

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Thauanny Tryssia Lima

Multirresistência em *Acinetobacter baumannii* e pesquisa de carbapenemases no Hospital e
Maternidade Municipal de Uberlândia

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Instituto de Ciências Biomédicas

Uberlândia
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Thauanny Tryssia Lima

Multirresistência em *Acinetobacter baumannii* e pesquisa de carbapenemases no Hospital e Maternidade Municipal 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 Bacharel em Ciências Biológicas.

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

Uberlândia

2018

Thauanny Tryssia Lima

Multirresistência em *Acinetobacter baumannii* e pesquisa de carbapenemases no Hospital e
Maternidade Municipal de Uberlândia

Trabalho de Conclusão de Curso aprovada
para a obtenção do grau de
Bacharel em Ciências Biológicas no Instituto
de Biologia da Universidade Federal de
Uberlândia (MG) pela banca examinadora
formada por:

Uberlândia, 29 de novembro 2018.



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



Dra. Natália de Melo Nasser Fava EESC/SP



MSc. Camila de Almeida Lopes UFU/MG

Uberlândia

2018

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer a todos os amigos que de alguma forma fizeram parte dessa jornada, eu agradeço pelas experiências, pelos abraços e risadas.

À minha família, especialmente, minha mãe que sempre me apoiou com tudo que eu precisava durante a minha vida.

Aos técnicos do laboratório de bacteriologia (LABAC-UFU), pelo auxílio e paciência.

À minha colega Rosianne, que trilhou a parte prática deste trabalho comigo e ajudou a tornar tudo ainda mais divertido e gratificante.

E por fim, gostaria de agradecer a Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges, pela oportunidade, paciência e apoio durante todo o processo de construção deste TCC.

RESUMO

As bactérias pertencentes ao gênero *Acinetobacter*, são cocobacilos Gram negativos e imóveis, cujas espécies são isoladas em diferentes sítios infecciosos e em ambiente hospitalar. São geralmente associadas a surtos de infecções relacionadas à assistência à saúde, podendo causar diversas infecções. Ocorrem principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) e podem estender o tempo de hospitalização do paciente, resultando no aumento da mortalidade, morbidade e custos com o tratamento. Surtos por este microrganismo vêm associados à múltipla resistência aos agentes antimicrobianos, em especial os carbapenêmicos, que já foram muito utilizados para tratamento destas infecções. Porém a resistência de *A. baumannii* aos carbapenêmicos é uma realidade, atribuída principalmente à produção de carbapenemases. Com isto, foi objetivo deste estudo analisar o perfil de resistência de amostras clínicas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e a outros antimicrobianos, além de avaliar a produção de Beta-lactamases, em um hospital municipal. O estudo foi realizado no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, localizado na cidade de Uberlândia/MG. As amostras foram avaliadas por antibiograma, oriundas de infecção de corrente sanguínea dos anos de 2013 a 2017, e então realizado o teste de sinergismo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), Cloxacilina e Ácido Fenil Borônico. Foram recuperadas 69 amostras de infecções de corrente sanguínea por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Destas, 75,4% eram de pacientes internados em alguma UTI do hospital. A maior parte das amostras eram provenientes de hemoculturas, dos anos de 2013 e 2016, e os pacientes acometidos tinham principalmente idade superior a 41 anos. As amostras apresentaram resistência à maioria dos antimicrobianos, porém todas eram sensíveis à Polimixina B e 82,5% à Tobramicina. Dos mecanismos de resistência buscados pelo teste de sinergismo a enzima do tipo metalo-beta-lactamase (MBL) foi a mais encontrada, porém 58% das amostras apresentaram resultados negativos. Ao associar os mecanismos de resistência, encontrou-se nos anos de 2013 e 2016 uma diferença das distribuições, sendo maior a expressão de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e perda de porina em 2013, e o resultado negativo em 2016. Nos indivíduos com idade entre 21 a 40 anos, houve maior expressão dos mecanismos MBL e KPC, sendo o último mais frequente, fora das UTIs. Para melhor escolha do tratamento contra infecções por *A. baumannii*, é necessário que haja vigilância epidemiológica, levantamento das taxas das infecções hospitalares e a utilização de critérios microbiológicos mais severos, incluindo a troca do antimicrobiano e a pesquisa dos principais mecanismos de resistência expressos pelas bactérias associadas às infecções hospitalares.

Palavras-chave: Antibiograma, Beta-lactamases, UTI, resistência, teste de sinergia, infecção de corrente sanguínea.

ABSTRACT

The bacteria belonging to the genus *Acinetobacter*, are Gram-negative and immobile coccobacilli, are species that are isolated in several infectious sites and in hospital environment. They are usually associated with outbreaks of health care-related infections and can cause a variety of infections. They occur mainly in intensive care units (ICUs) and can extend the patient's hospitalization time, resulting in increased mortality, morbidity, and treatment costs. Outbreaks of this microorganism have been associated with multiple resistance to antimicrobial agents, especially carbapenems, which have been widely used to treat these infections. However, the resistance of *A. baumannii* to carbapenems is a reality, attributed mainly to the production of carbapenemases. With this, the objective of this study was to analyze the resistance profile of clinical samples of *A. baumannii* resistant to carbapenems and other antimicrobials, as well as to evaluate the production of Beta-lactamases, in a municipal hospital. The study was carried out in Hospital and Maternity Hospital Dr. Odelmo Leão Carneiro, located in the city of Uberlandia / MG. The samples were evaluated by antibiogram, originating from bloodstream infection from the years 2013 to 2017, and then performed the synergism test with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), Cloxacillin and Boronic Acid Phenyl. Sixty-nine samples of bloodstream infections by carbapenem resistant *A. baumannii* were recovered. Of these, 75.4% were from patients admitted to a hospital ICU. Most of the samples came from blood cultures, from the years of 2013 and 2016, and the patients were mainly aged over 41 years. Samples showed resistance to most antimicrobials, but all were sensitive to Polimixin B and 82.5% to Tobramycin. The mechanism of resistance sought by the synergism test for the metallo-beta-lactamase type enzyme (MBL) was the most found, but 58% of the samples showed negative results. In association with the mechanisms of resistance, a difference in distributions was found in the years 2013 and 2016, with a higher expression of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and loss of porine in 2013, and a negative result in 2016. In individuals aged between 21 and 40 years, there was a greater expression of the MBL and KPC mechanisms, the latter being more frequent outside the ICUs. To better choose the treatment against *A. baumannii* infections, there is a need for epidemiological surveillance, a survey of hospital infection rates and the use of more severe microbiological criteria, including antimicrobial exchange and research on the main mechanisms of resistance expressed by bacteria associated with hospital infections.

Key words: Antibiogram, Beta-lactamases, ICU, resistance, synergy test, bloodstream infection.

SUMÁRIO

1- 1- INTRODUÇÃO	8
2- 2- OBJETIVOS	12
2.1- GERAL	12
2.2- ESPECIFICOS	12
3- 3- MATERIAL E MÉTODOS	13
4- 4- RESULTADOS	15
5- 5- DISCUSSÃO	21
6- 6- CONCLUSÃO	25
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	26
8- ANEXO	30
9- APENDICE A	31

1- INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* faz parte da Família Moraxellacea e apresenta 26 espécies nomeadas e nove espécies genômicas, dentre estas, a espécie *Acinetobacter baumannii* é a mais prevalente clinicamente. As espécies de *Acinetobacter* spp. são caracterizadas como cocobacilos Gram negativos imóveis, catalase positivos, oxidase negativos e não fermentadores de glicose (VIEIRA; PICOLI, 2015).

As bactérias do gênero *Acinetobacter* podem adaptar-se facilmente a diferentes ambientes, uma vez que possuem grande variabilidade nutricional e metabólica, sendo capazes de sobreviver por longos períodos no ambiente hospitalar (RICAS; MARQUES; YAMAMOTO, 2013). Várias espécies têm sido isoladas de materiais orgânicos como solo, água, vegetais, animais, pele e o trato gastrointestinal de seres humanos saudáveis; além dos ambientes hospitalares, com isolamento frequente em objetos inanimados, tais como, leitos, ventiladores mecânicos, equipamentos de Raios-X, bancadas e sistemas de circulação de ar (MARTINS; BARTH, 2013).

Por possuir grande variabilidade nutricional e a capacidade de crescer em uma ampla gama de temperaturas e valores de pH, mesmo que sua temperatura ótima de crescimento varie entre 33° e 35° C (GARCIA-RADA et al., 2015), esta bactéria pode sobreviver em superfícies sólidas e secas por longos períodos, além de seu alto grau de resistência a desinfetantes e antissépticos e a sua habilidade em formar um biofilme em superfícies no ambiente ou dispositivos médicos, como cateteres ou equipamentos respiratórios, bem como superfícies bióticas (MONTEFOUR et al., 2008).

Esta bactéria é considerado um patógeno oportunista pois, é geralmente associado à surtos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), cujas principais doenças causadas por essa bactéria são meningites, bacteremias, pneumonia associada à ventilação mecânica e infecções urinárias, com incidência mais elevada em unidades de terapia intensiva (UTI) (ELIOPOULOS; MARAGAKIS; PERL, 2008).

A. baumannii acomete principalmente os pacientes hospitalizados em estado crítico, fato este que pode favorecer o desenvolvimento de multirresistência antimicrobiana rápida (RICAS; MARQUES; YAMAMOTO, 2013). Estes pacientes hospitalizados são aqueles que foram submetidos a procedimentos invasivos, transplantados ou em uso de quimioterápicos e os imunodeprimidos tais como pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (MARTINS; BARTH, 2013).

Esta bactéria em questão, é responsável por uma grande quantidade de infecções causadas por bactérias, sendo responsável por 2% a 10% de todas as infecções hospitalares causadas por Gram negativos, principalmente em UTIs (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). O impacto clínico dessas infecções é facilmente percebido já que os pacientes ficam mais tempo hospitalizados, utilizando antimicrobianos de amplo espectro ou até mesmo em isolamento (MARTINS; BARTH, 2013).

Acredita-se que as infecções por *A. baumannii* são adquiridas principalmente após exposição direta a equipamentos de cuidados com a saúde pessoal, previamente contaminados (ELIOPOULOS; MARAGAKIS; PERL, 2008).

A. baumannii é caracterizado por ser naturalmente resistente a muitos grupos de antimicrobianos como glicopeptídios, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas, o que é, uma característica importante responsável pela relevância clínica de *A. baumannii*. Além disso, esta bactéria é capaz de desenvolver outras resistências, como as beta-lactamases, bem como uma habilidade em regular a resposta imune inata e adquirir mecanismos externos de resistência antimicrobiana (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016).

Nesses Gram negativos, já foi descrita a resistência a todos os agentes ativos, como os carbapenêmicos, e o agrupamento de determinantes de resistência múltipla a várias classes de agentes antimicrobianos é um achado comum que resulta em fenótipos complexos de resistência a múltiplos fármacos, sendo conhecido como multirresistente (MDR) (ROSSOLINI et al., 2007).

Em hospitais europeus, surtos por *Acinetobacter* spp. são um grave problema ao adquirirem múltipla resistência aos agentes antimicrobianos (ROSSOLINI et al., 2007). Estas resistências são representadas pela produção de carbapenemases, alterações nos sítios das Proteínas ligadoras de penicilina (PBP) e redução da permeabilidade ou sistemas de efluxo (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016).

Os carbapenêmicos já foram a melhor opção de escolha para tratamento de infecções por *A. baumannii*, principalmente com a alta resistência aos outros beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluorquinolonas (MAMPRIM et al., 2016). A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* é atribuída à presença de beta-lactamases, principalmente oxacilinases (OXA), mais especificamente OXA-23, por sua relevância tanto pelo potencial de disseminação, quanto por seu espectro de ação (LARANJEIRA et al., 2010).

As beta-lactamases, são divididas em classes moleculares, aquelas com atividade carbapenemase do tipo OXA pertencem à classe D e as metalo-beta-lactamases (MBLs) pertencem à classe B, sendo menos comuns as carbapenemases de classe A do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), “espectro estendido da Guiana” (GES), enzima *Serratia marcescens* (SME), “não metalloenzyme carbapenemase” (NMC) em *A. baumannii* (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

Acinetobacter spp., bem como outros bacilos Gram negativos apresenta intrinsecamente, beta-lactamases da classe C, que são cefalosporinas codificadas cromossomicamente (AmpC), e resistência intrínseca a penicilina, ampicilina, cefalotina, clorafenicol e aminoglicosídeos (PEREZ et al., 2007; PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008). Mas a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* é principalmente mediada pela produção de beta-lactamases pertencentes à classe D (RIVERA et al., 2016).

Nestes casos, as polimixinas são as principais opções terapêuticas, e embora a resistência a esta seja rara, sua eficiência clínica nem sempre é satisfatória (GENTELUCI et al., 2016).

Os surtos por *Acinetobacter* tem sido um grave problema em hospitais em todo o mundo, sua predominância pode chegar chegando 61,6% (ALMEIDA et al., 2015). Sua presença na América Latina corresponde a 7, 2% das ICS (GIRARDELLO; GALES, 2012). Estes surtos têm sido marcados por possuírem múltipla resistência aos agentes antimicrobianos utilizados.

No Brasil, foi descrita pela primeira vez, a presença *A. baumannii* produtores de OXA-23 em 2003, quando houve surtos em dos hospitais universitários de Curitiba. Seu principal sítio de infecção foi o pulmão (DALLA-COSTA et al., 2003). Em, Carvalho et al. (2009), relataram a disseminação de *A. baumannii* multirresistente produtor de OXA-23 em oito hospitais públicos e privados no Rio de Janeiro, e demonstraram a ocorrência de isolados clonais e não clonais. Ainda em 2009, foi descrito um estudo caso-controle no HC-UFGM que demonstrou que infecções prévias em utilização de procedimentos invasivos, terapia de antibióticos prévia com cefalosporina e principalmente com carbapenêmicos, além da gravidade das condições clínicas foram fatores associados à colonização/infecção por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos, sendo que 30% desses pacientes evoluíram para o óbito (ROMANELLI et al., 2009). Já Um estudo de caso-controle de um surto em UTI neonatal em Uberlândia - Minas Gerais descreveu os principais fatores de risco para aquisição de *A. baumannii* multirresistente (sensíveis aos

carbapenêmicos) e verificou a presença de dois clones distintos (VON DOLINGER DE BRITO; 2003).

Para tratamento empírico, carbapenêmicos são ainda frequentemente utilizados, porém a prevalência de *A. baumannii* resistente a estes antimicrobianos tem aumentado mundialmente. Por isso a combinação com colistina tobramicina ou rifamicina é constantemente prescrita (VIEIRA; PICOLI, 2015). Além disso, a vigilância epidemiológica, o levantamento das taxas das infecções hospitalares e a utilização de critérios microbiológicos são necessários para proporcionar um tratamento com melhor prognóstico (GONTIJO FILHO, 2006). A ocorrência de *A. baumannii* nas instituições de saúde e a disseminação dos mecanismos de resistência resultam no aumento significativo da mortalidade, morbidade e custos com o tratamento (RICAS; MARQUES; YAMAMOTO, 2013).

Para melhor prognóstico e tratamento além da vigilância epidemiológica, o levantamento das taxas das infecções hospitalares e se faz necessário a utilização de critérios microbiológicos mais severos para evitar e controlar a disseminação destas bactérias resistentes aos antimicrobianos.

2- OBJETIVOS

2.1- GERAL

Analisar o perfil de resistência de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, aos outros antimicrobianos e a presença de carbapenemases em amostras clínicas do Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro de Uberlândia, MG.

2.2- ESPECIFICOS

Relacionar a resistência aos carbapenêmicos e aos outros antimicrobianos.

Relacionar as infecções com sua distribuição quanto ao sexo e idade do paciente e local da internação.

Pesquisar os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos por meio de testes fenotípicos.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, localizado na cidade de Uberlândia/MG, que é um hospital geral, de média complexidade, com 258 leitos, sendo 45 de UTI, e capacidade para 900 saídas por mês. Que além de maternidade, atende especialidades clínicas e cirúrgicas.

3.2- Objeto de estudo

As amostras clínicas estudadas, foram coletadas e identificadas, assim como seus respectivos antibiogramas foram realizados, pelo Laboratório que é credenciado ao hospital. Tanto estas amostras como seus antibiogramas, atualmente, se encontram estocados no Laboratório de Bacteriologia Clínica (LABAC) do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

As amostras clínicas utilizadas são de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, que se caracteriza pela presença de microrganismos em hemoculturas ou ponta de cateter (ANVISA, 2017). E o resultado do antibiograma foi recuperado junto ao laboratório credenciado que realiza como rotina o teste de Kirby-Bauer (disco de difusão) e Maldi-Tof®, para determinação da resistência. No resultado deste exame foram recuperados também o sexo, a idade, o local de internação do paciente acometido e o ano de coleta da amostra.

3.3- Análise das amostras

As amostras foram reativadas em Caldo Infuso Cérebro Coração (BHI), incubadas 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, utilizando alça de platina e incubadas por mais 24 horas à $35\pm 2^\circ\text{C}$.

As colônias das mesmas, amostras foram preparadas em uma suspensão em NaCl (aq) a 0,85%, compatível à escala 0,5 de McFarland (10^8 UFC/mL), para o teste de Sinergismo (foto no apêndice). Com auxílio de um *swab*, estas amostras foram semeadas em Agar Muller-Hinton, em seguida adicionados quatro discos de Meropenem (30 μg), com auxílio de uma Pinça cirúrgica. Sendo um dos discos o controle, em um disco foi adicionado 10 μL da solução de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) 0,1M; em outro 10 μL de Ácido fenil borônico (AFB) a 40 mg/mL e em outro 10 μL de cloxacilina (CLX) a 75 mg/mL. As placas foram incubadas em uma estufa à $35\pm 2^\circ\text{C}$ por 18 a 24 horas.

Imagem anexada no apêndice A.

3.4- Resultados

O resultado foi lido conforme o diâmetro do halo de inibição medido em milímetros e comparado com o disco de meropenem sem adição das soluções. A diferença em $\geq 5\text{mm}$ para EDTA foi considerado positivo para metalo-beta-lactamase, com AFB foi *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase KPC, concomitante AFB e CLX foi associado à perda de porina e sem alteração para as três soluções, como possível produtor de Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) associado a perda de porina ou produção de OXA-48, considerado como negativo.

Quadro 1: Interpretação dos halos no teste de Sinergismo

$\geq 5\text{mm}$ apenas com EDTA – MBL
$\geq 5\text{mm}$ apenas com AFB+CLX – Perda de porina
$\geq 5\text{mm}$ apenas com AFB – KPC
Nenhum – outro (negativo)

3.5- Análise dos dados

Os resultados dos dados demográficos (sexo, idade e local), resistência aos antimicrobianos (Polimixina B, Amicacina, Ampicilina/Sulbactam, Cefepime, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenem, Levofloxacina, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam, Tetraciclina, Sulfametoxazol), ano da amostra e os mecanismos de resistência foram tabulados em uma planilha do Excel (*Microsoft*) e as 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 $P \leq 0,05$.

Este estudo é aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, sob o número 463.877/2013 (Anexo).

4- RESULTADOS

Foram recuperadas 69 amostras de infecções de corrente sanguínea por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, destas 52 (75,4%) eram de pacientes internados em alguma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do hospital. A maioria destas amostras era de hemocultura (73,9%), coletadas nos anos de 2013 (36,2%) e 2016 (27,5%) e os pacientes acometidos tinham principalmente idade superior a 41 anos (94,2%) sendo que a maioria era do sexo masculino (60,9%).

Comparando as amostras de dentro e fora da UTI as variáveis analisadas possuíam a mesma frequência ($P>0,05$), como mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Características das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, conforme o local de internação no HMMU. Continua.

Variáveis	Total N= 69 (%)	UTI N=52 (%)	Não UTI N=17 (%)	P IC (95%)
Corrente sanguínea				
Hemocultura	51 (73,9)	38 (73,1)	13 (76,1)	0,78
Ponta de cateter	18 (26,1)	14 (27,0)	4 (23,5)	0,77
Ano				
2013	25 (36,2)	17 (32,7)	8 (47,0)	0,28
2014	4 (6,0)	2 (3,8)	2 (11,8)	0,22
2015	7 (10,1)	7 (13,5)	0	0,11
2016	19 (27,5)	15 (21,1)	4 (23,5)	0,67
2017	14 (20,3)	11(21,1)	3 (17,6)	0,75

Continua

Conclusão da Tabela 1 – Características das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, conforme o local de internação no HMMU.

Variáveis	Total N= 69 (%)	UTI N=52 (%)	Não UTI N=17 (%)	P IC (95%)
Sexo				
Feminino	27 (39,1)	22 (31,9)	5 (29,9)	0,34
Masculino	42(60,9)	30 (57,7)	12 (70,6)	0,34
Idade				
0 – 20 anos	1 (1,4)	1 (1,9)	0	0,56
21 – 40 anos	3 (4,3)	3 (5,8)	0	0,31
41 – 60 anos	17 (24,6)	15 (28,8)	2 (11,8)	0,15
61 – 80 anos	31 (45,0)	23 (44,2)	8 (47,0)	0,83
≥ 81 anos	17 (24,6)	10 (19,2)	7 (41,2)	0,06

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HMMU: Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.

As amostras apresentaram uma alta porcentagem de resistência à maioria dos antimicrobianos testados, entretanto todas apresentaram sensibilidade à Polimixina B e algumas à Tobramicina (82,5%). Comparando as amostras provenientes ou não da UTI, não houve diferença estatística quanto a resistências, como mostra a tabela 2.

Tabela 2 – Perfil de resistência aos antimicrobianos (das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos), obtidos a partir de um antibiograma conforme o local de internação no HMMU.

Antimicrobiano	Número #	Total N (%)	UTI N=52 (%)	Não UTI N=17 (%)	P IC (95%)
Cefalosporinas					
Ceftriaxona	62	62 (100)	46 (74,2)	16 (25,8)	0,50
Cefepime	68	68 (100)	52 (76,5)	16 (23,5)	0,07
Ceftazidima	68	67 (98,5)	51 (76,1)	16(23,8)	0,39
Betalactâmicos + inibidor					
Ampicilina + sulbactam	58	54 (93,1)	40 (74,1)	14 (25,9)	0,63
Piperacilina + Tazobactam	47	47 (100)	34 (72,3)	13 (27,6)	0,39
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	7	7 (100)	7 (100)	0	0,11
Carbapenens					
Imipenem	67	66 (98,5)	50 (75,7)	16 (24,2)	0,72
Meropenem	67	67 (100)	51 (77,2)	16 (23,8)	0,39
Aminoglicosídeos					
Amicacina	67	57 (85,1)	42 (73,7)	15 (26,3)	0,48
Tobramicina	40	7 (17,5)	5 (71,4)	2(28,6)	0,04
Gentamicina	69	34 (49,3)	27 (79,4)	7 (20,6)	0,44

Continua

Conclusão da Tabela 2 – Perfil de resistência aos antimicrobianos (das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos), obtidos a partir de um antibiograma conforme o local de internação no HMMU.

Antimicrobiano	Número #	Total N (%)	UTI N=52 (%)	Não UTI N=17 (%)	P IC (95%)
Fluorquinolonas					
Ciprofloxacina	68	68 (100)	52 (76,5)	16 (23,5)	0,07
Levofloxacina	62	62 (100)	45 (72,6)	17 (27,4)	0,11
Inibidores do ácido fólico					
Sulfametoxazol	55	41 (75,5)	32 (78,0)	9(21,9)	0,53
Tetraciclina	62	34 (54,8)	25 (73,5)	9(26,5)	0,72
Polimixina B	64	0	0	0	-

#: Número de amostras testadas; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HMMU: Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.

Dos mecanismos de resistência encontrados pelo teste de sinergismo, a enzima do tipo MBL (16%) foi a mais encontrada, porém, resultados negativos ocorreram em 58% das amostras.

Comparando as amostras provenientes da UTI, ou outros locais de internação não observou-se diferença estatística exceto para a enzima KPC, que se mostrou mais frequente fora das unidades intensivas (29,4%), conforme a tabela 3.

Tabela 3 – Mecanismos de resistência aos antimicrobianos nas amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, conforme o local de internação no HMMU.

Mecanismo	Total N= 69 (%)	UTI N=52 (%)	Não UTI N=17 (%)	<i>P</i> IC (95%)
ESBL	--	--	--	--
MBL	11 (16,0)	9 (17,3)	2 (11,8)	0,58
KPC	10 (14,5)	5 (9,6)	5 (29,4)	0,04*
Perda de Porina	8 (11,6)	6 (11,5)	2 (11,8)	0,97
Negativo	40 (58,0)	32 (61,5)	8 (47,0)	0,29

ESBL: Beta-Lactamase de Espectro Estendido; MBL: metalo-beta-lactamases; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; Negativo: sem sinergia; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HMMU: Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia; *: estatisticamente significativa.

Ao associar os mecanismos de resistência encontrou-se nos anos de 2013 e 2016 uma diferença das distribuições, sendo a expressão de KPC e perda de porina maior em 2013, e resultado negativo em 2016 ($P<0,05$).

Notou-se também que nas idades entre 21-40 anos, houve maior expressão dos mecanismos MBL e KPC, sendo o último com maior frequência de distribuições ($P<0,05$).

Tabela 4 – Associação dos mecanismo de resistência em *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, conforme as características das amostras.

Variáveis	MBL N=11 (%)	KPC N=10 (%)	Perda de Porina N=8 (%)	Negativo N=40 (%)	P IC (95%)
Corrente sanguínea					
Hemocultura	7 (63,0)	9 (90,0)	4 (50,0)	31 (77,5)	0,20
Ponta de cateter	4 (36,4)	1 (10,0)	4 (50,0)	9 (22,5)	0,20
Ano					
2013	3 (27,3)	8 (80,0)	7 (87,5)	7 (17,5)	<0,0001*
2014	1 (9,1)	1 (10,0)	1 (12,5)	1 (2,5)	0,57
2015	1 (9,1)	0	0	6 (15,0)	0,37
2016	3 (27,3)	0	0	16 (40,0)	0,02*
2017	3 (27,3)	1 (10,0)	0	10 (25,0)	0,31
Sexo					
Feminino	5 (45,4)	2 (20,0)	5 (62,5)	15 (37,5)	0,31
Masculino	6 (54,5)	8 (80,0)	3 (37,5)	25 (62,5)	0,31
Idade					
0 – 20 anos	0	0	0	1 (2,5)	0,86
21 – 40 anos	1 (9,1)	2 (20,0)	0	0	0,03*
41 – 60 anos	6 (54,5)	1 (10,0)	2 (25,0)	8 (20,0)	0,07
61 – 80 anos	2 (18,2)	4 (40,0)	5 (62,5)	20 (50,0)	0,19
≥ 81 anos	2 (18,2)	3 (30,0)	1 (12,5)	11 (27,5)	0,75

MBL: metalo-beta-lactamases; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HMMU: Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia; *: estatisticamente significante.

5- DISCUSSÃO

A. baumannii é um cocobacilo Gram negativo imóvel, não fermentador de glicose, responsável por grande parte das infecções hospitalares causadas por bactérias, principalmente em UTIs (VIEIRA; PICOLI, 2015; NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). Cujas prevalências mundiais são bastante elevadas, de 21,1% a 61,6% (ALMEIDA et al., 2015).

Este estudo preconizou as infecções de corrente sanguínea (ICS) causadas por *A. baumannii* multirresistente, por ser uma das IRAS mais comuns. Segundo Gales et al. (2012) a prevalência deste microrganismo na América Latina, em ICS, corresponde a 7,2%.

Dentre os pacientes hospitalizados os mais acometidos são aqueles que foram submetidos a procedimentos invasivos, transplantados, em uso de quimioterápicos ou imunodeprimidos, como pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (MARTINS; BARTH, 2013). A maioria das amostras (75,4%) ocorreu nas UTIs, ambiente comum para encontrar pacientes mais graves.

As bacteremias ocorrem por meio da penetração de microrganismos, a partir de um foco primário de infecção até o sangue ou por via de cateteres, sendo mais comuns no sexo masculino, em pessoas com idade avançada e com presença de comorbidades (CUNHA; CANETTIERI; BERNARES, 2014; ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014).

Devido a este fato, observa-se um maior número de internações de idosos por intercorrências clínicas e cirúrgicas, um fator preocupante para o aumento do risco de adquirir IRAS, devido à diminuição da resposta imunológica e da realização de inúmeros procedimentos invasivos, além do risco no período pós-operatório, contribuindo para a morbidade e mortalidade destes (LENARDT et al., 2010). Cunha, Canettieri e Bernardes, (2014) em estudo de hemoculturas por *A. baumannii* em uma cidade do interior de São Paulo, relataram a ocorrência destas infecções em pacientes com idade superior a 51 anos. No presente estudo, a maioria das ICS ocorreu em indivíduos com idade superior a 41 anos e do sexo masculino, conforme descrito na literatura.

As infecções por cepas de *A. baumannii* resistentes tem aumentado progressivamente desde 1970, por exemplo, em 2007, cerca de 70% dos isolados apresentavam perfil de multirresistência, incluindo aos carbapenêmicos (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014). Neste estudo, todas as amostras selecionadas eram resistentes a algum carbapenêmico, entretanto apresentaram também resistência às cefalosporinas, beta-lactâmicos com inibidor e as fluorquinolonas.

Anteriormente, o tratamento de ICS por *A. baumannii* era realizado pelo uso de fluorquinolonas, cefalosporinas e carbapenêmicos utilizados isoladamente e/ou em combinação com um aminoglicosídeo, porém o uso indiscriminado desses medicamentos e a aquisição de resistência por parte do microrganismo levou a busca de alternativas (MARAGAKIS; PERL, 2008; POTRON; POIREL; NORDMANN, 2015).

Uma das alternativas é o uso de polimixinas, que são antimicrobianos polipeptídicos produzidos pelo microrganismo de solo *Bacillus polymyxa*. Esses antimicrobianos são utilizados na prática clínica nas formas de polimixina B e E (colistina). Ambas apresentam a mesma atividade *in vitro*, diferenciando-se apenas estruturalmente (MENDES; BURDMANN, 2009).

Ambas as drogas já foram as principais opções terapêuticas usadas em casos de infecções graves por bactérias Gram negativas, porém seu uso prolongado, está associado à elevada nefrotoxicidade e neurotoxicidade. Desde os anos 70 elas têm sido substituídas por cefalosporinas de amplo espectro e aminoglicosídeos, que possuem o mesmo espectro de atividade, porém se apresentam menos tóxicos. Entretanto, elas ainda eram utilizadas em infecções leves (GIRARDELLO; GALES, 2012; VAARA, 2010). Embora alguns casos de resistência a polimixinas tenham sido relatados, estas tem se tornado as últimas opções terapêuticas ainda disponíveis (GIRARDELLO; GALES, 2012). Das 69 amostras analisadas neste estudo, todas apresentaram sensibilidade a polimixinas B.

A disseminação de isolados de *Acinetobacter* spp. como agente infeccioso está muito relacionado com a habilidade desses patógenos em expressar diferentes fatores de virulência, capacidade de resistir a condições ambientais desfavoráveis e adquirir mecanismos externos de resistência (ROESCH, 2018).

Dentre os mecanismos de resistência expressados por este microrganismo, podemos citar as beta-lactamases, que são enzimas possuem a habilidade de romper o anel beta-lactâmico dos fármacos, o que os desestrutura, fazendo-os perder sua ação bactericida, levando à inativação do mesmo, e conseqüentemente fazendo-os perder a capacidade de inibir a síntese da parede celular (CIELO; ARAUJO, 2016). As principais beta-lactamases encontradas em *A. baumannii* são as ampicilinases (AmpC) intrínsecas, oxacilinases (OXA), metalo-beta-lactamases (MBL) e beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (MAMPRIM et al., 2016).

Enzimas MBL são do tipo carbapenemases, responsáveis pela resistência a carbapenêmicos (SAFARI et al., 2015). Embora no estudo realizado todas as amostras

fossem resistentes aos carbapenêmicos, este perfil foi encontrado em apenas 16% delas. Em Safari et al., (2015), 99% das amostras analisadas produziram esta enzima. As MBLs são de Classe B, e não são as carbapenemases mais comumente identificadas em *A. baumannii*, porém, já foram descritas em vários países como, Japão, Coreia do Sul, Índia, Itália, Portugal e inclusive no Brasil (POTRON; POIREL; NORDMANNB, 2015).

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) é uma enzima descrita primeiramente em *K. pneumoniae*. Em 2010 foi relatada pela primeira vez em *A. baumannii*, em estudo realizado em um hospital de Porto Rico. A presença do gene *blaKPC* foi encontrado associado ao transposon, que são elementos genéticos móveis, que podem ser transferidos de uma bactéria para outra, o que sugere a possibilidade de transmissão horizontal e pode ser responsável pela sua rápida disseminação (ROBLEDO; AQUINO; VÁQUEZ, 2010).

Desde então, KPC um grave problema, uma vez que esta beta-lactamase é capaz de hidrolisar os carbapenêmicos e conferir resistência a um amplo espectro de antibióticos. (BAKOUR et al., 2015). Estas carbapenemases pertencem a Classe A, que é muito comum em bactérias Gram negativas multirresistentes (POTRON; POIREL; NORDMANNB, 2015). Neste estudo no ano de 2013, dentre as amostras coletadas, foram encontradas 8 amostras de KPC, sendo o mecanismo com mais expressão naquele ano. Ao analisar as amostras que expressaram KPC, observou-se que 100% eram resistentes aos beta-lactâmicos testados.

As ESBLs desempenham papel importante na resistência de *A. baumannii* à cefalosporinas de geração posterior, tais como cefotaxima, ceftazidima e cefepime (MAMPRIM et al., 2016). Não foram encontradas amostras que expressassem este mecanismo de resistência neste estudo. Os resultados negativos para ESBL podem ser associados à presença de beta-lactamases cromossomais do tipo *AmpC*, que inativam as cefalosporinas e, como não sofrem a ação dos inibidores cromossomais, podem mascarar a presença de ESBL (GUSATTI et al., 2009). Neste estudo não foram pesquisadas as enzimas do tipo *AmpC* cromossomal, porque este mecanismo é intrínseco em *Acinetobacter* (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

As porinas são proteínas especiais de membrana celular externa de bactérias Gram negativas, que formam canais específicos na membrana pelas quais as substâncias são transportadas para o espaço intracelular. Uma alteração pode levar a uma perda ou alteração morfológica destas porinas, e conseqüentemente, uma diminuição da

permeabilidade da membrana, dificultando assim a entrada do fármaco (MAMPRIM et al., 2016).

Estas porinas vem sendo estudas ao longo dos anos devido à sua relação com a resistência a antibióticos como o estudo realizado por Limansky, Mussi e Viale, (2002), em um Hospital Municipal, na Argentina, que testou amostras dos anos de 1997 a 2002, onde a perda da expressão de porinas estava diretamente ligada à resistência ao Imipenem. Em Takagi et al. (2009), em estudo realizado na UTI do Hospital Universitário da USP, foi descrito um surto envolvendo oito casos de infecção por um único clone de *A. baumannii* que expressava o fenótipo resistente aos carbapenêmicos, relacionado à falta de uma proteína de 22 kDa (kilodalton). Das amostras analisadas neste estudo, 11,6% expressavam o mecanismo de perda de porina, pelo método fenotípico utilizado. Na literatura, este mecanismo é mais discutido em *Pseudomonas aeruginosa* e estudos muito pontuais em *A. baumannii* (VILA; MARCO, 2010).

A realização de mais estudos epidemiológicos é necessária, com principal atenção ao perfil de pacientes com maior risco de infecção; a distribuição das infecções por *A. baumannii*, e seu perfil de resistência associado ao uso racional de antimicrobianos, de modo que permita conhecer e evitar a aquisição de resistência a estes. Algumas formas de prevenção de IRAS por *A. baumannii* incluem: antecipar transmissões cruzadas a todos os pacientes, utilização de precauções, de modo a reduzir consideravelmente o risco das infecções por microrganismos, que incluem higienização das mãos, cuidado ao descartar artigos perfuro cortantes, utilização de EPI (equipamento de proteção individual) e cuidados com artigos, equipamentos e roupas infectadas (MAMPRIM et al., 2016).

6- CONCLUSÃO

As amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos foram mostraram alta sensibilidade à Polimixina B e à Tobramicina, com resistência concomitante aos outros antimicrobianos. Porém não houve diferenciação na distribuição da resistência ou sensibilidade dentro e fora da UTI.

Das amostras recuperadas, 75,4% eram de pacientes internados em alguma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do hospital estudado, e a maioria dos pacientes acometidos tinham idade superior a 41 anos (94,2%), evidenciando assim a relação entre infecção grave por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em pacientes adultos.

Os principais mecanismos de resistência em *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos foram a expressão de KPC e a alteração nas porinas de membrana externa, essencialmente no ano de 2013. A expressão de enzimas do tipo MBL e KPC ocorreu em especial nas amostras de pacientes com idade entre 21 a 40 anos. Ou seja, a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* se dá principalmente pela produção de carbapenemases.

Sendo assim, fica claro que há uma relação entre as infecções de corrente sanguínea por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em pacientes adultos e os mecanismos de resistência como a expressão das enzimas KPC e MBL. Esse conhecimento deve ser passado para os profissionais da saúde para que este possa escolher o tratamento mais adequado, é necessário também, que haja uma contínua vigilância epidemiológica, com a utilização de critérios microbiológicos mais específicos, como a pesquisa dos principais mecanismos de resistência expressos pelas bactérias associadas a estas infecções hospitalares, além de práticas adequadas de controle de infecção e a atenção no manejo de pacientes e equipamentos infectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALMEIDA, N. R.; CARVALHO, B. M. D. F.; NASCIMENTO NETA, A. B.; QUEIROZ, K. S. P. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades de Terapia Intensiva – Revisão Integrativa. **Cadernos Escola de Saúde Pública do Ceará**, Ceará, v. 9, n. 1, p. 42-51, Jan./Jun. 2015.

ANTUNES, L. C. S.; VISCA, P.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. **Pathogens and Disease**, Oxford, v.71, n. 3, p. 292-301, Ago. 2014.
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios Diagnósticos De Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**, Brasília, 89 p., 2017.

BAKOUR, S.; GARCIA, V.; LOUCIF, L.; BRUNEL, J. M.; GHAROUT-SAIT, A.; TOUATI, A.; ROLAIN, J. M. Rapid identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* using a modified Carba NP test. **New Microbe and New Infections**, Filadélfia, v. 7, p. 89-93, Set. 2015.

CARVALHO, K. R.; CARVALHO-ASSEF, A. P.; PEIRANO, G.; SANTOS, L. C.; PEREIRA, M. J.; ASENSI, M. D. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**. Amsterdã, v. 34, n. 1, p. 25-28, Jul. 2009.

CIELO G.; ARAÚJO M. C. Perfil epidemiológico do *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenens num hospital do interior mineiro. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social REFACS**, Uberaba, v. 4, n. 3, p. 201-207, Set. 2016.

CUNHA, V.W. S.; CANETTIERI, A. C. V.; BERNARDES, R. C. Levantamento epidemiológico de infecção por *Acinetobacter* spp. em amostras de hemoculturas de um laboratório de São José dos Campos. **Revista Univap**, São José dos Campos, v. 20, n. 36, p. 66-72, Dez. 2014.

DALLA-COSTA, L.M.; COELHO, J.M.; SOUZA, H.A.; CASTRO, M.E.; STIER, C.J.; BRAGAGNOLO, K.L.; REA-NETO UM; PENTEADO-FILHO, S.R.; LIVERMORE, D.M.; WOODFORD, N. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**. Washington, v. 41, n. 7 p. 3403-3406, Jul. 2003.

ELIOPOULOS, G. M.; MARAGAKIS, L. L.; PERL T. M. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. **Clinical Infectious Diseases**. Oxford, v. 46, n. 8, p. 1254–1263, Abr. 2008.

GALES, A. C.; CASTANHEIRA, M.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Antimicrobial resistance among Gramnegative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, Amsterdã, v. 73, n. 4, p. 354–360, Ago. 2012.

GARCÍA-RADA, G.; DAMIANI, E.; COPA, H.; RUIZ, E.; SANTALLA, J.; REVOLLO, C.; MEHLIS, A.; MOLINA, I.; MAMANI, A. Huellas digitales de cepas de *Acinetobacter baumannii* procedentes de pacientes hospitalizados en la caja petrolera de salud de obrajes, mediante el método de pulsed field gel electrophoresis (pfge), La Paz, Bolivia. Marzo

2015. **Journal of the Selva Andina Research Society**, La Paz, v. 8, n. 1, p. 83-89, Fev. 2017.
- GENTELUCI G. L.; GOMES, D. B. C.; SOUZA, M. J.; CARVALHO, K. R. 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, Abr. 2016.
- GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 2, n. 2, p. 66-69, Abr./Jun. 2012.
- GONTIJO FILHO, P.P. 2006. 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, C. S.; FERREIRA, A. E.; FUENTEFRIA, D. B.; CORÇÃO G. Resistência a β -lactâmicos em *Acinetobacter* spp. isolados de efluente hospitalar no sul do Brasil, **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 2, p. 183-187, Mar./Abr. 2009.
- LARANJEIRA, V. D. S.; MARCHETTI, D. P.; STEYER, J. R.; CORÇÃO, G.; PICOLI, S. U. Pesquisa de *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas aeruginosa* produtores de metalo- β -lactamase em hospital de emergência de Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 4, p. 462-464, Jul./Ago. 2010.
- LENARDT, M. H.; BETIOLLI, S. E.; WILLIG, M. H.; LOURENÇO, T. M.; CARNEIRO, N. H. K.; NEU D. K. M.; Fatores de risco para mortalidade de idosos com infecção do sítio cirúrgico. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 383-393, Set./Dez. 2010.
- LIMANSKY, A. S.; MUSSI, M.A.; VIALE, A. M. Loss of a 29-Kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. **Journal Clinical Microbiology**, Washington, v. 40, n. 12, p. 4776–4778. Dez. 2002.
- MAMPRIM, A. R.; SILVA, H. P.; PRAÇA, V. C.; KOHLER, L. M. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: uma realidade hospitalar. **Revista Educação Meio Ambiente e Saúde**, Manhuaçu, v. 6, n. 3, p. 1-3 Jan./Jun. 2016.
- MARAGAKIS, L. L.; PERL, T. M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 46, n. 8, p.1254–1263, Abr. 2008
- MARTINS, A. F.; BARTH, A. L. *Acinetobacter* multirresistente – um desafio para a saúde pública. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v.23, n.1, p. 56-62, Jan./Mar. 2013.
- MENDES, C. A. C.; BURDMANN E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.55, n.6, p.752-759, Nov./Dez. 2009.
- MONTEFOUR, K.; FRIEDEN, J.; HURST, S.; HELMICH, C.; HEADLEY, D.; MARTIN, M.; BOYLE, D.A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-

resistant pathogen in critical care. **Critical Care Nurse**. Columbia, v. 28 n. 1 p. 15-25, Fev. 2008.

NOWAK, P.; PALUCHOWSKA, P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance — role of carbapenemases. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, Gdańsk, v. 54, n. 2, p. 61–74, Set. 2016.

PELEG, A. Y.; SEIFERT H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 21, n. 3 p. 538–82, Jul. 2008.

PEREZ, F.; HUJER, A. M.; HUJER, K. M.; DECKER, B. K.; RATHER, P. N.; BONOMO, R. A. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 51, n. 10, p. 3471–3484, Out. 2007.

POTRON, A.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology, **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdã, v. 45, n. 6, p. 568-585, Jun. 2015.

RICAS, R. V.; MARQUES, T. D. C.; YAMAMOTO, A. C. A. 2013. Perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos em um hospital universitário de Cuiabá-MT. **Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 25, n.4, p. 178-181, Out./Dez. 2013.

RIVERA, G.; BULNES, J.; CASTILLO, C.; AJENJO, M C.; GARCÍA, P.; LABARCA, J. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in a university hospital: role of inter-hospital transmission. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, v.10, n. 1, p.96-99, Jan. 2016.

ROBLEDO, I. E.; AQUINO, E. E.; VÁZQUEZ, G. J. Detection of the KPC gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* during a nosocomial surveillance study based on PCR in Puerto Rico. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 54, n. 3, p. 1354–1357, Mar. 2010.

ROESCH, E. W. **Importância da pressão de colonização bacteriana e da pressão seletiva do uso de antimicrobianos na aquisição de isolados de *Acinetobacter baumannii* multirresistente em unidades de terapia intensiva**. 2017 64 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alégre, 2018.

ROMANELLI, R. M.; JESUS, L. A.; CLEMENTE, W. T.; LIMA, S. S.; REZENDE, E. M.; COUTINHO, R. L.; MOREIRA, R. L. F.; NEVES, F. A. C.; BRÁS, N. J. Outbreak of resistant *Acinetobacter baumannii*- measures and proposal for prevention and control. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 13, n. 5, p. 341-347, Out. 2009

ROSSOLINI, G. M.; MANTENGOLI, E.; DOCQUIER J.D.; MUSMANNO R. A.; CORATZA, G. Epidemiology of infections caused by multiresistant gram-negatives: ESBLs, MBLS, panresistant strains. **New Microbiologica**, Bolonha, v.30, n.3, p.332-339, Jul. 2007.

SAFARI, M.; NEJAD, A. S. M.; BAHADOR, A.; JAFARI, R.; ALIKHANI M. Y. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients of intensive care units (ICU). **Saudi Journal of Biological Sciences**, Amsterdã, v. 22, n. 4, p. 424–429. Jul. 2015.

TAKAGI, E. H.; LINCOPAN, N.; CASSETTARI, V. C.; PASSADORE, L. F.; MAMIZUKA, E. M.; MARTINEZ, M. B. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak at university hospital. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 339-341, Apr. /Jun. 2009

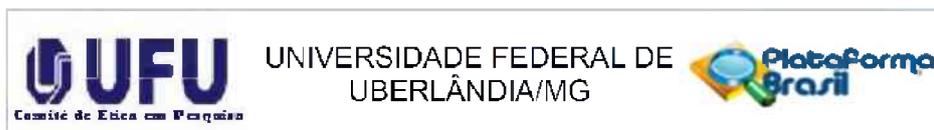
VAARA, M. Polimyxin and their novel derivatives, **Current Opinion in Microbiology**, Amsterdã v. 13, n. 5, p. 574-581, Out. 2010.

VIEIRA, P. B; PICOLI, S. U. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: Aspectos clínicos e epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 19, n. 2, p. 151-156, Abr./Jun. 2015.

VILA, J.; MARCO, F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Amsterdã, v. 28, n. 10, p. 726–736, Dez. 2010.

VON DOLINGER DE BRITO, D.; OLIVEIRA, E. J.; ABDALLAH, V. O. S., DARINI, A. L. C.; GONTIJO FILHO P. P. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* septicemia in a neonatal intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 4, p.301-309, Ago. 2005

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

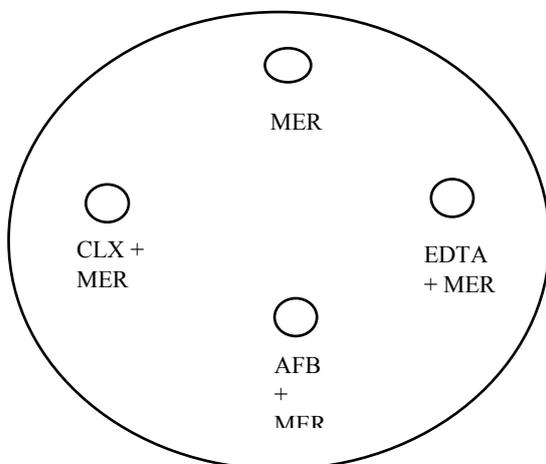
Data para entrega de Relatórios Parciais ao CEP/UFU: dezembro de 2014; dezembro de 2015; dezembro de 2016; dezembro de 2017.

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.

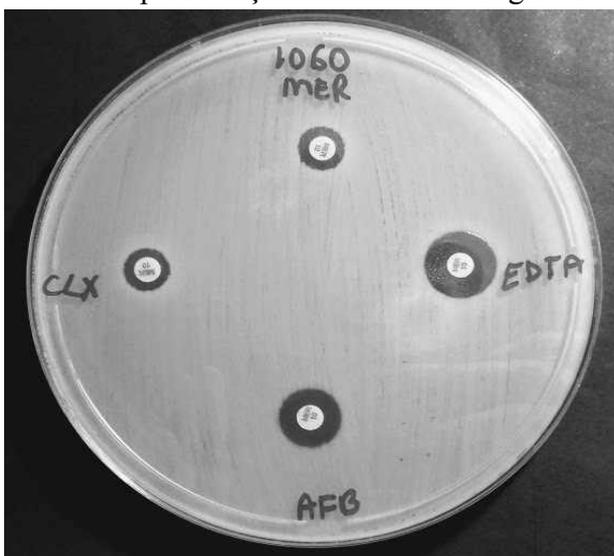
APENDICE A

Figura 2: Método do disco de Sinergismo



Fonte: Própria autora

Foto 1- Representação do teste de sinergismo



Fonte: Própria autora.