

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS NATURAIS DO PONTAL – ICENP
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EPIDEMIOLOGIA DA PRODUÇÃO DE BOMBAS DE EFLUXO EM *Pseudomonas aeruginosa* RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM UM HOSPITAL NA CIDADE DE UBERLÂNDIA/MG

ANA CATARINA DAS NEVES ALVES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG
Dezembro – 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EPIDEMIOLOGIA DA PRODUÇÃO DE BOMBAS DE EFLUXO EM *Pseudomonas aeruginosa* RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM UM HOSPITAL NA CIDADE DE UBERLÂNDIA/MG

Ana Catarina das Neves Alves

Prof^ª Dr. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG
Dezembro – 2019

Dedico este trabalho inteiramente à mim, por tudo o que passei durante este tempo.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha mãe, Ana Quitéria das Neves, que desde o começo me incentivou a continuar e esteve me apoiando, mesmo de longe.

Ao meu pai, Denilson Alves, que me auxiliou durante este tempo, e me ensinou a não desistir do meu sonho.

À minha família que sempre me recebia com todo o amor quando eu voltava para casa, mesmo estressada e preocupada com o andamento do meu curso.

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU), a instituição que me ofereceu momentos bons e ruins durante a graduação.

À minha orientadora Prof. Dra. Lizandra F. de A. e Borges por aceitar me orientar apesar das dificuldades causadas pela distância, e também pelos ensinamentos teóricos e práticos durante minha graduação.

À Prof. Dra. Karine Rezende de Oliveira, tendo um papel muito importante durante toda a minha graduação, seja com conteúdo ministrado nas aulas e estágio, carinho, apoio e companhia.

Aos meus amigos e a todos que acompanharam, ajudaram e participaram da minha vida nesse tempo, tanto com conselhos quanto favores quando eu precisava.

Resumo

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria não-fermentadora de glicose, em forma de bastonete, encontrada inicialmente no solo, é um microrganismo que se instalou em hospitais, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva e demonstra resistência aos antimicrobianos. O trabalho objetivou avaliar o perfil de resistência do microrganismo e rastrear as amostras resistentes aos carbapenêmicos e quinolonas e a produção de bombas de efluxo de um hospital localizado na cidade de Uberlândia - MG. Foram analisadas 48 isolados de *P. aeruginosa*, e seu perfil de resistência da produção de bomba de efluxo utilizando os inibidores m-clorofenil-hidrazona e fenil-arginina-beta-naftilamida. A média de idade dos pacientes foi 60 anos, com 54% estavam internados em UTI. A pneumonia foi a infecção mais frequente neste estudo com 73%, o que é preocupante por conta do déficit da imunidade de idosos. Bombas de efluxo foram detectadas em isolados a partir de 2016, indicando uma disseminação do mecanismo de resistência a partir do ano citado. A idade avançada e a internação têm favorecido as infecções, incluindo isolados com perfil preocupante de resistência, e expressão de bombas de efluxo.

Palavras-chave: infecção hospitalar; resistência aos antimicrobianos; carbapenêmico; quinolona.

Sumário

1. Introdução.....	6
2. Objetivos	9
2.1. Geral.....	9
2.2. Específicos.....	9
3. Material e métodos.....	10
3.1. Local de estudo.....	10
3.2. Amostras	10
3.3. Identificação e Antibiógrama	10
3.4. Pesquisa de bomba de efluxo	11
3.5. Análise dos resultados.....	11
3.6. Comitê de Ética	11
4. Resultados	12
5. Discussão.....	17
6. Conclusão	21
7. Referências	22
8. Anexo	26

1. Introdução

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* pertence a ordem Pseudomonadales e família Pseudomonadaceae, uma Gram negativa não fermentadora da glicose em formato de bastonete, muito encontrada no solo, mas geralmente presente em várias infecções humanas (FERRAREZE et al., 2007). Carle Gessard (1850-1925) isolou-a pela primeira vez em 1882, dando o nome de *Bacillus pyocyaneus*, pela característica purulenta das infecções, mas somente em 1890 que Albert Charrin (1856-1907) obteve um diagnóstico com essa bactéria atuando como patógeno e iniciou-se a discussão de sua adaptação no meio ambiente (BODEY et al., 1983; YOUNG, 1984). O nome foi constantemente alterado para evitar engano com a substância piocianina, que é um pigmento exclusivo da então denominada *Pseudomonas aeruginosa* (MORRISON et al., 1984).

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) causada por *P. aeruginosa* estão entre as mais graves, decorrente da escassa opção terapêutica para sua contenção (NÓBREGA; CARMO FILHO; PEREIRA, 2013). Apesar de comum em ambientes clínicos, este microrganismo não causa uma doença específica, podendo produzir infecções em vários locais como no sistema respiratório, urinário, sangue e até otites externas (MARTIN et al., 1995; PELEG; HOOPER, 2010; VIEIRA; MANCINI; GONÇALVES, 2010). As infecções de corrente sanguínea são mais frequentes, em especial em pacientes com perda de tecido cutâneo e aqueles que estão em terapia com imunossupressores (ÁLVAREZ et al., 2005; MILLAN et al., 2012). Segundo Driscoll, Brody e Kollef (2007), o tratamento não deve demorar depois do diagnóstico, e o local ou indivíduo da provável infecção deve ser isolado e afastado dos outros pacientes presentes.

Entretanto a contaminação em ambiente hospitalar é comum, porque *P. aeruginosa* está sob contínua pressão seletiva em ambientes hospitalares e por isso ser considerada, pela comunidade científica internacional, um patógeno multirresistente (SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015).

A elevada resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar é potencialmente perigosa, em especial nas Bactérias Gram negativas, que são os patógenos mais frequentes como causadores das infecções da corrente sanguínea, particularmente nos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (NÓBREGA; CARMO FILHO; PEREIRA, 2013). A transmissão de microrganismos no ambiente hospitalar pode ser originada do manejo dos profissionais da saúde com os pacientes, visto que culturas de bactérias provenientes de mãos não lavadas ao tocar maçanetas e objetos estejam contaminadas com Gram negativas,

incomum para a microbiota da pele (WIDMER et al., 1993; ALONGE; AUWAL; ABOH, 2019).

Um antibiótico, sendo antibacteriano, é uma molécula capaz de matar ou impedir o desenvolvimento de microrganismos. A molécula antimicrobiana mais conhecida e utilizada na área clínica é a penicilina do grupo dos β -lactâmicos, de origem no fungo *Penicillium* spp. (PEREIRA; PITA, 2005). Além desse, há os carbapenêmicos, utilizados na maior parte dos tratamentos por conta de seu amplo espectro (SEIJA; VIGNOLI, 2006). Já as quinolonas surgiram de uma síntese da cloroquina e suas propriedades antibacterianas, são interessantes por atuarem tanto em bactérias Gram positivas quanto em espécies Gram negativas, inibindo a enzima participante da replicação do DNA (TERP; RYBAK, 1987; SOUZA, 2005).

P. aeruginosa apresenta diversificados mecanismos de resistência a muitos antimicrobianos (ZHANEL et al., 2007). Como por exemplo, a produção de β -lactamases do tipo AmpC, metalo- β -lactamase, que são enzimas que hidrolisam o β -lactâmico; alterações nos sítios de ligação da DNA girasse e influenciando na resistência contra quinolonas e fluorquinolonas; bombas de efluxo que comumente expulsam grupos como β -lactâmicos, fluorquinolonas e aminoglicosídeos (LOMOVSKAYA et al., 2001; LIVERMORE, 2002; POOLE, 2011).

Um mecanismo de transporte ativo para o exterior da célula, denominado bomba de efluxo, é responsável pela impermeabilidade à maioria dos antibióticos e desinfetantes (NEVES et al, 2011). Isto porque, os sistemas de efluxo com substrato de largo espectro podem ser vistas como uma vantagem adaptativa em comparação com bombas mais específicas, que só conferem resistência a agentes antibacterianos únicos. Em vários ambientes, as bactérias enfrentam biocidas, antissépticos, peptídeos antimicrobianos e detergentes, que favorecem o surgimento de cepas bem adaptadas e apresentando superexpressão dos sistemas de efluxo (PAGÈS; MASI; BARBE, 2005).

O sistema de efluxo em *P. aeruginosa* pertence à família RND (Resistance–nodulation–division), que codificam as bombas de efluxo (Mex) das quais quatro já foram caracterizada: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM, relacionados a resistência à muitos antibióticos, como fluorquinolonas, β -lactâmicos, tetraciclina, macrolídeos, clorafenicol, novobiocina, trimetoprim e sulfonamidas. Esta família abrange as Gram negativas por conta das membranas plasmática e externa, e como característica intrínseca apresenta baixa especificidade de substrato, por isso são capazes de transportar uma ampla variedade de compostos (MOREIRA; SOUZA; MORAES, 2004; SUBHADRA; OH;

CHOI, 2019). Cada bomba tem um substrato antimicrobiano e as fluorquinolonas são substratos universais para todas as bombas do tipo Mex (POOLE, 2001; NEVES et al., 2011).

Os sistemas de efluxo de múltiplas drogas são particularmente, uma preocupação para o tratamento de pacientes com infecções bacterianas, pois os substratos destes sistemas incluem antimicrobianos usados para terapia anti-infecciosa. A exposição a um substrato da bomba de efluxo pode favorecer sua superexpressão e como consequência, uma resistência cruzada para todos os outros substratos antimicrobianos (MOREIRA; SOUZA; MORAES, 2004).

Apesar de existir métodos de detecção fenotípica de resistência, principalmente para enzimas β -lactamases em *P. aeruginosa*, testes moleculares são necessários para uma confirmação incontestável. Para isto, o método mais comum é a reação em cadeia da polimerase (PCR) (GONÇALVES et al., 2009; LARANJEIRA et al., 2010).

Uma estratégia para a pesquisa laboratorial de bombas de efluxo tem sido baseada no uso de inibidores com substratos antimicrobianos. São inibidores de bombas o cianeto de carbonila m-clorofenil-hidrazona (CCCP) e o fenil-arginina-beta-naftilamida (PA β N) (NEVES et al., 2011). Nenhum dos inibidores de efluxo está em uso clínico, no entanto, alguns deles têm sido utilizados para determinar a prevalência de efluxo em isolados clínicos (PAGÈS; MASI; BARBE., 2005).

Efluxo de múltiplas drogas é um assunto relativamente recente na pesquisa científica. Novas descobertas e novos dados são esperados, a fim de trazer informações valiosas para definir o papel desse mecanismo e sua relevância ecológica e clínica na resistência a antibióticos (MOREIRA; SOUZA; MORAES, 2004).

P. aeruginosa está presente na maior parte dos hospitais e se tornou uma das maiores preocupações da comunidade científica por conta de sua multirresistência, incluindo a produção de bombas de efluxo, mecanismo de resistência, pouco conhecido. Portanto, além de trazer novas informações, o presente trabalho irá contribuir para a atual discussão do assunto, visto que o número de infecções por *P. aeruginosa* está aumentando, causando infecções, especialmente em ambiente hospitalar.

2. Objetivos

2.1. Geral

Avaliar o perfil de resistência e a produção de bomba de efluxo de *P. aeruginosa* isoladas de infecções graves do Hospital Municipal de Uberlândia, em especial das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) nos anos de 2013 a 2017.

2.2. Específicos

Analisar estatisticamente as características sociodemográficas dos pacientes infectados.

Comparar a prevalência de pneumonia e infecção de corrente sanguínea.

Investigar o perfil de resistência das amostras aos antimicrobianos tradicionais.

Rastrear os isolados resistentes a quinolonas e carbapenêmicos por produção de bombas de efluxo utilizando testes com inibidores.

Observar a ocorrência quanto ao tipo de infecção, local e ano de coleta com a resistência.

3. Material e métodos

3.1. Local de estudo

As amostras do estudo foram coletadas de pacientes admitidos no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, localizado na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.

O hospital dispõe atualmente de 258 leitos, sendo 30 da UTI adulto e 25 da UTI Neonatal. Além de atendimentos rotineiros, o hospital também realiza cirurgias do aparelho digestivo, torácico, vascular, urologia, ginecologia/obstetrícia, ortopedia e traumatologia.

As amostras foram coletadas e identificadas pelo laboratório contratado pelo hospital, o Check-Up Medicina Laboratorial.

As análises apresentadas a seguir foram feitas no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia - LABAC, do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), da Universidade Federal de Uberlândia.

3.2. Amostras

As amostras estudadas são isoladas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a algum dos carbapenêmicos, coletadas de 2013 a 2017, que estão Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia - LABAC, congelados à -20°C.

3.3. Identificação e Antibiograma

A identificação e o resultado dos testes de susceptibilidade foram recuperados dos prontuários de pacientes.

Os antimicrobianos testados foram amicacina, aztreonam, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulânico, tobramicina, gentamicina, imipenem, meropenem e polimixina B. Através do teste de disco dispersão A classificação do perfil de resistência foi dividida em resistente ou sensível, sendo o intermediário classificado com resistente.

As amostras foram classificadas quanto ao perfil de resistência em MDR (*Multidrug-resistance* – resistência a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos), XDR (*Extensively drug-resistant* – resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas) e PDR (*Pandrug-resistant* – resistência a todos os agentes antimicrobianos), segundo MAGIORAKOS et al. (2012).

3.4. Pesquisa de bomba de efluxo

Para reativação das amostras, foi necessário descongelar e cultivá-las em caldo Tryptic Soy Broth (TSB), incubadas à 35° C por 24 horas e depois transferidas ao Tryptic Soy Agar (TSA), pelo método de esgotamento por estrias e incubadas a 35° C de 18 a 24 horas.

O inóculo bacteriano foi preparado adicionando 3 a 4 colônias em solução salina a 0,85%, obtendo a turvação equivalente ao tubo de 0,5 em escala de McFarland. Em seguida, com auxílio de um *swab*, embebido na suspensão, o inóculo foi semeado em placa com ágar Muller-Hinton contendo o inibidor (m-clorofenil-hidrazona - CCCP ou fenil-arginina-betanaftilamida - PAβN) e em outra placa do mesmo ágar sem inibidor. Logo após, um disco dos antibióticos correspondentes para cada inibidor foi depositado na superfície do ágar e incubados a 37°C de 18 a 24 horas (GEORGIOS et al., 2014). As condições de cada inibidor foram indicadas no quadro abaixo.

Quadro 1 – Relação de inibidores e substratos para o ensaio de bomba de efluxo.

Inibidor	Concentração	Substrato	Referência
CCCP	25,57 mg/L	MER (meropenem)	Georgios et al., 2014
PAβN	25 mg/L	LVX (levofloxacin)	Saw et al., 2016

As cepas *P. aeruginosa* PAO1 e ATCC 27853 foram utilizadas como controle.

3.5. Análise dos resultados

O teste acima descrito foi considerado positivo quando o halo de inibição ao redor do disco de antimicrobiano na placa que há inibidor apresentou aumento significativo ($\geq 5\text{mm}$) comparado ao ensaio na placa sem inibidor.

Os dados coletados referentes aos pacientes, como idade, sexo, mês e o ano de coleta do material biológico, teste de sensibilidade aos antimicrobianos e ensaio microbiológico foram tabulados numa planilha do Excel® para análise. As comparações estatísticas foram realizadas utilizando os testes de Qui-quadrado ou Exato de Fischer com o programa estatístico BioEstat® e considerando o intervalo de confiança de 95%.

3.6. Comitê de Ética

Este estudo envolve amostras obtidas no projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal de Uberlândia sob o registro nº 463.877/13.

4. Resultados

Foram recuperadas 48 amostras de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos de 48 pacientes, dos quais 60,4% eram do sexo fisiológico masculino e 43,8% com idade entre 51 e 75 anos. A maioria dos isolados foi de pacientes internados em UTI (54,2%) e no ano de 2017 (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis demográficas, quanto ao local de internação dos pacientes no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia incluídos no estudo.

Variáveis	Total N = 48 (%)	UTI N = 26 (%)	Não UTI N = 22 (%)	P (IC 95%)
Sexo				
Feminino	19 (39,6)	10 (38,5)	9 (40,9)	0,90
Masculino	29 (60,4)	16 (61,5)	13 (59,1)	0,90
Idade				
0 – 25 anos	3 (6,3)	3 (100)	0	0,29
26 – 50 anos	13 (27,1)	4 (30,8)	9 (69,2)	0,09
51 – 75 anos	21 (43,8)	16 (81,0)	5 (19,0)	0,01*
≥ 76 anos	11 (23,0)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,09
2013	2 (4,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,58
2014	2 (4,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,58
2015	6 (12,5)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,91
2016	12 (25,0)	8 (66,7)	4 (33,3)	0,13
2017	26 (54,2)	14 (53,8)	12 (46,2)	0,21

*: $P \leq 0,05$.

A maioria (72,9%) das amostras foram provenientes de infecção do tipo pneumonia, sendo 18 extraídas de UTI. Outra infecção estudada foi a de corrente sanguínea, na qual 13 amostras foram retiradas de pacientes acometidos desta infecção, sendo 8 de UTI.

Em relação ao perfil de resistência, 83,3% mostraram-se resistentes tanto aos carbapenêmicos quanto também à Ciprofloxacina e Aztreonam (Tabela 2). Vale ressaltar que foi recuperada uma amostra resistente a polimixina B, de um paciente internado na UTI.

Tabela 2 – Frequência de resistência aos antimicrobianos de isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, quanto ao local de internação dos pacientes no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.

Antimicrobiano	Total N = 48 (%)	UTI N = 26 (%)	Não UTI N = 22 (%)	P (IC 95%)
Aminoglicosídeos				
Amicacina	9 (18,8)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,31
Tobramicina	34 (77,3)	17 (50,0)	17 (50,0)	0,73
Gentamicina	37 (77,1)	18 (48,6)	19 (51,4)	0,29
Fluorquinolonas				
Ciprofloxacina	40 (83,3)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,89
Levofloxacino	35 (72,9)	19 (54,3)	16 (45,7)	0,75
Cefalosporinas				
Cefepime	37 (77,1)	20 (54,1)	17 (45,9)	0,75
Ceftazidima	27 (56,2)	16 (59,3)	11 (40,7)	0,61
Betalactâmicos + inibidor				
Piperacilina + Tazobactam	30 (62,5)	17 (56,7)	13 (43,3)	0,88
Carbapenens				
Imipenem	47 (97,9)	25 (53,2)	22 (46,8)	0,93
Meropenem	45 (91,7)	24 (54,5)	21 (45,5)	0,88
Monobactâmicos				
Aztreonam	35 (83,3)	18 (52,5)	17 (47,5)	0,76
Polimixina				
Polimixina B	1 (2,08)	1 (100)	0	0,93

As amostras de infecção de corrente sanguínea foram causadas em sua maioria por MDR, enquanto de pneumonia predominaram XDR, conforme apresentado na tabela 3 e comprovadas por teste estatísticos.

Tabela 3 – Relação das variáveis demográficas e a classificação de resistência das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes internados no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.

Classificação	MDR N = 16 (%)	XDR N = 32 (%)	P
Sexo			
Feminino	5 (31,3)	14 (43,7)	0,6
Masculino	11 (68,7)	18 (56,3)	0,6
Idade			
0 – 25 anos	1 (6,3)	2 (6,3)	0
26 – 50 anos	3 (18,8)	10 (31,3)	0,6
51 – 75 anos	7 (43,8)	14 (43,8)	0
≥ 76 anos	5 (31,3)	6 (18,8)	0,5
2013	0	2 (6,6)	0,8
2014	2 (12,5)	0	0,2
2015	1 (6,6)	5 (15,6)	0,6
2016	4 (25,0)	8 (25,0)	0
2017	9 (56,3)	17 (53,1)	1,0
Infecção da Corrente Sanguínea	14 (87,5)	11 (34,8)	0,015*
Pneumonia	2 (12,5)	21 (62,8)	0,015*
Produtor de bomba para carbapenêmicos	6 (37,5)	6 (18,8)	0,28
Produtor de bomba para quinolonas	2 (12,5)	8 (25,0)	0,52

*: $P \leq 0,05$.

De todos os isolados, somente 22 foram positivos para bomba de efluxo, sendo 12 de carbapenêmicos, enquanto de quinolona foram 10. De acordo com as amostras positivas para produção de bomba de efluxo, 19 (39,6%) foram obtidas de pacientes com pneumonia. A maior parte dos resultados positivos foram de bomba para Carbapenêmicos em número (12), enquanto entre a categoria de idade 51 – 75 anos, a bomba de Quinolona tendo proporcionalmente mais resultados positivos (50%), como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 – Características das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, estudadas quanto a produção de bomba de efluxo.

Variáveis	Total	BC	BQ	P
	N= 22 (%)	N= 12 (%)	N= 10 (%)	IC (95%)
Pneumonia	19 (86,4)	11 (91,7)	8 (80,0)	0,86
Infecção de Corrente sanguínea	3 (13,6)	1 (8,3)	2 (20,0)	0,86
Ano				
2013	0	0	0	0
2014	0	0	0	0
2015	0	0	0	0
2016	5 (22,7)	2 (16,7)	3 (30,0)	0,81
2017	17 (77,3)	10 (83,3)	7 (70,0)	0,81
Idade				
0 – 25 anos	3 (13,6)	2 (16,7)	1 (10,0)	0,86
26 – 50 anos	7 (31,8)	3 (25,0)	4 (40,0)	0,77
51 – 75 anos	10 (45,4)	5 (42,7)	5 (50,0)	0,97
≥ 76 anos	2 (9,1)	2 (16,7)	0	0,54

BC: bomba para carbapenêmico; BQ: bomba para quinolona.

Em frequência absoluta a expressão de bomba de efluxo para quinolonas estavam mais relacionada a resistência a outros antimicrobianos que a bomba a carbapenêmico (Tabela 6).

Tabela 5 – Perfil de resistência aos antimicrobianos dos isolados *Pseudomonas aeruginosa* estudados em relação a expressão de bombas de fluxo.

Antimicrobiano	Total	BC	BQ	P
	N= 22 (%)	N= 12 (%)	N= 10 (%)	IC (95%)
Cefalosporinas (betalactâmicos)				
Cefepime	15 (62,2)	7 (58,3)	8 (80,0)	0,53
Ceftazidima	8 (36,4)	4 (33,3)	4 (40,0)	0,90
Betalactâmicos + inibidor				
Piperacilina + Tazobactam	13 (59,1)	6 (50,0)	7 (70,0)	0,60
Carbapenens (betalactâmicos)				
Imipenem	22 (100)	12 (100)	10 (100)	0,46
Meropenem	20 (90,9)	10 (83,3)	10 (100)	0,54
Monobactâmicos				

Antimicrobiano	Total N= 22 (%)	BC N= 12 (%)	BQ N= 10 (%)	P IC (95%)
Aztreonam	16 (72,7)	8 (66,7)	8 (80,0)	0,82
Aminoglicosídeos				
Amicacina	9 (40,9)	3 (25,0)	6 (60,0)	0,27
Tobramicina	17 (77,3)	8 (66,7)	9 (90,0)	0,42
Gentamicina	17 (77,3)	8 (66,7)	9 (90,0)	0,42
Fluorquinolonas				
Ciprofloxacina	16 (72,7)	8 (66,7)	8 (80,0)	0,82
Levofloxacina	15 (68,2)	8 (66,7)	7 (70,0)	0,76
Polimixina B	0	0	0	0

BC: bomba para carbapenêmico; BQ: bomba para quinolona.

Na Figura 1 está descrito como as amostras foram distribuídas na variável tempo. Embora houvesse isolamento de amostras em todos os anos, foi no ano de 2017 que houve mais casos.

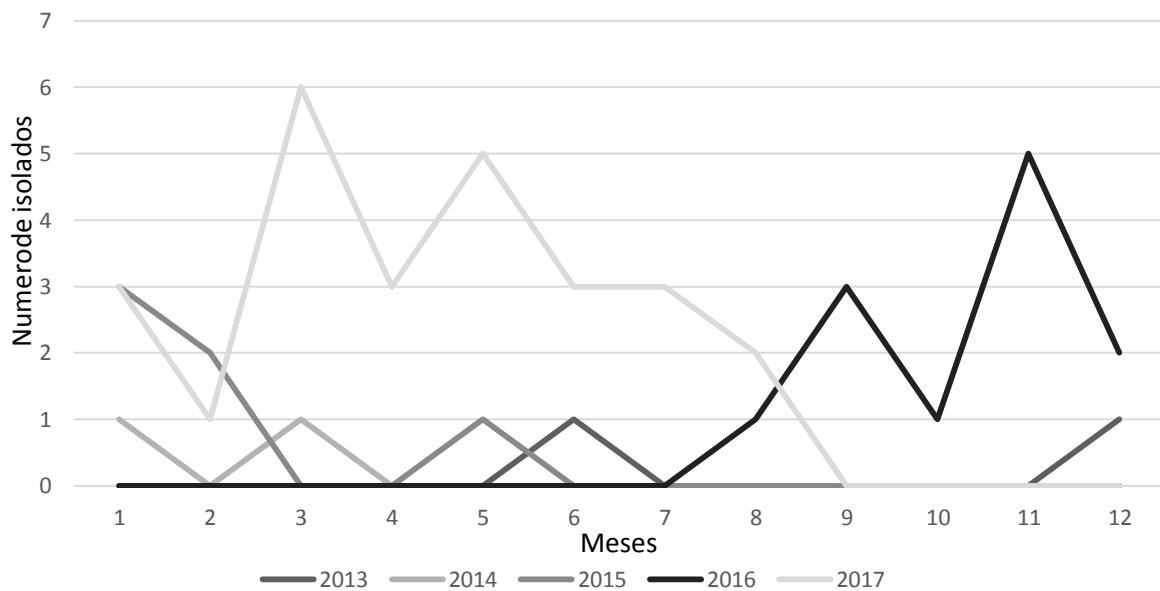


Figura 1 – Distribuição por período dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, estudados no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.

5. Discussão

P. aeruginosa é uma bactéria que causa grande preocupação na comunidade científica por conta da sua adaptação e disseminação no meio hospitalar bem como de resistência contra vários antimicrobianos, o que facilita sua instalação frequentemente no sistema respiratório, urinário e corrente sanguínea (MARTIN et al., 1995; PELEG; HOOPER, 2010; VIEIRA; MANCINI; GONÇALVES, 2010).

Neste estudo não houve diferença estatística quanto a distribuição dos isolados ao sexo, diferente do que visto no estudo de Ferrareze et al (2007), onde 80% das amostras foram obtidas do sexo masculino.

Quando considerada a idade dos pacientes, a média foi 60,6 anos, bem próximo ao encontrado por Von Baum e colaboradores (2010) que foi 60 anos; e que na faixa etária entre 51 – 75 anos foi maior na UTI. O fato de existirem bactérias resistentes neste local é bastante preocupante, visto que geralmente os pacientes são críticos estão imunossuprimidos, e as bactérias estão sofrendo uma seleção aos antimicrobianos mais potente do que em outro local do hospital (FIGUEIREDO et al., 2010; ÁLVAREZ et al., 2005; MILLAN et al., 2012). Com o aumento da idade, o sistema imune diminui gradualmente sua resposta, favorecendo a ocorrência de infecções no trato respiratório e urinário (ROBINSON et al., 2001).

Em um estudo de Munita e colaboradores (2017), *P. aeruginosa* foi isolada com maior frequência de pneumonia do que infecção de corrente sanguínea. Esse comportamento também foi notado em Basso et al. (2016). No estudo de Kiffer e colaboradores (2003), este microrganismo foi responsável por 30,3% das infecções, demonstrando aumento comparado a estudos anteriores do autor. Assim como foi evidenciado um aumento no número de isolamento de *P. aeruginosa* a partir do ano de 2013, este aumento pode se justificar através da dispersão da bactéria no ambiente hospitalar.

A utilização de ventilação mecânica em pacientes com pneumonia é comum para tratamento, porém o equipamento se mostra fonte possível a transmissão indireta pelo uso contínuo (GANACHO-MONTERO et al., 2007). A mortalidade de *P. aeruginosa* associada a prótese ventilatória é aumentada com a administração incorreta do antibiótico para terapia (KOLLEF et al., 2014).

O número de isolados de *P. aeruginosa* multirresistentes vem aumentando no mundo todo e a disseminação dessas características para outras bactérias no ambiente é cada vez mais preocupante, uma vez que a microbiota ambiental pode atuar como reservatório microrganismos resistentes a antimicrobianos. No estudo de Fuentesfria et al. (2008), foi encontrado cepas resistentes em efluente hospitalar e água superficial, sendo resultado da

pressão seletiva frequente causada pelo uso de antimicroorganismo e o descarte incorreto de lixo hospitalar nas águas dos rios.

A prevalência de *P. aeruginosa* MDR tem aumentado nas últimas décadas e agora está dentro da faixa de 15 a 30% em vários lugares do mundo e diferentes áreas de hospitais. Além disso, uma proporção significativa de cepas MDR também atende aos critérios para classificação como XDR, o que restringe ainda mais as opções de tratamento disponíveis (HORCAJADA et al., 2019). No presente estudo, mais da metade das amostras apresentaram perfil XDR baseado nas definições de Magiorakos et al. (2012).

Foi encontrada uma amostra resistente a Polimixina B, sendo proveniente paciente do sexo feminino de 78 anos, internada na UTI e coletada em 2016. Este era resistente também à aminoglicosídeos, cefalosporinas, monobactâmicos e quinolonas. O antibiótico citado mostra alta nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, o que justifica sua não escolha como tratamento antibacteriano, mas que vem sendo cada vez mais utilizado devido as poucas opções terapêuticas da atualidade (MENDES; BURDMANN, 2009). A presença dessa amostra indica uma provável propagação dos genes responsáveis pela resistência a este antibiótico em *P. aeruginosa* (PASLOSKE; FINLAY; PARANCHYCH, 1985).

Com o aumento de isolados de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, o atual prognóstico das infecções por bactérias multirresistentes muitas vezes é desfavorável. Nesses casos, o panorama atual da antibioticoterapia restringe-se a alternativas terapêuticas com fármacos considerados inadequados devido à sua alta toxicidade, como, por exemplo, as polimixinas (polimixina B e colistina) (NEVES et al., 2011).

Já foi demonstrado que a presença de bactérias multirresistentes é mais comum em unidades com pacientes graves, susceptíveis a infecções como as de corrente sanguínea. Además, pacientes infectados com *P. aeruginosa* MDR ou XDR possuem maior risco de receber tratamento empírico inadequado por conta da resistência aos antibióticos geralmente utilizados (HORCAJADA et al., 2019).

P. aeruginosa possui vários mecanismos de resistência, podendo atuar tanto separados quanto em conjunto como β -lactâmicos, quinolonas e aminoglicosídeos. Podem utilizar enzimas especializadas em inibir antibióticos, redução da permeabilidade de membrana por meio da perda de porinas e bombas de efluxo (POOLE, 2011). A principal função das bombas de efluxo presentes em *P. aeruginosa* é exportar substâncias tóxicas para bactérias ou metabólitos secundários, assim como a excreção de moléculas sinalizadoras que governam a comunicação celular (NEVES et al., 2011).

A expressão constitutiva da bomba de efluxo MexAB-OprM desempenha um papel importante nos níveis basais mais baixos de suscetibilidade à grande maioria de Beta-lactâmicos (exceto imipenem) e fluoroquinolonas, enquanto a produção induzível de MexXY tem um efeito importante na resistência intrínseca de baixo nível a aminoglicosídeos. A superexpressão de MexAB-OprM e MexXY é comum (10% a 30%) em isolados clínicos, enquanto a prevalência de superexpressão de MexCD-OprJ e MexEF-OprN é consideravelmente menor (5%) (HORCAJADA et al., 2019).

Neste estudo, os isolados positivos para bomba de efluxo de carbapenêmicos e quinolona foram obtidos a partir de 2016. Levando em consideração que não houve amostras positivas durante 2013 à 2015, o mecanismo estudado teve surgimento a partir de 2016 por conta de algum organismo capaz de transmitir geneticamente pelo pili as informações responsáveis pela expressão de bombas de efluxo, como é citado por NOLAN et al. (2019). Apesar disso, é importante ressaltar que outros mecanismos de resistência a outras classes de antimicrobianos podem estar presentes nas cepas do presente estudo, inclusive mascarando sua detecção.

A vantagem de se usar método fenotípico para pesquisa de bomba de efluxo é a fácil visualização e comparação por conta da metodologia ser com base em ensaio *in vitro* do antibiograma. Por outro lado, é mais seguro comprovar a presença de bombas com PCR (reação em cadeia da polimerase) ou eletroforese de proteínas (TENOVER, 2006).

Para fins de diagnósticos, os inibidores m-clorofenil-hidrazona (CCCP) e fenil-arginina-betanaftilamida (PAβN) foram utilizados durante o experimento com concentrações descritas na literatura, baseada no número de sucessos (GEORGIOS; EGKI; EFFROSYNI, 2014; SAW et al., 2016). O CCCP atua inibindo a força proto-motriz das bombas de efluxo MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ e MexEF-OprN e é geralmente utilizada com Meropenem enquanto o PAβN é utilizado na inibição da bomba AcrAB-TolC com ciprofloxacino (IKONOMIDI et al., 2008; SAW, et al., 2016). Atualmente, este método é somente utilizado para determinação da presença do mecanismo citado pelo teste ser fenotípico, e os inibidores não podem ser utilizados no tratamento clínico por utilizarem somente para diagnóstico (SAW, et al., 2016).

Existem várias razões para disseminação de *Pseudomonas aeruginosa* MDR ou XDR. Primeiro, causa infecções graves, particularmente nos serviços de saúde e em pacientes imunocomprometidos. Segundo, possui uma capacidade excepcional de serem selecionados e propagar resistência antimicrobiana *in vivo*. Terceiro, a disseminação bem-sucedida em todo o mundo dos chamados clones de "alto risco" é uma ameaça à saúde pública global que precisa

ser estudada e gerenciada com urgência (HORCAJADA et al., 2019). O conhecimento do perfil de resistência aos antimicrobianos por bactérias comuns no ambiente hospitalar é essencial para orientar tratamento adequado dos pacientes, visto a pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos no ambiente. Isso é especialmente importante para os pacientes mais graves, já que o tratamento deve ser instituído antes do resultado das culturas e os fatores que aumentam o risco de se adquirir uma infecção durante o tratamento de saúde.

6. Conclusão

A maioria dos pacientes com infecção por *P. aeruginosa* eram idosos, possuíam idade avançada (60 anos) e estavam internados na UTI, o que pode favorecer a susceptibilidade a infecções, além disso, pertenciam ao sexo fisiológico masculino.

A infecção mais frequente neste estudo foi pneumonia e isolados com perfil preocupante de extensivamente resistente, inclusive resistência a polimixina B.

Foram detectadas cepas (45,8%) capazes de produzir bombas de efluxo que conseguem excretar carbapenêmicos e quinolonas, especialmente no ano de 2016, indicando uma pressão seletiva a partir do recorte feito.

Para diminuir os casos de infecção, deve-se evitar o uso de antimicroorganismos e somente usá-los quando necessário por conta da pressão seletiva causada pelo consumo desenfreado, ou seja, a automedicação. Esse consumo pelos pacientes é feito a partir de aquisição de medicamentos sem prescrição médica.

Apesar da administração de medicamentos ser feita antes do diagnóstico final para o microrganismo não se disseminar pelos órgãos, este comportamento também causa a seleção de bactérias resistentes.

7. Referências

ALONGE, O. O.; AUWAL, B. M.; ABOH, M. I. Bacterial contamination of toilet door handles on Baze University campus Abuja Nigeria. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 35-41, 2019.

ÁLVAREZ, C. A. G. et al. Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 53, n. 1, p. 27-34, 2005.

BASSO, M. E. et al. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 383-8, 2016.

BODEY, G. P. et al. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **Reviews of infectious diseases**, v. 5, n. 2, p. 279-313, 1983.

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

FERRAREZE, M. V. G. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 1, p. 7-11, 2007.

FIGUEIREDO, E. A. P. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 421-427, 2010.

FUENTEFRIA, D. B. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 5, p. 470-3, 2008.

GARNACHO-MONTERO, J. et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. **Critical care medicine**, v. 35, n. 8, p. 1888-1895, 2007.

GEORGIOU, M.; EGKI, T.; EFFROSINI, S. Phenotypic and molecular methods for the detection of antibiotic resistance mechanisms in Gram negative nosocomial pathogens. **Trends in infectious diseases**, p. 139-162, 2014.

GONÇALVES, D. C. P. S. et al. Detection of metallo-beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalized patients in Goiania, State of Goias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 4, p. 411-414, 2009.

HORCAJADA, J. P. et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 4, p. e00031-19, 2019.

IKONOMIDIS, A. et al. Effect of the proton motive force inhibitor carbonyl cyanide- m-chlorophenylhydrazone (CCCP) on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. **Letters in applied microbiology**, v. 47, n. 4, p. 298-302, 2008.

KIFFER, C. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 3, p. 216-224, June 2005.

KOLLEF, M. et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. **Critical care medicine**, v. 42, n. 10, p. 2178-2187, 2014.

LARANJEIRA, V. S. et al. 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**. v. 43, n. 4, p. 462-464, 2010.

LIVERMORE, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?. **Clinical infectious diseases**, v. 34, n. 5, p. 634-640, 2002.

LOMOVSKAYA, O. et al. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 1, p. 105-116, 2001.

PAGÈS, J. M.; MASI, M.; BARBE, J. Inhibitors of efflux pumps in Gram-negative bacteria. **Trends in molecular medicine**, v. 11, n. 8, p. 382-389, 2005.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v.18, n.3, p.268-281, jul, 2012.

MARTIN, C. et al. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis revealed by restriction fragment length polymorphism of the rRNA gene region. **Journal of clinical microbiology**, v. 33, n. 6, p. 1461-1466, 1995.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas-Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752-9, 2009.

MILLAN, L. S. et al. Infecções de corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em UTI de tratamento de queimados: experiência de 4 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 3, p. 374-378, 2012.

MOREIRA, M. A. S.; SOUZA, E. C.; MORAES, C. A. Multidrug efflux systems in Gram-negative bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 35, n. 1-2, p. 19-28, 2004.

MUNITA, J. M. et al. Multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam for serious infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 1, p. 158-161, 2017.

NEVES, P. R. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, 2011.

NÓBREGA, M. S.; CARMO FILHO, J. R.; PEREIRA, M. S. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 696-703, 2013.

NOLAN, Laura M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* is capable of natural transformation in biofilms. **bioRxiv**, p. 859553, 2019.

PASLOSKE, B. L.; FINLAY, B. B.; PARANCHYCH, W. Cloning and sequencing of the *Pseudomonas aeruginosa* PAK pilin gene. **Federation of European Biochemical Societies letters**, v. 183, n. 2, p. 413-416, 1985.

PEREIRA, A. L.; PITA, J. R. Alexander Fleming (1881-1955): da descoberta da penicilina (1928) ao prêmio Nobel (1945). **História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto**, v. 6, n. 3, p. 129-151, 2005.

PELEG, A. Y.; HOOPER, D. C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 19, p. 1804-1813, 2010.

POOLE, K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. **Journal of molecular microbiology and biotechnology**, v. 3, n. 2, p. 255-264, 2001.

_____. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. **Frontiers in microbiology**, v. 2, p. 1-11, 2011.

QUEIROZ, N. S. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 13, n. Esp, p. 64-70, 2004.

ROBINSON, K. A. et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. **Jama**, v. 285, n. 13, p. 1729-1735, 2001.

SANTOS, I. A. L.; NOGUEIRA, J. M. R.; MENDONÇA, F. C. R. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 41, n. 1-2, p. 5-12, 2015.

SAW, H. T. W. et al. Inactivation or inhibition of AcrAB-TolC increases resistance of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae to carbapenems. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 6, p. 1510-1519, 2016.

SEIJA, V.; VIGNOLI, R. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. In: _____. **Temas de bacteriología y virología médica**, 2. ed. Montevideo (Uruguai): Universidad de la República, 2006, p. 631- 647.

SOUZA, M. V. N. New fluoroquinolones: a class of potent antibiotics. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 5, n. 11, p. 1009-1017, 2005.

SUBHADRA, B.; OH, M. N.; CHOI, C. H. RND efflux pump systems in *Acinetobacter*, with special emphasis on their role in quorum sensing. **Journal of Bacteriology and Virology**, v. 49, n. 1, p. 1-11, 2019.

TENOVER, Fred C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American journal of medicine**, v. 119, n. 6, p. S3-S10, 2006.

TERP, D. K.; RYBAK, M. J. Ciprofloxacin. **Drug intelligence & clinical pharmacy**, v. 21, n. 7-8, p. 568-574, 1987.

VIEIRA, A. B. C.; MANCINI, P.; GONÇALVES, D. U. Doenças infecciosas e perda auditiva. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 1, p. 102-6, 2010.

VON BAUM, H. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 3, p. 598-615, 2010.

WIDMER, A. F. et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. **Clinical infectious diseases**, v. 16, n. 3, p. 372-376, 1993.

YOUNG, L. S. The clinical challenge of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 603-607, 1984.

ZHANEL, G. G. et al. Comparative review of the carbapenems. **Drugs**, v. 67, n. 7, p. 1027-1052, 2007.

8. Anexo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 16186213.8.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 463.877

Data da Relatoria: 22/11/2013

Apresentação do Projeto:

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

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

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

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