%), the main type of sample being tracheal secretions (88.5%). The year with the highest occurrence was 2013 (34.6%), in patients aged 41-80 years (64.1%). There was relationship between tracheal secretion samples and female patients in the ICU and bronchial lavage and male outside the ICU ( $P < 0.05$ ). The resistance to carbapenems occurred along with the quinolones,  $\beta$ -lactam combined with inhibitor and cephalosporins of third and fourth generation, but with 100% sensitivity to Polimixin B. The main resistance mechanisms identified in this study were the MBL-type enzymes (15.4%), followed by loss of porin (11.5%) especially in 2013 and in the sputum sample, and KPC-type enzymes (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) in 9%, mainly in the year 2014. Prevention and control measures are increasingly important, including disinfection of the hospital environment, hand hygiene in contact with the patient and correct prescription of antimicrobials, as they contribute to the reduction of infections by multiresistant microorganisms, and phenotypic tests can help with fast diagnosis and efficient containment.

## Sumário

1. Introdução .....	8
2. Objetivos .....	13
2.1. Objetivo geral .....	13
2.2. Objetivos específicos .....	13
3. Material e métodos .....	14
3.1. Local do estudo .....	14
3.2. Amostras .....	14
3.3. Antibiogramas .....	14
3.4. Reativação das amostras .....	14
3.5. Testes de sinergismo .....	15
3.6. Análise dos resultados .....	15
3.7. Ética do estudo .....	16
4. Resultados .....	17
5. Discussão .....	23
6. Conclusão .....	30
7. Referências bibliográficas .....	31
8. Anexos .....	35



## 1. Introdução

*Acinetobacter baumannii* é um microrganismo integrante da família Moraxellaceae, da ordem Gammaproteobacteria, sendo a principal espécie representante do gênero *Acinetobacter*. Este gênero possui alta variabilidade nutricional e metabólica, o que auxilia a sua adaptação em vários ambientes; inclui 31 espécies e destas somente 14 foram associadas a isolados, em humanos. Por demonstrarem características fenotípicas semelhantes, quatro espécies de *Acinetobacter* fazem parte do complexo *A. baumannii calcoaceticus* (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*) (MARTINS; BARTH, 2013; RICAS et al., 2013; VIEIRA; PICOLI, 2015).

*A. baumannii* são bactérias do tipo cocobacilos Gram negativos, não móvel, aeróbio, não são fermentadores de glicose, oxidase negativo e catalase positivo. A espécie é considerada um patógeno oportunista que consegue sobreviver em ambientes hospitalares, por um extenso período, favorecendo a sua proliferação (VIEIRA; PICOLI, 2015; MAMPRIM et al., 2016).

Patógenos como *Acinetobacter* spp. são capazes de colonizar diferentes sítios e tem uma habilidade de persistir, em superfície ambientais por longos períodos de tempo, aproximadamente 25 dias (MCGOWAN JR, 2006).

As infecções causadas por *A. baumannii* podem atingir qualquer órgão, as mais graves caracterizam-se como infecções de sítio cirúrgico, meningites e de corrente sanguínea. E as mais comuns são as infecções do trato respiratório como pneumonia, infecções urinárias e septicemias (VIEIRA; PICOLI, 2015).

Como mecanismos que facilitam sua colonização, *A. baumannii* produz biofilme, por ação de proteína da membrana externa (OmpA), que possibilita a adesão bacteriana no

material hospitalar, principalmente nos materiais plásticos como ventiladores mecânicos, monitores de pressão arterial, máquinas de diálise e cateteres. São comuns na água, mucosa e pele dos pacientes e dos profissionais de saúde, e nos desinfetantes e manipulações de medicamentos (MARTINS; BARTH, 2013; VIEIRA; PICOLI, 2015).

Por sua capacidade de conseguir sobreviver em superfícies inanimadas *A. baumannii* é encontrado principalmente em meios considerados críticos no ambiente hospitalar, Unidade de Terapia Intensiva (UTI Neonatal, pediátrica e de adultos); pois é o local onde se concentra os pacientes em estado grave, imunodeprimidos e com inúmeros procedimentos invasivos utilizados na terapêutica (MARTINS; BARTH, 2013).

Outra importante característica é sua relevância clínica e alta resistência natural aos antimicrobianos, bem como sua habilidade em adquirir mecanismos de resistência. Estes processos podem estar associados com mudanças genéticas de alteração de membrana, super expressão de bombas de efluxo e ação enzimática, modificações do sítio alvo, além de aquisição de novos determinantes de resistência (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016).

A resistência do patógeno *A. baumannii* a antimicrobianos pode diferenciar de local para local, até mesmo dentro de setores diferentes em um mesmo hospital. Os antimicrobianos carbapenêmicos realizavam uma função extremamente importante em relação à resistência, porém cepas resistentes a esses antimicrobianos estão surgindo cada vez mais, por meio da produção de enzimas  $\beta$ -lactamases de classes B e D de Ambler, enzimas metalo- $\beta$ -lactamases (MBLs) e oxacilinase (OXA) respectivamente, o agente acaba se tornando multirresistente à todos os  $\beta$ -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos (imipenem e meropenem), cefalosporinas e a alguns aminoglicosídeos que apresentam amplo espectro de ação (RICAS et al., 2013).

Perda da permeabilidade da membrana e a produção das enzimas que inativam os antimicrobianos estão entre os mecanismos mais comuns de resistência de *A. baumannii*,

que pode ser adquirida ou de origem intrínseca (VIEIRA; PICOLI, 2015; OLIVEIRA et al., 2017).

A resistência intrínseca em *A. baumannii* caracteriza-se em muitos grupos de antimicrobianos, por exemplo: glicopeptídeos, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas. E ainda à penicilina, ampicilina, cefalotina, cloranfenicol e aminoglicosídeos (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016; TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

Devido aos altos níveis de resistência, em bactérias Gram negativas, a diversos antimicrobianos, novas abordagens de tratamento principalmente aos resistentes aos carbapenêmicos são utilizadas, como a polimixina B e, especialmente, polimixina E (colistina), o que resultou em novas opções terapêuticas (VIEIRA; PICOLI, 2015; GENDELUCI et al., 2016).

Estudos mostram que *A. baumannii* ainda é sensível a polimixina B e algumas cepas à ampicilina associada ao sulbactam. As poliximinas vêm sendo uma ótima opção para tratar as infecções, uma vez que ela desestabiliza a parte extracelular da membrana da bactéria. Porém, ainda que possuam limitado desenvolvimento de resistência, sua nefrotoxicidade e neurotoxicidade limita seu uso, e a sua eficácia clínica, nem sempre satisfaz, mesmo quando a concentração inibitória mínima (CIM) fica na faixa de suscetibilidade (RICAS et al., 2013; MAMPRIM et al., 2016).

Em função da sua alta potencialização que pode ser alterada por modificações químicas, antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos são as primeiras escolhas para o tratamento das infecções causadas por *A. baumannii*, porém as cepas resistentes aos carbapenêmicos despotencializam o agente que não consegue responder à infecção. Estudos mostram que a combinação de Imipenem e aminoglicosídeos, quando se tem resistência moderada à concentração de carbapenêmicos ou uso conjunto de imipenem e colistina ou tobramicina

ou ainda rifamicina, quando há um alto nível de resistência a Imipenem, confirmam ser eficaz em infecções com risco de vida por isolados multirresistentes deste patógeno (VIEIRA; PICOLI, 2015).

No ano de 2005, no Brasil, 8,8% das infecções hospitalares em UTIs foram acometidas por cepas multirresistentes de *A. baumannii* (VIEIRA; PICOLI, 2015). Para o controle da disseminação do microrganismo, a primeira iniciativa é a desinfecção do ambiente com desinfetantes, que precisam ser utilizados de modo correto para que se evite a disseminação, em especial nos equipamentos médicos que devem ser higienizados ou esterilizados, sempre que possível. Além disso, a higienização das mãos e o uso de luvas durante o contato com o paciente, também é uma forma de diminuir os surtos; que com o gerenciamento de antimicrobianos podem controlar as infecções. Adotar o isolamento de contato com pacientes infectados é primordial à prevenção da transmissão (MARTINS; BARTH, 2013; RIVERA et al., 2016).

Muitos fatores que contribuem para a ocorrência das infecções de origem hospitalar envolvem a falta de profissionais de saúde, circunstâncias e condições de trabalho inapropriado, recursos financeiros limitados e uso indiscriminado dos antimicrobianos. Por isso, um dos pilares no controle de infecções hospitalares e a existência de uma vigilância epidemiológica, para evitar e controlar tais infecções contribuindo para sua prevenção continuada (GONTIJO FILHO, 2006; MARTINS; BARTH, 2013; VIEIRA; PICOLI, 2015).

*Acinetobacter baumannii* é um patógeno oportunista, capaz de sobreviver em diferentes condições ambientais e apresentar níveis elevados de resistência antimicrobiana, que combinado com infecções respiratórias, urinárias e sanguíneas graves, e a fácil ocorrência em materiais plásticos como ventilação mecânica e cateteres intravasculares, o faz responsável pela maioria das infecções que acometem pacientes criticamente

hospitalizados nas Unidades de Terapia Intensiva, tornando assim indispensável o conhecimento das medidas preventivas e profiláticas para o controle da sua disseminação, ao conhecer sua distribuição no ambiente hospitalar específico.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

Determinar a resistência de amostras clínicas de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, frente aos outros antimicrobianos e a produção de  $\beta$ -lactamases, no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, MG.

### 2.2. Objetivos específicos

Correlacionar as características das amostras, como idade e sexo do paciente e local de internação com a resistência aos carbapenêmicos.

Correlacionar a resistência aos carbapenêmicos com as demais classes de antimicrobianos.

Pesquisar a produção de  $\beta$ -lactamases, como mecanismos de resistência aos carbapenêmicos por meio de testes fenotípicos.

### 3. Material e métodos

#### 3.1. Local do estudo

O local do estudo foi o Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, localizado em Uberlândia/MG, de complexidade média, com 258 leitos, sendo 45 de UTI e capacidade para 900 saídas por mês. As amostras foram isoladas por um laboratório credenciado ao hospital e atualmente estão estocadas no Laboratório de Bacteriologia Clínica (LABAC), do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

#### 3.2. Amostras

Foram utilizadas amostras clínicas de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, isolados e identificados conforme a rotina do laboratório credenciado, nos anos de 2013 a 2017.

#### 3.3. Antibiogramas

Foi recuperado o resultado do Antibiograma e este como rotina que foram realizados pelo laboratório credenciado, por meio dos testes de Kirby Bauer (disco difusão) e Maldi Tof®, dos quais ainda foi possível recuperar os dados dos pacientes, como o sexo, a idade e o local de internação.

#### 3.4. Reativação das amostras

As amostras foram descongeladas em  $\pm 1$  hora à temperatura ambiente, homogeneizadas no Vortex e cultivadas em Caldo Infuso Cérebro Coração (BHI), sob incubação por 24 horas à  $35\pm 2^\circ\text{C}$ . Após esta etapa as amostras foram cultivadas em Agar BHI, pela técnica de espalhamento por estrias com auxílio de uma alça de platina, e novamente incubadas por 24 horas à  $35\pm 2^\circ\text{C}$ .

### 3.5. Testes de sinergismo

As colônias das amostras foram preparadas em uma suspensão de solução salina a 0,85%, na escala de 0,5 de McFarland, (que corresponde a  $10^8$  UFC/mL pela turvação), e então semeadas em Ágar Muller Hinton, com o auxílio de um swab estéril. Em seguida, foram colocados quatro discos de Meropenem (10 $\mu$ g) dispostos no Ágar, com auxílio de uma pinça cirúrgica. Depois, foram depositados 10 $\mu$ l das soluções de EDTA 0,1 M; 40 mg/mL de Ácido Fenil Borônico (AFB) e 75 mg/mL de Cloxacilina (CLX), cada um em um disco (total de três).

As placas foram colocadas em estufa a  $35\pm 2^\circ\text{C}$  por 18 a 24 horas. De acordo com o diâmetro do halo de inibição, medido em milímetros, foi lido o resultado e interpretado pela diferença de diâmetro, de maior ou igual a cinco milímetros para o carbapenêmico, com as soluções em relação ao disco sem solução. Os isolados com a diferença de diâmetro apenas ao AFB foram assumidos como produtos de KPC, a diferença ao utilizar EDTA, foram identificados como produtores de MBL, a diferença com AFB e Cloxacilina foi considerada perda de porinas e quando não houve diferenças com as três soluções foi considerado outro mecanismo de resistência como, ESBL associado à perda de porina ou produção de oxacilinasas (OXA) (GEORGIOS et al., 2014).

### 3.6. Análise dos resultados

Os resultados demográficos (sexo, idade e local), o perfil de resistência (Amicacina, Gentamicina, Tetraciclina, Polimixina B, Cefepime, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Imipenem, Levofloxacina, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam, Ampicilina/Sulbactam) e os testes fenotípicos foram todos lançados e tabulados em uma planilha do Excel® (Microsoft) e a realização das comparações e análises estatísticas foram realizadas no programa BioEstat 5.0, utilizando tabela de contingência, Qui-Quadrado ou Exato de Fischer, considerando o intervalo de confiança de 95% e



significância estatística quando o  $P \leq 0,05$ .

Os indicadores da ocorrência dos mecanismos de resistência dos isolados de *A. baumannii*, nos anos do estudo, foi feito o cálculo da taxa média (X) da prevalência e o desvio padrão ( $\sigma$ ). A partir disso, foi possível determinar as linhas paralelas: Linha central (LC) – correspondente à taxa média de incidência das infecções. Linha de alerta superior (LAS) – correspondente à  $X + 2\sigma$ . Linha de controle superior (LCS) – correspondente à  $X + 3\sigma$  (ARANTES et al., 2003).

### 3.7. Ética do estudo

A realização deste estudo é aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, sob o número 463.877/2013 (Anexo).

## 4. Resultados

Foram recuperadas 78 isolados de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, destas 86% são de origem das UTIs e pneumonias diagnosticadas, principalmente de secreção traqueal (88,5%), no ano de 2013 (34,6%) e 2016 (23,1%), em pacientes do sexo masculino (52,6%), em adultos de meia idade e idosos, entre 41 e 80 anos (64,1%), como mostra a Tabela 1.

Quando comparada as características das amostras, em relação ao local de internação ser em UTI ou fora desta unidade, o isolamento do tipo secreção traqueal e pacientes do sexo feminino, foram maiores na UTI e Lavado Brônquico e sexo masculino fora da UTI ( $P \leq 0,05$ ).

Tabela 1 – Locais do isolamento das amostras de *Acinetobacter baumannii*, quanto as pneumonias e suas distribuições.

Variáveis	Total	UTI	Não UTI	P
	N= 78 (%)	N= 67 (%)	N= 11 (%)	IC (95%)
Secreção Traqueal	69 (88,5)	62 (92,5)	7 (63,6)	0,005*
Escarro	1 (1,3)	1 (1,5)	0	0,68
Lavado Brônquico	5 (6,4)	2 (3)	3 (27,3)	0,002*
Líquido pleural	3 (3,8)	2 (3)	1 (9,0)	0,32
Ano				
2013	27 (34,6)	24 (35,8)	3 (27,3)	0,58
2014	8 (10,2)	7 (10,4)	1 (9,0)	0,89
2015	12 (15,4)	10 (14,9)	2 (18,2)	0,78
2016	18 (23,1)	15 (22,4)	3 (27,3)	0,72
2017	13 (16,7)	11 (16,4)	2 (18,2)	0,88

Continuação da Tabela 1

Sexo				
Feminino	37 (47,4)	35 (52,2)	2 (18,2)	0,03*
Masculino	41 (52,6)	32 (47,8)	9 (81,8)	0,03*
Idade				
0 – 20 anos	3 (3,8)	3 (4,5)	0	0,47
21 – 40 anos	4 (5,1)	3 (4,5)	1 (9,0)	0,52
41 – 60 anos	24 (30,8)	21 (31,3)	3 (27,3)	0,78
61 – 80 anos	26 (33,3)	21 (31,3)	5 (45,4)	0,35
≥ 81 anos	21 (26,9)	19 (28,3)	2 (18,2)	0,48

\*: estatisticamente significante; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Nem todos os antimicrobianos foram testados para todas as amostras segundo os critérios do laboratório de referência. Considerando a frequência em relação ao número de amostras testadas e o número de isolados resistentes, os grupos de antimicrobianos com maior índice de resistência, incluindo os carbapenêmicos foram: quinolonas,  $\beta$ -lactâmicos combinado com inibidor e cefalosporinas de terceira e quarta geração. Todas as amostras apresentaram sensibilidade a Polimixina B.

Tabela 2 – Perfil de resistência aos antimicrobianos das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, quanto à distribuição no hospital.

Antimicrobiano (N*)	Total N= 78 (%)	UTI N= 67 (%)	Não UTI N= 11 (%)	P IC (95%)
Ceftriaxona (71)	71 (100,0)	60 (84,5)	11(15,5)	0,26
Cefepime (77)	77 (100,0)	66 (85,7)	11 (14,3)	0,68
Ceftazidima (78)	78 (100,0)	67 (85,9)	11 (14,1)	-
Ampicilina + Sulbactam (65)	59 (90,8)	51 (86,5)	8 (13,5)	0,80
Piperacilina + Tazobactam (71)	71 (100,0)	60 (84,5)	11(15,5)	0,26

Continuação da Tabela 2

Ticarcilina + Ác. Clavulânico (12)	12(100,0)	10 (83,4)	2 (16,6)	0,78
Imipenem (78)	78 (100,0)	67 (85,9)	11 (14,1)	-
Meropenem (78)	78 (100,0)	67 (85,9)	11 (14,1)	-
Amicacina (78)	67 (85,9)	57 (85,1)	10 (14,9)	0,60
Tobramicina (43)	4 (9,3)	4 (100,0)	0	0,40
Gentamicina (77)	43 (55,8)	37 (86,0)	6 (14,0)	0,96
Ciprofloxacina (78)	78 (100,0)	67 (85,9)	11 (14,1)	-
Levofloxacina (66)	66 (100,0)	57 (86,4)	9 (13,6)	0,78
Sulfametoxazol (68)	54 (79,4)	46 (85,2)	8 (14,8)	0,78
Tetraciclina (71)	38 (53,5)	31 (81,6)	7 (18,4)	0,54
Polimixina B (77)	0	0	0	-

\*: número de amostras testadas utilizada para o cálculo da porcentagem de resistência; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Em relação à distribuição dos mecanismos de resistência dos isolados, as enzimas do tipo MBL foram as mais frequentes, em 15,4%. Além de se encontrar enzimas do tipo KPC, o teste utilizado (sinergismo), permitiu detectar também se a resistência era devido à perda de porina, o que ocorreu em 11,5% dos isolados. Resultados negativos para os mecanismos pesquisados ou outros não detectados pelo método desenvolvido ocorreram na maioria das amostras (64,1%).

Tabela 3 – Distribuição dos mecanismos de resistência das amostras testadas de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, quanto à distribuição no hospital.

Classificação	Total N=78 (%)	UTI N=67 (%)	Não UTI N= 11 (%)	P IC (95%)
KPC <sup>1</sup>	7 (9,0)	7 (10,4)	0	0,26
MBL <sup>2</sup>	12 (15,4)	10 (14,9)	2 (18,2)	0,78
Perda de porina <sup>3</sup>	9 (11,5)	8 (11,9)	1 (9,0)	0,78
Negativo <sup>4</sup>	50 (64,1)	42 (62,7)	8 (72,7)	0,52

KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; 1: positivo no sinergismo com Ácido Fenil Borônico; 2: positivo no sinergismo com EDTA; 3: positivo no sinergismo com Ácido Fenil Borônico e Cloxacilina; 4: negativo com todos os inibidores.

Comparando as características das amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, com o tipo de mecanismo de resistência encontrado, a perda de porina foi mais presente no escarro e no ano de 2013 e as enzimas do tipo KPC ocorreram mais em 2014.

Tabela 4- Características dos mecanismos de resistência em *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, características das infecções.

Classificação	KPC N=7 (%)	MBL N=12 (%)	Perda de porina N=9 (%)	Negativo N=50 (%)	P IC (95%)
Secreção Traqueal	7 (100)	9 (75,0)	7 (77,8)	46 (92,0)	0,19
Escarro	0	0	1 (11,1)	0	0,05*
Lavado Brônquico	0	2 (16,7)	1 (11,1)	2 (4,0)	0,3
Líquido Pleural	0	1 (8,3)	0	2 (4,0)	0,73

Continuação da Tabela 4

Ano					
2013	2 (28,6)	5 (41,7)	8 (88,9)	12 (24,0)	0,002*
2014	3 (42,8)	1 (8,3)	1 (11,1)	3 (6,0)	0,02*
2015	1(14,3)	1 (8,3)	0	10 (20,0)	0,40
2016	1 (14,3)	4 (33,3)	0	13 (26,0)	0,26
2017	0	1 (8,3)	0	12 (24,0)	0,12
Sexo					
Feminino	2 (28,6)	7 (58,3)	6 (66,7)	22 (44,0)	0,37
Masculino	5 (71,4)	5 (41,7)	3 (33,3)	28 (56,0)	0,23
Idade					
0 – 20 anos	0	1 (8,3)	0	2 (4,0)	0,73
21 – 40 anos	0	0	1 (11,1)	3 (6,0)	0,62
41 – 60 anos	2 (28,6)	5 (41,7)	3 (33,3)	14 (28,0)	0,82
61 – 80 anos	4 (57,1)	4 (33,3)	1 (11,1)	17 (34,0)	0,27
≥ 81 anos	1 (14,3)	2 (16,7)	4 (44,4)	14 (28,0)	0,44

\*: estatisticamente significante; KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Referente à distribuição de mecanismos de resistência em isolados de *A. baumannii*, em relação aos anos em que foram coletadas as amostras, a ocorrência de KPC e perda de porina diminuiu ao longo dos anos, diferentemente da MBL e mante-se sempre presente, sem queda marcante.

A perda de porina estava acima da linha de controle no ano de 2013, em especial nos meses de junho, setembro e outubro, e nos anos seguintes sua ocorrência desapareceu e a KPC em 2014, entre janeiro e março. Mas nenhum mecanismo ultrapassou as linhas de alerta e controle superior, para cada ano do estudo (Figura 1).

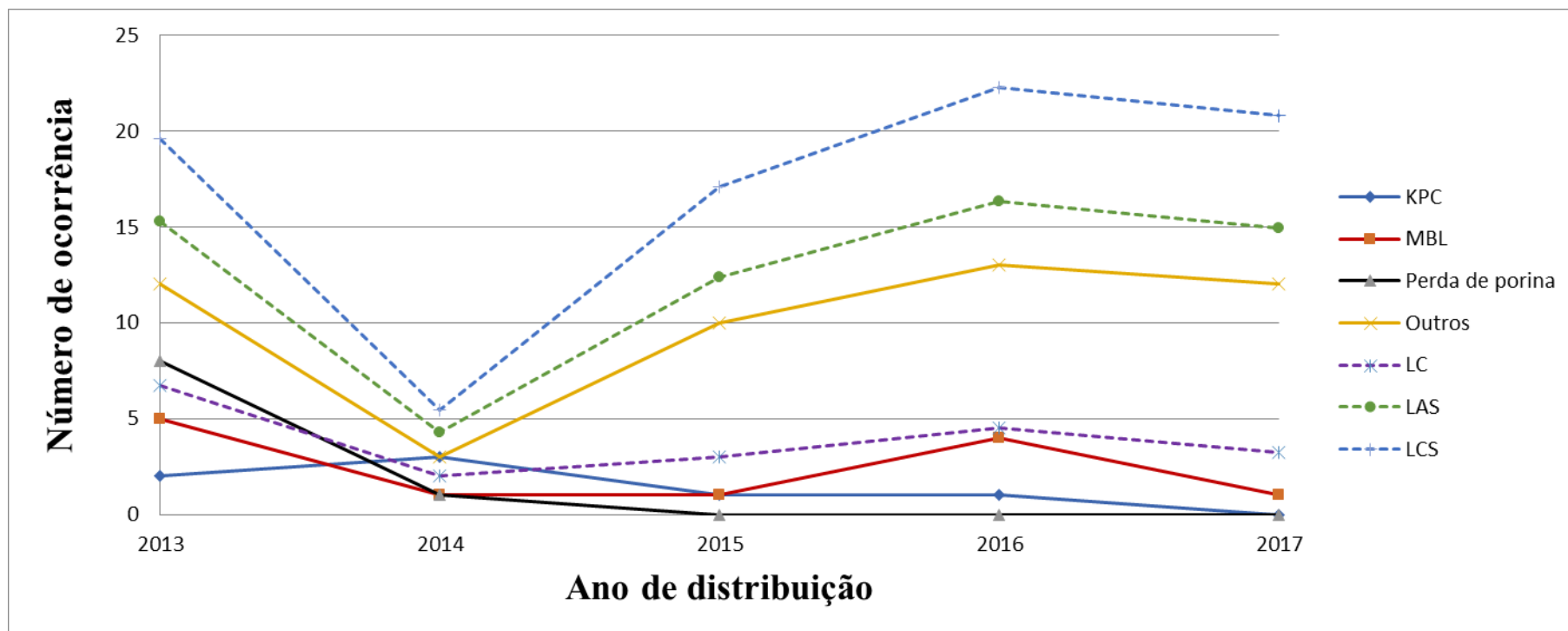


Figura 1 - Distribuição dos mecanismos de resistência em isolados de *A. baumannii* referentes aos anos de isolamento no hospital em estudo. KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; LC: Linha central; LAS: Linha de alerta superior; LCS: Linha de controle superior.

## 5. Discussão

*Acinetobacter baumannii* é uma bactéria Gram negativa que pode persistir por longos períodos em ambientes hospitalares, o que potencializa a sua capacidade de disseminação (ROSSOLINI et al., 2007; PELEG et al., 2008). E a utilização recente da técnica de espectrofotometria de massa (MALDI-TOF) em laboratórios clínicos tem melhorado a identificação de espécies de *Acinetobacter* para pesquisas e diagnósticos (RODRÍGUEZ et al., 2018).

Este patógeno apresenta altos níveis de resistências aos antimicrobianos, tornando-o importante no conhecimento como agente nas infecções hospitalares, sendo as mais comuns as pneumonias e bacteremias. Modificações do sítio alvo, enzimas que inativam os antimicrobianos, e super expressão de bomba de efluxo, são em geral os mecanismos de resistência mais comuns em *A. baumannii* (LARANJEIRA et al, 2010; MARAGAKIS; PERL, 2008).

Este é um microrganismo encontrado principalmente em UTI, já que nessa unidade se localiza os pacientes em estados mais graves, sujeitos a mais procedimentos invasivos e apresentando um quadro clínico que predispõe uma infecção (RICAS et al., 2013). Neste estudo, os pacientes estavam mais internados na UTI (86%,  $P < 0,0001$ ), e como só foram consideradas as pneumonias, a maioria das amostras eram de secreção traqueal, em pacientes intubados que estavam sob ventilação mecânica. Para pacientes fora da UTI as amostras de lavado brônquico foram as mais frequentes, realizada por aspiração do pulmão e recuperação do agente causador da infecção.

Entre as infecções adquiridas na UTI, a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) é a mais frequente e mais grave do que a pneumonia comum, surgindo após 48 horas em pacientes intubados, sob o uso de ventilação mecânica, onde é possível coletar as



amostras de secreção traqueal por sonda de aspiração. A PAV está associada ao aumento da morbidade, a hospitalização prolongada e ao aumento dos custos com o tratamento (JOSEPH et al., 2010). De todos os isolados recuperados, 88,5% foram oriundos de amostras de secreção traqueal, o que pode corresponder a uma alta prevalência de PAV.

A distribuição dos isolados em pacientes do sexo masculino e feminino foi a mesma ( $P=0,52$ ). Porém, quando comparada à relação sexo do paciente e local de internação, nas UTIs o sexo feminino foi mais prevalente, assim como encontrado por Bezerra (2012). Embora nas enfermarias e outras unidades fossem o sexo masculino. Abbo e colaboradores (2005) mencionam que a frequência de microrganismos, quanto ao sexo do paciente possa estar relacionado com a maneira com que os pacientes estão organizados, como a transmissão paciente-paciente em quartos com múltiplos indivíduos, uso de medicamentos não antimicrobianos que possam permitir a adesão e invasão do patógeno e diferenças hormonais ou outro fator que possa facilitar a colonização ou infecção. O que também está de acordo com Castro e colaboradores (2016), que inferem que a população masculina esteja mais exposta às internações por motivo de trauma ou doença cardíaca.

Quanto a idade dos pacientes, 64,1% dos isolados de *A. baumannii* estavam em indivíduos com idade entre 41 e 80 anos. Segundo um estudo semelhante, realizado por Coelho (2012), em que a média de idades foi de 60 anos  $\pm$  20 anos, aproximando dos resultados encontrados.

As Quinolonas (Ciprofloxacina e Levofloxacina), as Cefalosporinas de 3ª (Ceftadizima, Ceftriaxona) e 4ª geração (Cefepime), os  $\beta$ -lactâmicos combinados com inibidores (Piperacilina + Tazobactam e Ticarcilina + Ácido Clavulânico) e os Carbapenêmicos (Imipenem e Meropenem) são as classes de antimicrobianos que mostraram maiores índices de resistências para *A. baumannii*, de acordo com Evangelista e Rocha (2016), o que se assemelha com esse estudo. Porém é importante salientar que todas

as amostras neste estudo já se mostravam resistentes a algum carbapenêmico, como critérios de inclusão.

Assim como, no estudo realizado por Deliberalli e colaboradores (2011), todas as amostras apresentaram sensibilidade para Polimixina B.

*A. baumannii* bem como *Pseudomonas aeruginosa*, também é capaz de produzir enzimas do tipo MBL (Metallo- $\beta$ -Lactamases) que pertence à classe B de Ambler. Essas enzimas conseguem hidrolisar grande parte dos antimicrobianos incluindo os carbapenêmicos, com participação importante na disseminação genética (MARAGAKIS; PERL, 2008; COELHO, 2012). Neste estudo 15,4% dos isolados foram positivos para a produção fenotípica de alguma MBL.

Figueiredo e colaboradores (2009) verificaram a produção de MBL em 400 amostras hospitalares coletadas na cidade de Niterói, no estado do Rio de Janeiro; sendo 114 de *Acinetobacter baumannii* e 286 de *Pseudomonas aeruginosa*. A produção de MBL foi verificada em cerca de 17% em *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, cada. Os autores também citam a maior ocorrência de seis subclasses de MBL: imipenemase (IMP); Verona imipenemase (VIM-1); São Paulo metalo-beta-lactamase (SPM-1); German imipenemase (GIM-1); Seoul imipenemase (SIM-1) e Australian imipenemase (AIM). Sendo em *A. baumannii* os tipos mais comuns, o IMP e VIM, quando referente ao Brasil (RODRÍGUEZ et al., 2018).

O teste de sinergismo, utilizado nesse estudo, também detectou enzimas carbapenemases do tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), que são muito produzidas por bactérias Gram negativas, em especial enterobactérias e também hidrolisam todos os  $\beta$ -lactâmicos (FERNANDES, 2017). Neste estudo, as enzimas do tipo KPC foram as que mais aconteceram em 2014, em todas de pneumonias a partir de secreção traqueal e em pacientes com idade superior a 41 anos.

Em um trabalho realizado por Robledo e colaboradores (2010), foi descrito pela primeira vez a presença de enzimas do tipo KPC, em isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. em Porto Rico e na América do Norte, em uma frequência de 3,4%, no ano de 2009. Os autores enfatizam ainda, que a presença de *blaKPC*, gene que sintetiza a enzima KPC, pode indicar a existência de transmissão horizontal, de uma bactéria para outra da mesma espécie ou entre espécies diferentes, visto que está associado a elemento genéticos móveis. Portanto, a presença de *blaKPC* pode então acrescentar a possibilidade dessa transmissão à *A. baumannii* e isso destaca claramente a importância do uso criterioso de antibióticos e práticas de controle ambiental em pacientes agudos e crônicos a fim de reduzir a possibilidade de potenciais surtos de infecção hospitalar.

As Porinas ou OMPs (do inglês *Outer membrane proteins*) são proteínas localizadas na membrana externa das bactérias Gram negativas, na qual os antimicrobianos, por difusão, atravessam. A Perda de Porina ocorre quando há alteração na permeabilidade da membrana externa (EVANGELISTA; ROCHA, 2016). Embora o teste realizado é utilizado para triagem de bactérias produtoras de carbapenemases, conforme a nota técnica nº 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, este permite inferir a associação com perda de porina, que também pode causar resistência aos carbapenêmicos. Fato que ocorreu em 12% das amostras, sendo mais presente no escarro e no ano de 2013.

Existem vários outros mecanismos de resistência aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, um dos mais importantes é a produção de enzimas  $\beta$ -lactamase de Espectro Estendido (ESBL) da classe A de Ambler, que são responsáveis por degradar todas as penicilinas e cefalosporinas (MARTINS; PICOLI, 2011). Há também a produção de  $\beta$ -lactamases cromossomais ou plasmidiais (*AmpC*), da classe C de Ambler capazes de hidrolisar antimicrobianos como a penicilina, podem também hidrolisar aminopenicilinas associadas com inibidores de ESBL (como por exemplo, ampicilina com sulbactam) (SANTIAGO et

al., 2016).

Gusatti e colaboradores (2009) abordam que para ESBL; é realizado o ensaio de disco difusão dupla, este que foi padronizado para cepas de *Klebsiella* spp. e outras Enterobacterias com possibilidade de apresentar falsos positivos e para cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. falsos negativos, estes devido a presença de  $\beta$ -lactamases cromossomais do tipo *AmpC*, que são responsáveis por inativar as cefalosporinas e também podem camuflar a presença de ESBL. O gênero *Acinetobacter* spp. é produtor de enzimas do tipo *AmpC* como mecanismo de resistência intrínseca, o que poderia justificar a ausência da ESBL ou falsos negativos neste estudo.

Analisando a prevalência e a epidemiologia de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos isolados em países da América Latina, Rodríguez e colaboradores (2018) realizaram um estudo em que foi possível estimar a evolução da resistência do patógeno, no período de 2000 a 2013. Os carbapenêmicos têm sido a droga de escolha para tratar infecções por *Acinetobacter* multirresistentes, entretanto a resistência a estes, tem aumentado, cerca de 90% e levado à falha terapêutica. O mecanismo de resistência mais comum é a produção de carbapenemases, em especial as de classe D (OXA) e em seguida as MBL. Não foram pesquisadas as Oxacilinases, pois neste estudo os testes fenotípicos não detectam estas enzimas com sensibilidade e especificidade relevante.

Alguns estudos de vigilância são realizados para identificar o período em que mais acontecem episódios ou surtos de infecções causadas por algum patógeno. Gales e colaboradores (2012) realizaram um estudo onde mostram as taxas e as frequências de patógenos Gram negativos na América Latina entre 2008 e 2010, para *A. baumannii* representando um dos cinco principais causadores de pneumonia, e apresentando elevada resistência a todos os antimicrobianos, exceto colistina e cerca de 50% resistentes a tobramicina, independentemente do país de isolamento. No presente estudo preconizou-se

as pneumonias, todas as amostras sensíveis a polimixina B e em menos de 10% resistentes a tobramicina.

Montero e colaboradores (2004) avaliaram a eficácia de algumas combinações de antibióticos em amostras de pneumonia por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, em camundongos, para conseguir identificar opções terapêuticas adequadas para pacientes. Concluindo que o imipenem é ineficaz contra infecções causadas por cepas de alto nível de resistência aos carbapenêmicos, mas que ainda pode ser a melhor alternativa para algumas cepas com resistência moderada, e preferencialmente usados em combinação com aminoglicosídeos, como a tobramicina. Nesse estudo a Tobramicina foi utilizada sem nenhuma combinação e apenas 9% de resistência.

Cepas resistentes de *A. baumannii* são capazes de se espalharem e sobreviverem por longos períodos de tempo em ambiente hospitalar, o que contribui significativamente para a resistência antimicrobiana, tornando um desafio ao tratamento e ao controle de tal patógeno (JAIN; DANZIGER, 2004). Medidas de prevenção e de controle são cada vez mais necessárias, a desinfecção do ambiente e também dos equipamentos é uma das medidas indispensáveis para evitar a disseminação, principalmente nos equipamentos relacionados com procedimentos invasivos, estes que devem ser higienizados ou esterilizados sempre que possível. Incentivar a higienização das mãos dos profissionais de saúde, acompanhantes e outros funcionários que tenham acesso ao paciente e do uso de luvas durante todo o contato, também é uma forma de diminuir as infecções. Além disso, a implementação de sistemas de vigilâncias epidemiológicas, incluindo profissionais capacitados e quando possível o uso de equipamentos individuais é uma forma de contribuir com o controle de episódios de *A. baumannii* e assim a diminuição da resistência aos antimicrobianos, no ambiente hospitalar (KARAGEORGOPOULOS; FALAGAS, 2008).

*A. baumannii* pode se tornar rapidamente resistente a quase todos os antimicrobianos, por isso a administração correta do medicamento, em especial os antimicrobianos, é uma das principais formas de prevenção, uma vez que o uso do medicamento correto irá contribuir para o controle de cepas resistentes (DAS et al., 2002).

As bactérias são capazes de responder rapidamente quando há alguma alteração no ambiente, como a introdução de um antimicrobiano. A bactéria pode ser sensível ao antimicrobiano introduzido ou poderá expressar uma resistência, em função da habilidade natural da população bacteriana em se adequar. Quando há o uso inadequado de antimicrobianos aumenta a pressão seletiva, facilitando inclusive a disseminação de novos mecanismos de resistência (SANTOS, 2004). Assim, a pesquisa da multirresistência de microrganismos é imprescindível para a definição da terapêutica de forma correta e auxiliar no controle da sua disseminação.

## 6. Conclusão

Além da resistência as carbapenêmicos, as amostras de *Acinetobacter baumannii* também apresentaram resistência às quinolonas, uma classe de antimicrobiano muito utilizado na terapêutica e ainda todas as amostras demonstraram sensibilidade a Polimixina B.

As principais amostras recuperadas de *A. baumannii* são de origem das UTIs, principalmente de secreção traqueal ou PAV, no ano de 2013 e 2016, em pacientes do sexo feminino, contudo fora da UTI foram mais constantes no sexo masculino e em amostras do tipo lavado brônquico.

Por meio de testes fenotípicos, foi detectada, principalmente, a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases do tipo MBL e KPC; estatisticamente MBL ocorreu em todos os tipos de amostras e KPC mais no ano de 2014. Outros mecanismos como a Perda de Porina foi a mais encontrada no ano de 2013.

Portanto, estes resultados mostram a importância de se identificar o perfil de resistência dos microrganismos, para definir a terapêutica mais apropriada, estabelecer a relação temporal espacial das infecções hospitalares e principalmente para que as medidas de controle e prevenção sejam melhor aplicadas em casos tão especiais.

## 7. Referências Bibliográficas

ABBO, Aharon; NAVON-VENEZIA, Shiri; HAMMER-MUNTZ, Orly; KRICHALI, Tami; SIEGMAN-IGRA, Yardena; CARMELI, Yehuda. Multidrug-resistant: *Acinetobacter baumannii*. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 11, n. 1, p. 22-29, Jan. 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota técnica nº 01/2013: Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes**, Brasília, p. 15, 2013.

ARANTES, Aglai; CARVALHO, Eduardo da Silva; MEDEIROS, Eduardo Alexandrino Servolo; FARHAT, Calil Kairalla; MANTESE, Orlando César. Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 768-774, 2003.

BEZERRA, Giulyanna Karlla Arruda. Unidade de Terapia Intensiva – Perfil das Admissões: Hospital Regional de Guarabira, Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 16, n. 4, p. 491-496, Out./Dez. 2012.

CASTRO, Regina Ribeiro de; BARBOSA, Nelson Bezerra; ALVES, Thiago; NAJBERG, Estela. Perfil das internações em unidades de terapia intensiva adulto na cidade de Anápolis – Goiás – 2012. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde – RGSS**, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 115-124, Jul./Dez. 2016.

COELHO, Maria José de Almeida Nunes Vidal. ***Acinetobacter Baumannii: Uma Realidade Hospitalar***. 2012. 117 f. Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) - Faculdade de Economia de Coimbra, Universidade de Coimbra, Portugal, 2012.

DAS, I.; LAMBERT P.; HILL, D.; NOY, M.; BION, J.; ELLIOTT, T. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. **Journal of Hospital Infection**. Reino Unido, v. 50, p. 110-114. Fev. 2002.

DELIBERALI, Bruno; MYIAMOTO, Kendi Nishino; NETO, Carlos Hugo Del Priore Wincler; PULCINELLI, Rafael Silvio Remus; AQUINO, Alzira Resende do Carmo; VIZZOTTO, Bruno Stefanello; SANTOS, Roberto Christ Vianna. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 5, p. 529-534, Out. 2011.

EVANGELISTA, Maraiza Peres; ROCHA, Marcia Santos da. *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapias intensivas com ênfase no seu perfil de sensibilidade: revisão bibliográfica. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, São Paulo, n. 3, Jan./Mar. 2016.

FIGUEIREDO, Deuseli Quaresma de; CASTRO, Luciana Fundão S.; SANTOS, Kátia Regina N.; TEIXEIRA, Lúcia Martins, MONDINO, Silvia Susana B. de. Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 3, p. 177-184, Jun. 2009.



FERNANDES, Luma Correia. **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.

GALES, Ana C.; CASTANHEIRA, Mariana; JONES, Ronald N.; SADER, Hélio S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, Holanda, v. 73, n.4, p. 364-360, Ago. 2012.

GENTELUCI, Gabrielle L.; GOMES, Daniela B.C.; SOUZA, Maria José de.; CARVALHO, Karyne R.; VILLAS-BÔAS, Maria Helena S. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 91-95, Mar./Abr. 2016.

GEORGIOS, Meletis; EGKI, Tzampaz; EFFROSYNI, Sianou. Phenotypic and Molecular Methods for the Detection of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram Negative Nosocomial Pathogens. In: \_\_\_\_\_. **Trends in Infectious Diseases**, Londres: Zntech, 2014. cap 6, p. 139 162.

GONTIJO FILHO, Paulo Pinto. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 27, n. 2, p. 97-102, Maio/Ago. 2006.

GUSATTI, Carolina de Souza; FERREIRA, Alessandra Einsfeld; FUENTEFRIA, Daiane Bopp; CORÇÃO, Gertrudes. Resistência a  $\beta$ -lactâmicos em *Acinetobacter* spp isolados de efluente hospitalar no sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 42, n. 2, p. 183-187, Mar/Abr. 2009.

JAIN, Rupali; DANZIGER, Larry H. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. **Annals of Pharmacother**, Columbus, v. 38, n. 9, p. 1449-1459, Set. 2004.

JOSEPH, Noyal Mariya; SISTLA, Sujatha; DUTTA, Tarun Kumar; BADHE, Ashok Shankar; PARIJA, Subhash Chandra. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. **International Journal of Infectious Diseases**, Dinamarca, v. 14, n. 8, p. 723-729, Fev. 2010.

KARAGEORGOPOULOS, Drosos E.; FALAGAS, Matthew, E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **The Lancet Infectious Diseases**, Londres, v. 8 n. 12, p. 751-762, Dez. 2008.

LARANJEIRA, Vani dos Santos; MARCHETTI, Desiree Padilha; STEYER, Juçara Rodrigues; CORÇÃO, Gertrudes; PICOLI, Simone Ulrich. Pesquisa de *Acinetobacter* sp e *Pseudomonas aeruginosa* produtores de metalo- $\beta$ -lactamase em hospital de emergência de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 43, n. 4, p. 462-464, Jul/Ago. 2010.

MAMPRIM, Amaro Rodrigues; SILVA, Henrique Pimentel; PRAÇA, Vinício Coelho; KOHLER, Lidiane Meire. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: uma realidade hospitalar. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**, Manhuaçu, v. 6, n. 1, p. 1-12, Jul./Set. 2016.

MARAGAKIS, Lisa L.; PERL, Trish M. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. **Clinical Infectious Diseases**, Reino Unido, v. 46, n. 8, p.1254–1263, Mar. 2008.

MARTINS, Alexsader Costa; PICOLI, Simone Ulrich. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 421-426, Ago. 2011.

MARTINS, Andreza Francisco; BARTH, Afonso Luís. *Acinetobacter* multirresistentes – um desafio para saúde pública. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 23, n. 1, p. 56-62, Jan./Mar. 2013.

MCGOWAN JR., John E. Resistance in nonfermenting Gram-negative bactéria: Multidrug resistance to the maximum. **The American journal of Medicine**, Filadelfia, v. 119, suppl. 6A, p. 29-36, Jun. 2006.

MONTERO, Abelardo; ARIZA, Javier; CORBELLA, Xavier; DOMÉNECH, Alejandro; CABELLOS, Carmen; AYATS, Josefina; TUBAU, Fe; BORRAZ, Carmen; GUDIOL, Francesc. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Birmingham, v. 54, p. 1085-1091, Dez. 2004.

NOWAK, Pawel; PALUCHOWSKA, Paulina. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. **Folia histochemica et cytobiologica**, Gdańsk, v. 54, n. 2, p. 61-74, Jun. 2016.

OLIVEIRA, Marcelo Eduardo F.; ARAÚJO, Danielle G.; OLIVEIRA, Sibebe R. Resistance of non-fermenting Gram-negative bacilli isolated from blood cultures from an emergency hospital. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 87-91, Jan./Abr. 2017.

PELEG, Anton Y; SEIFERT, Harald.; PATERSON, David L.; *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 21 n. 3, p. 538 – 582, Jul. 2008.

RICAS, Rafaella Velazque; MARQUES, Thayanny do Carmo; YANAMOTO, Ana Caroline Akeme. Perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos em um hospital universitário de Cuiabá – MT. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 178-181, Out./Dez. 2013.

RIVERA, Gonzalo; BULNES, Juan; CASTILLO, Claudia; ALENJO, M. Cristina; GARCIA, Patricia; LABARCA, Jaime. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in a university hospital: Role of inter-hospital transmission. **The Journal of Infection in developing Countries**, Itália, v. 10, n.1, p. 96-99, Jan. 2016.

ROBLEDO, Iraida E.; AQUINO, Edna E.; SANTÉ, María I.; SANTANA, Jorge L.; OTERO, Diana M.; LÉON, Carlos F.; VÁZQUEZ, Guilherme J. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 54, n. 3, p. 1354–1357, Mar. 2010.

RODRÍGUEZ, Carlos Hernán; NASTRO, Marcela; FAMIGLIETTI, Angela. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. **Revista argentina de microbiologia**, Espanha, v. 50, n. 3, p. 327-333, Jul./Set. 2018.

ROSSOLINI, Gian Maria; MANTENGOLI, Elisabetta; DOCQUIER, Jean-Denis; MUSMANNO, Rosa Anna; CORATZA, Grazietta. Epidemiology of infections caused by multiresistant Gram-negatives: ESBLs, MBLs, panresistant strains. **New Microbiologica**, Bolonha, v. 30, N. 3, p. 332-339, Jul. 2007.

SANTIAGO, Gabrielli S.; MOTTA, Cássia C. da; BRONZATO, Greiciane F.; GONÇALVES, Daniela; SOUZA, Milia M. Soares de; COELHO, Irene da Silva; FERREIRA, Helena Neto; COELHO, Shana de Mattos de Oliveira. Revisão: Produção de  $\beta$ -lactamases do Tipo AmpC em Enterobacteriaceae. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 38 n. 3, p. 17-30, Dez. 2016.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Revista Texto&Contexto Enfermagem**, Porto Alegre, v. 13, p. 64-70, Fev. 2004.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia, 4ª ed. São Paulo: **Atheneu**, 2005, p. 369 – 370.

VIEIRA, Priscila Braga; PICOLI, Simone Ulrich. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 19, n. 2, p. 151-156, Maio./Jun. 2015.

## 8. Anexos



### 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

#### 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.