

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**ATIVIDADE DE CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA E QUARTA
GERAÇÕES SOBRE AMOSTRAS DE ENTEROBACTERIACEAE
MULTIRESISTENTES, INCLUINDO PRODUTORAS DE β -LACTAMASES
DE ESPECTRO EXTENDIDO, ASSOCIADAS À INFECÇÃO E
COLONIZAÇÃO EM PACIENTES DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, MG.**

MARCOS ANTÔNIO DE OLIVEIRA

**MONOGRAFIA APRESENTADA À
COORDENAÇÃO DO CURSO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA, PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE
BACHAREL EM CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS.**

**UBERLÂNDIA - MG.
DEZEMBRO - 1997.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATIVIDADE DE CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA E QUARTA GERAÇÕES
SOBRE AMOSTRAS DE ENTEROBACTERIACEAE MULTIRESISTENTES,
INCLUINDO PRODUTORAS DE β -LACTAMASES DE ESPECTRO EXTENDIDO,
ASSOCIADAS À INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO EM PACIENTES DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, MG.

MARCOS ANTÔNIO DE OLIVEIRA
ALUNO

PROF. DR. PAULO PINTO GONTIJO FILHO
ORIENTADOR

MONOGRAFIA APRESENTADA À
COORDENAÇÃO DO CURSO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA, PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE
BACHAREL EM CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS.

UBERLÂNDIA - MG.
DEZEMBRO - 1997.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ATIVIDADE DE CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA E QUARTA GERAÇÕES
SOBRE AMOSTRAS DE ENTEROBACTERIACEAE MULTIRESISTENTES,
INCLUINDO PRODUTORAS DE β -LACTAMASES DE ESPECTRO EXTENDIDO,
ASSOCIADAS À INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO EM PACIENTES DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, MG.**

MARCOS ANTÔNIO DE OLIVEIRA

Aprovada pela banca examinadora em: ____/____/____

Nota: ____

Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho
Prof. Titular do Departamento de Patologia - UFU
Orientador

Prof.^a. Angela Maria Abdalla Henares Beicher
Prof.^a. do Departamento de Patologia - UFU
Co-Orientadora

Aécio Sebastião Borges
Médico Assistente do Serviço de Infectologia do
HC/UFU.
Conselheiro

Prof.^a. Ms. Ana Maria Coelho Carvalho
Coordenadora do Curso de Ciências Biológicas - UFU

Uberlândia, MG, 10 de Dezembro de 1997.

***“Para ser grande, sê inteiro.
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha,
porque alta vive.”***

Fernando Pessoa

**Dedico este trabalho à memória de Maria
Glória de Oliveira, minha mãe.**

**Sua lembrança ainda é enorme e de onde
você estiver me olhando tenho certeza que
estará orgulhosa e compartilhando de minha
alegria.**

AGRADECIMENTOS

□ Agradeço:

À Deus pela Luz a cada minuto.

Ao meu pai, pela luta à distância em me dar este sonho e ao meu irmão, Gilmar, pela solidariedade nestes anos e, a todos os outros membros de minha família que, mesmo indiretamente, sempre estiveram me apoiando e torcendo por mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Gontijo, pela confiança em me orientar no caminho da pesquisa, à minha co-orientadora, Prof^a Angela Beicher, pela amizade, tolerância e pelos conselhos que, em muito, me ajudaram no curso desse trabalho e ao Dr. Aécio Borges, médico do setor de moléstias infecciosas, pela atenção em participar da banca examinadora desse trabalho.

Aos Chefes e Funcionários de todas às Enfermarias e Laboratório de Microbiologia do HC/UFU, sem a ajuda dos quais, não teria sido possível a realização desse trabalho.

Aos professores, Geraldo Melo e Vivian Fonseca, pelas ‘dicas’ e, à Turma do Laboratório de Microbiologia/DEPAT: Geraldo Sadoyama, Rosineide, Denise, Márcia, “Ruth Néia” e Marcus; aos Funcionários: “Richard” e Claudete, por terem sido prestativos.

Aos meus Amigos: Gabriela, Leandro, Ana Paula Belele, Fernanda e Alexandre, pela paciência, amizade, força, ajuda, alegrias, “explosões”. Espero encontrá-los no caminho da realização. Vocês merecem!

À Família Satrapa, pelo carinho...

O meu mais especial agradecimento à MINHA GODOFREDA, Gisele, que contribuiu em muito nesse trabalho, pelo meu enriquecimento pessoal, pelos ‘socorro’ de todas as horas. Pelo Amor.

O meu muito obrigado a todos vocês!!!!

RESUMO

A presença de Enterobacteriaceae produtora de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e sua associação com fatores de risco, foi investigada através dos sistemas de vigilâncias laboratorial, para infecções bacterêmicas e acompanhando pacientes em uso de ceftazidima nas enfermarias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC/UFU), no período de fevereiro à agosto/1997. Os dados demográficos e fatores de risco foram anotados em ficha individual.

Foram incluídos no estudo 34 pacientes com bacteremia diagnosticada no Laboratório de Microbiologia do HC/UFU e 26 pacientes em uso de ceftazidima. A partir destes últimos foi coletado um swab anal semanalmente durante o período de internação. Este material foi cultivado em ágar MacConkey contendo ceftazidima. A identificação dos isolados foi realizada por testes clássicos e a resistência aos antimicrobianos pelas técnicas de difusão em gel e concentração inibitória mínima

(CIM), esta, apenas para ceftazidima e cefpima. A vigilância baseada no uso de cefalosporina de terceira geração demonstrou que onze (42,3%) forneceram isolados, dos quais sete (63,6%) encontravam-se colonizados quando da primeira coleta. O índice de letalidade nos pacientes com infecção foi o dobro daquele registrado naqueles com colonização (35,3% versus 18,2%).

As principais espécies representadas foram: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia marcescens* no grupo infectado, com uma ocorrência de 41,2%, 20,6% e 14,7%, respectivamente, enquanto no grupo colonizado predominou *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* e *Escherichia coli*, com 50,0%, 18,2% e 18,2%, respectivamente. A susceptibilidade dos isolados aos antimicrobianos evidenciou maiores e menores taxas de resistência, respectivamente, para a cefalotina (97,1%) e imipenem (0,0%) entre os pacientes com infecção, e aztreonam, cefalotina, cefotaxima e ceftriaxona (100,0%) e imipenem (9,1%), naqueles colonizados. Os resultados obtidos com as cefalosporinas de quarta foram superiores aos das cefalosporinas de terceira geração para os dois grupos estudados, 95,6% versus 72,6% para infectados e 45,4% versus 4,5% para colonizados, respectivamente. As CIMs-50 e 90, obtidas para ceftazidima e cefpima foram, entre os isolados de pacientes colonizados, expressivamente mais altas do que aqueles de casos de bacteremia. Entretanto, não apresentaram diferenças entre si, ou seja, não houve superioridade das cefalosporinas de quarta sobre a de terceira geração.

A pesquisa de ESBLs em isolados, foi realizada naqueles (30) resistentes à ceftazidima e/ou cefotaxima, sendo confirmada em 26,7% (8/30), a maioria (87,5%) associada à colonização.

Embora tendo sido detectada apenas um paciente infectado por Enterobacteriaceae multiresistente produtora de β -lactamase de espectro estendido, a presença destes microrganismos em 19,2% (5/26) dos pacientes em uso de ceftazidima sugere que o mesmo seja monitorado no HC/UFU, dada a sua importância epidemiológica.

Palavras-chave: Enterobacteriaceae, Cefalosporinas e β -lactamases.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	7
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	8
3.1. Hospital	8
3.2. Vigilância	8
3.3. Cultura e Identificação	8
3.4. Estocagem das Amostras.....	9
3.5. Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos.....	9
3.5.1. Teste de difusão em gel.....	9
3.5.2. Teste de sinergismo com duplo disco.....	10
3.5.3. Teste da concentração inibitória mínima (CIM).....	10
3.6. Análise estatística.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	11
5. CONCLUSÕES.....	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
7. ANEXOS.....	32
ANEXO 1.....	32
ANEXO 2.....	33

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características demográficas e fatores de risco de pacientes infectados e colonizados por Enterobacteriaceae, no HC/UFU, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	16
Tabela 2. Evolução dos pacientes infectados e colonizados por Enterobacteriaceae incluídos no estudo, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	17
Figura 1. Evolução dos pacientes infectados e colonizados por Enterobacteriaceae....	17
Tabela 3. Identificação dos gêneros/espécies de Enterobacteriaceae, isolados de pacientes infectados e ou colonizados, no HC/UFU, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	18
Figura 2a. Identificação dos gêneros/espécies de Enterobacteriaceae isolados de sangue.....	19
Figura 2b. Identificação dos gêneros/espécies de Enterobacteriaceae isolados de fezes.....	19
Tabela 4. Relação entre resistência e tempo de uso de ceftazidima, em pacientes de colonização, no HC/UFU, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	20
Figura 3. Resistência e tempo de uso de ceftazidima em pacientes colonizados.....	20
Tabela 5. Susceptibilidade de isolados de Enterobacteriaceae de infecção e colonização aos antimicrobianos em pacientes internados no HC/UFU, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	21
Tabela 6. Resistência “in vitro” de isolado de Enterobacteriaceae à ceftazidima (CAZ) e cefpima (CPM), pela técnica de diluição em gel - concentração inibitória mínima (CIM), de amostras em estudo.....	22

Figura 4a. Resistência <i>in vitro</i> de isolados de Enterobacteriaceae aos antimicrobianos - ceftazidima (CAZ) e cefpima (CPM), pela técnica da concentração inibitória mínima (CIM), no grupo colonizado.....	23
Figura 4b. Resistência <i>in vitro</i> de isolados de Enterobacteriaceae aos antimicrobianos - ceftazidima (CAZ) e cefpima (CPM), pela técnica da concentração inibitória mínima (CIM), no grupo infectado.....	23
Tabela 7. Detecção de ESBL em isolados de Enterobacteriaceae provenientes de sangue (infecção) e intestino (colonização), resistentes à ceftazidima e/ou cefotaxima.....	24
Figura 5a. Detecção de ESBL em isolados de Enterobacteriaceae provenientes de sangue.....	25
Figura 5b. Detecção de ESBL em isolados de Enterobacteriaceae provenientes de fezes.....	25
Tabela 8. Características da resistência às cefalosporinas de terceira geração de isolados de Enterobacteriaceae de pacientes infectados e ou colonizados no HC?UFU, no período de fevereiro a agosto de 1997.....	26
Figura 6. Resistência dos isolados de Enterobacteriaceae às cefalosporinas de 3 ^a geração; do Grupo 1 de Bush e produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs).....	26

1. INTRODUÇÃO.

Infecções Hospitalares (IH) representam um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Elas têm importância humana, social e econômica, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade nos hospitais, apesar da contínua introdução de novos antimicrobianos. Estima-se que as taxas de IH sejam de 5% a 10% nos pacientes hospitalizados nos EUA⁵. Essas infecções têm um impacto significativo nos custos hospitalares. Os pacientes em unidades de terapias intensivas (UTIs) apresentam taxas de IH 5 a 10 vezes maiores do que as observadas em unidades normais³⁸. Com o aumento de pacientes hospitalizados considerados graves e o crescente uso de procedimentos invasivos, a expectativa é de aumento na taxa de IH²⁰.

Infecções podem ser de origem endógena e nestas, os microorganismos da microflora do paciente são os responsáveis^{7,11}. As infecções exógenas estão relacionadas a microorganismos adquiridos pelos diversos modos de transmissão (direto, indireto, veículo comum e aerógeno) e estão, também, associados aos fatores

intrínsecos (pacientes) e extrínsecos (procedimentos cirúrgicos, instalação e manutenção de próteses temporárias ou permanentes para acesso vascular, respiratório ou urinário) e estas, são passíveis de serem prevenidas^{1,8,15}.

Os principais sítios de IH são: trato urinário e respiratório baixo, incisões cirúrgicas e sistema circulatório. As infecções pós-cirúrgicas representam uma fonte importante de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos. Estima-se que a sua ocorrência nos EUA seja de 5% a 10% do total das IH. No Brasil, há poucos estudos e estes indicam que esta frequência é de aproximadamente 10%. A vigilância epidemiológica que se limita exclusivamente à fase de hospitalização não detecta infecções que se tornam evidentes após alta do hospital. Estas infecções precisam ser identificadas não somente para fornecer taxa de infecção absoluta, mas também, para tornar possível a comparação dessas taxas entre hospitais³⁶.

As IH afetam aproximadamente 2 milhões de pacientes hospitalizados nos EUA, contribuindo com 80 mil mortes a cada ano. Os microrganismos hospitalares resistentes às drogas estão tornando algumas dessas infecções difíceis de serem tratadas, (como as por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina), ou impossíveis, (como as causadas por *Enterococcus* resistente à vancomicina), elevando os custos hospitalares, bem como, aumentando a mortalidade¹³.

Os antibióticos têm uma influência marcante na determinação dos patógenos hospitalares predominantes¹⁴. No Brasil, a utilização desses medicamentos se faz de forma excessiva e, muitas vezes, incorretamente¹⁶. Enquanto, aproximadamente 25% a 35% dos pacientes hospitalizados estão em uso de antibióticos nos EUA¹⁷, nos hospitais brasileiros essa proporção é superior a 40% nos hospitais gerais²³, sendo que

no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, aproximadamente a metade (47%) dos pacientes utiliza esses medicamentos²⁸.

O problema da resistência antimicrobiana é universal. Inicialmente ela pode emergir em resposta a fatores locais, com destaque para o uso de alguns antibióticos em particular, mas uma vez presente em uma área geográfica, freqüentemente aparece em outras rapidamente, em parte, devido à facilidade com que as bactérias trocam plasmídeos responsáveis pela resistência, às falhas técnicas que resultam na transmissão de microrganismos de um paciente para outro e, provavelmente, na disseminação de bactérias dentro de uma comunidade e para outras comunidades, facilitada pela precariedade de higiene e saneamento básico^{18,27}. Atualmente, no ambiente hospitalar, os patógenos considerados problema incluem: bastonetes Gram-negativos multiresistentes, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - “Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*” (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina¹². As bactérias hospitalares, geralmente, são mais resistentes do que as isoladas de pacientes na comunidade e aquelas de hospitais de assistência terciária, mais do que as de hospitais comunitários¹⁰.

Alguns fungos do gênero *Cephalosporium* produzem substâncias antimicrobianas denominadas Cefalosporinas. Estas são β -lactâmicos compostos por um núcleo do ácido 7-aminocefalosporânico. As cefalosporinas naturais apresentam uma atividade antibacteriana pequena mas, a união de vários grupos laterais, resultam na existência de várias drogas com propriedades farmacológicas, espectros mais amplos de atividades e resistência à inativação enzimática²¹.

O mecanismo de ação das cefalosporinas é análogo ao das penicilinas: ligação às proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) específicas que atuam como os sítios receptores nas bactérias, resultando na inibição da síntese da parede celular e ativação de enzimas autolíticas que lisam a célula bacteriana. A resistência às cefalosporinas pode ser atribuída à permeabilidade diminuída aos envoltórios ou à alteração das PLPs para um fármaco específico ou ainda, à degradação da droga por β -lactamases²¹.

As cefalosporinas são classificadas em gerações, de acordo com o espectro de ação e resistência dos microorganismos às β -lactamases. As de primeira geração (cefazolina, cefalotina, entre outras), apresentam elevada atividade contra cocos Gram-positivos, incluindo estafilococos susceptíveis à oxacilina e espécies de *Streptococcus* e atividade contra *Escherichia coli*. As de segunda geração (cefamandol, cefotetan, cefoxitina), são agentes que oferecem um espectro mais amplo e possuem atividade contra espécies de Enterobacteriaceae, além de atividade contra bactérias anaeróbicas, particularmente *Bacteroides* spp e, geralmente, são menos ativos contra bactérias Gram-positivas do que os agentes de primeira geração. As de terceira geração (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima), possuem espectro ainda mais amplo de atividade contra as bactérias Gram-negativas, incluindo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e algumas *Pseudomonas aeruginosa*, do que o observado com os agentes anteriores. As cefalosporinas de quarta geração, possuem uma maior atividade contra os estafilococos e os bacilos Gram-negativos multiresistentes, exceto *Acinetobacter*^{21,33}.

A produção de β -lactamases é o mecanismo mais importante de resistência para esses antimicrobianos entre os isolados clínicos de bactérias Gram-negativas. O

desenvolvimento de novas drogas tem buscado contornar o problema de resistência mediada pelas β -lactamases, através de substâncias mais resistentes a essas enzimas, tais como as novas cefalosporinas de terceira e quarta gerações, o aztreonam, o imipenem e as combinações de penicilinas com inibidores de β -lactamases, como ácido clavulônico e sulfabactam. A introdução destes novos compostos em clínica, nos anos 80, resultou em mudanças significantes na resistência às β -lactamases³. Amostras de *Enterobacter* e de vários outros membros da família Enterobacteriaceae, como *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*, são, muitas vezes, multiresistentes, até mesmo às cefalosporinas de terceira geração, que são inativadas por β -lactamases mediadas (TEM-1) cromossomicamente. Esses microrganismos, particularmente *Enterobacter cloacae*, produzem uma cefalosporinase referida como uma enzima Tipo 1. A transcrição dos genes responsáveis pelas mesmas, não são normalmente expressos mas, sua produção pode ser induzida em grandes quantidades pela exposição a certas cefalosporinas²⁷.

Adicionalmente, outras β -lactamases mediadas por plasmídeos podem ser encontradas nas bactérias Gram-negativas como consequência do uso de certas cefalosporinas de terceira geração, particularmente, ceftazidima, com emergência de mutantes transposons de TEM-1, TEM-2 e SHV-1, que são capazes de hidrolizar todas as cefalosporinas, bem como o aztreonam. Estas enzimas, referidas como β -lactamases de espectro estendido (“extended-spectrum beta-lactamases - ESBLs”), têm sido encontradas em proporções de 1% até 70% em isolados de Enterobacteriaceae examinados, que são responsáveis por grande número de IH. O amplo uso de

cefalosporinas de terceira geração tem sido associado ao aumento da prevalência desses microrganismos (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e *P. aeruginosa*)³.

Em função da importância desse grupo de microrganismo/mecanismo de resistência de um lado e, da falta de tradição em prática ou medida de prevenção de infecção hospitalar e uso pouco judicioso de antimicrobianos no país, uma investigação sobre a sua presença é da maior importância. Em função da inexistência de dados no país, excetuando-se aqueles do Hospital da Universidade de São Paulo, isto, é uma justificativa para o interesse em se trabalhar nessa área.

2. OBJETIVOS.

Este estudo objetivou avaliar a frequência de Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e sua associação com fatores de risco, bem como, avaliar a susceptibilidade destas amostras às cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações, associadas à infecção e colonização de pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.

3.1 HOSPITAL.

A investigação foi realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, um hospital terciário, de ensino, com cerca de 400 leitos.

3.2 VIGILÂNCIA.

Foram realizadas visitas regulares ao Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, para coletas de culturas de Enterobacteriaceae isolada de sangue, sendo os respectivos dados registrados em uma ficha individual de cada paciente (Anexo 1) e, também, às diversas Enfermarias e Serviços, para coleta de espécimes, por meio de swab retal, de pacientes em uso de ceftazidima (cefalosporina de terceira geração) e os respectivos dados registrados em uma ficha individual (Anexo 2).

3.3 CULTURA E IDENTIFICAÇÃO.

Foi realizado o cultivo em meio seletivo para bacilos Gram-negativos (Ágar MacConkey), contendo ceftazidima (2µg/mL), pelo método de esgotamento, seguindo-

se de incubação a 37°C por 24-48h. A caracterização inicial das amostras de Enterobacteriaceae foi feita através dos testes Oxidase e Metabolismo Oxidativo/Fermentativo (O/F)⁶. A identificação dos respectivos gêneros/espécies foi feita através das seguintes características bioquímicas: produção de Indol e H₂S, Motilidade, utilização de Citrato, prova de Voges-Proskauer e do Vermelho de Metila, atividade Ureásica, Lisina, Ornitina e Arginina Descarboxilásica, fermentação do Adonitol, Arabinose, Inositol e Sorbitol^{2,4}.

3.4 ESTOCAGEM DAS AMOSTRAS.

Os isolados foram semeados em tubos contendo caldo tripticase soja - “tryptone soy broth” (TSB) e incubados a 37°C por 24-48 h. A partir deste crescimento, as culturas foram semeadas em TSB+glicerol, incubados a 37°C por 24-48h, para posterior resfriamento a 4°C.

3.5 TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS.

3.5.1 Teste de difusão em gel - foi utilizada a técnica do NCCLS²⁵. Os microorganismos foram cultivados em 5 mL de TSB por 3-4h e as suspensões resultantes, diluídas em salina a 0,85%, estéril, até atingir a turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland, que corresponde a uma concentração de, aproximadamente, 10⁶ unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL). As placas de Ágar Mueller-Hinton, foram semeadas com o auxílio de swab. Utilizou-se os seguintes discos de antimicrobianos: ampicilina (10µg), cefalotina (30µg), cefotaxima (30µg), ceftriaxona (30µg), cefoxitina (30µg), ceftazidima (30µg), aztreonam (30µg),

imipenem (10µg), gentamicina (10µg), ciprofloxacina (5µg), cefpiroma (30µg) e cefpima (30µg).

3.5.2 Teste de sinergismo com duplo disco - as placas de Ágar Mueller-Hinton foram inoculadas com as amostras de Enterobacteriaceae, caracterizadas previamente como resistentes à ceftazidima e/ou cefotaxima. Em seguida foram colocados os discos contendo amoxicilina+ácido clavulônico, ceftazidima, cefotaxima e aztreonam, distantes uns dos outros 20mm. Nos casos positivos, foi observada uma intensificação na inibição do crescimento microbiano na zona de coalescência dos halos de inibição, para as combinações amoxicilina+ácido clavulônico e cefalosporinas de terceira geração ou aztreonam²².

3.5.3 Teste da concentração inibitória mínima (CIM) - foi empregada a técnica do NCCLS²⁶, em Ágar Mueller-Hinton, utilizando-se as concentrações: 1 µg/mL, 2 µg/mL, 4 µg/mL, 8 µg/mL, 32 µg/mL, 64 µg/mL, 128 µg/mL, 256 µg/mL e 512 µg/mL, para os seguintes antimicrobianos: ceftazidima e cefpima³⁴.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste *t* de Student para analisar médias e o χ^2 e o teste exato de Fisher para analisar proporções, sendo considerado significantes $p \leq 0,05$ ⁴.

Em todas as três técnicas descritas foram acrescentadas as amostras-padrão recomendadas, como controle de qualidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.

Dentre os 60 pacientes (34 infectados e 26 colonizados) incluídos nesta série, oito (13,3%) apresentaram amostras de Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro extendido (ESBLs). As características demográficas e fatores de risco desses pacientes estão expostas na Tabela 1; onde se observa que o número de pacientes colonizados corresponde a um terço daqueles com infecção, ou seja, 11 e 34, respectivamente. Entre os fatores de risco que foram diferentes estatisticamente ($p \leq 0,05$) nos dois grupos estão: idade, uso de cefalosporinas de terceira geração, uso de dois ou mais antimicrobianos, uso de dois ou mais procedimentos invasivos e internação no Pronto-Socorro. No grupo colonizado, destacou-se a presença de procedimentos invasivos (72,7%), a participação de pacientes pediátricos (45,4%) fato que resultou numa média baixa de idade (18,8 anos) e na utilização de cefalosporinas de terceira geração (100,0%), critério estipulado para inclusão neste estudo. Segundo Peña et al, os pacientes são considerados os principais reservatórios e o

intestino é o local de maior frequência de colonização de microrganismos produtores de ESBLs. Antimicrobianos e outros fatores ligados aos hospedeiros, que reduzem a flora normal intestinal, diminuem a “resistência à colonização”, enquanto que, o descuido na lavagem das mãos permite a transmissão direta de microrganismos resistentes entre os pacientes³⁰. No total, dois pacientes fizeram parte dos dois grupos, por terem sido detectados pela vigilância laboratorial (hemocultura positiva) e estarem em tratamento com ceftazidima.

Constata-se que a taxa de letalidade no grupo com infecção foi, aproximadamente, o dobro (35,3%) da observada no grupo com colonização, Tabela 2 e Figura 1. De acordo com Viégas et al., a letalidade em pacientes com episódios de bacteremia foi inferior às obtidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, correspondendo a 26,2%, mas superior a observada (17,8%) para as demais infecções hospitalares³⁷.

Entre os principais agentes de bacteremias, destacam-se as bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *Enterococcus faecalis*), segundo Martone et al.²⁴ As bactérias Gram-negativas respondem por aproximadamente 20,0% dessas infecções, de acordo com Pittet et al.³¹, sendo que *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp são as mais frequentes, conforme Martone et al.²⁴ Neste estudo, os principais agentes microbianos encontrados foram *Escherichia coli* (41,2%) e *Klebsiella pneumoniae* (20,6%), no grupo infectado. As espécies mais encontradas no grupo colonizado foram *Enterobacter cloacae* (50,0%), *E. aerogenes* (18,2%) e *Escherichia coli* (18,2%) sendo que, cerca de três quartos (72,7%) dos isolados

pertenciam à tribo Klebsiellae, com predomínio de *Enterobacter cloacae* (50,0%), como evidenciou os dados da Tabela 3 e Figuras 2a e 2b.

A maior parte dos pacientes (63,6%) incluídos nessa casuística já se apresentavam colonizados quando da primeira semana de uso de ceftazidima, conforme evidenciado na Tabela 4 e Figura 3. Esses dados estão de acordo com Sanders Jr e Sanders, para os quais, emergência de resistência às cefalosporinas de amplo espectro (terceira geração), pode ser detectada 24h após o início da terapia³⁵.

A avaliação da susceptibilidade de isolados aos antimicrobianos, pelo teste de difusão em gel, mostrada na Tabela 5, evidenciou maiores e menores taxas de resistência, respectivamente, para cefalotina (97,1%) e imipenem (0,0%), entre aqueles do grupo com infecção. A frequência de susceptibilidade às cefalosporinas de terceira e quarta geração foi superior a 76,5%, excetuando-se frente à cefotaxima (50,0%). Os resultados obtidos com as cefalosporinas de quarta geração foram discretamente superiores aos obtidos com ceftazidima. Cerca de um terço (29,4%) dos isolados, não foi susceptível à gentamicina.

Ehrhart e Sanders, relataram que isolados de *Enterobacter* spp de pacientes de CTIs em hospitais na Europa e EUA apontavam uma taxa de resistência de cerca de 30% aos β -lactâmicos excluindo o imipenem⁹.

Como reflexo do uso de ceftazidima no meio de cultura para o cultivo primário dos isolados do grupo colonizado, os níveis de resistência foram, invariavelmente, mais altos do que os encontrados nos pacientes com bacteremia, observando-se 86,4%, 68,2% e 41,0% à ceftazidima, cefpiroma e cefpima, respectivamente. A metade dos isolados foi resistente à gentamicina, mostrado na Tabela 5. Os dados mostram que no

grupo infectado, os espectros de resistência dos dois microrganismos mais encontrados (*E. coli* e *K. pneumoniae*) foram semelhantes. O imipenem foi o β -lactâmico que apresentou maior atividade, e as cefalosporinas de quarta foram mais ativas do que as de terceira geração, sobretudo diante de isolados colonizantes 31,8% (cefpirroma) e 59,0% (cefpima) versus 13,6% (ceftazidima). Nos casos de infecção estas frequências foram de respectivamente, 94,1% (cefpirroma, 97,0% (cefpima) e 91,2% (ceftazidima), compatíveis com as descritas tanto por Sader et al. em isolados de pacientes internados de hospitais gerais no Brasil e por Nunes et al.^{32,29}

Os dados sobre as concentrações inibitórias mínimas (CIM - 50 e 90) obtidas para ceftazidima e cefpima encontram-se na Tabela 6 e Figuras 4a e 4b, e mostram diferenças entre os isolados dos dois grupos de pacientes, sendo que as CIMs dos colonizados foram muito mais altas do que aquelas correspondentes aos isolados de casos de bacteremia. Neste grupo (infectado), não foi observado diferenças nos resultados obtidos entre as cefalosporinas de terceira (ceftazidima) e quarta (cefpima) geração.

Sader et al., verificaram em um estudo multicentro a superioridade da cefpiroma em relação à ceftazidima frente a isolados de *K. pneumoniae* (78% versus 53% de susceptibilidade), mas resultados semelhantes para as duas cefalosporinas ocorreram frente aos isolados de *E. coli*³².

A maioria dos isolados de colonização foi identificada como *E. coli* (3/7) e *Enterobacter spp* (3/7) como mostra os dados da Tabela 7 e Figuras 5a e 5b. Entre os três β -lactâmicos utilizados (aztreonam, ceftazidima e cefotaxima) para detecção de

ESBLs, cefotaxima (87,5%), aztreonam (75%) e ceftazidima (62,5%) pela ordem, foram os que deram o melhor rendimento.

Entre os trinta isolados resistentes à ceftazidima e/ou cefotaxima mostrados na Tabela 7, apenas 26,7% (8/30) apresentaram o mecanismo de resistência associado às ESBLs; a maioria, comportou-se como produtora de β -lactamases do Grupo 1 de Bush¹⁹; mostrado na Tabela 8 e figura 6, isto é, sete dos oito isolados com o teste de sinergismo positivo (produtoras de ESBLs), foram provenientes de pacientes colonizados.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E FATORES DE RISCO DE PACIENTES INFECTADOS E COLONIZADOS POR ENTEROBACTERIACEAE, NO HC/UFU, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

CARACTERÍSTICA	GRUPO		VALOR p
	INFECÇÃO (SANGUE)	COLONIZAÇÃO (INTESTINO)	
PACIENTES	34	11	
IDADE, X(VAR)	41,15 ± 27,03	18,82 ± 19,00	0,015
ANTIBIÓTICOS (%)	26 (76,5)	11 (100,0)	NS
CEFALOSP. DE 3ª GER.	8 (23,5)	11 (100,0)	<0,001
OUTROS (%)	27 (79,4)	11 (100,0)	NS
n≥2	22 (64,7)	11 (100,0)	0,019
ENFERMARIAS (%)			
CCs ¹	5 (14,7)	4 (36,4)	NS
CTIs ²	4 (11,8)	-	NS
CM ³	8 (23,5)	2 (18,2)	NS
PED ⁴	5 (14,7)	5 (45,4)	0,047
PS ⁵	11 (32,3)	-	0,028
OUTROS	1 (2,94)	-	NS
PROCED. INVASIVOS (%)			
n≥2	9 (26,5)	8 (72,7)	0,008

1. CLÍNICAS CIRÚRGICAS; 2. CENTRO DE TERAPIAS INTENSIVAS; 3. CLÍNICA MÉDICA; 4. PEDIATRIA; 5. PRONTO-SOCORRO, NS - NÃO-SIGNIFICANTE.

TABELA 2. EVOLUÇÃO DOS PACIENTES INFECTADOS E COLONIZADOS POR ENTEROBACTERIACEAE INCLUÍDOS NO ESTUDO, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

EVOLUÇÃO	GRUPO	
	INFECTADO (n=34)	COLONIZADO (n=11)
ÓBITO	12 (35,3%)	2 (18,2%)
ALTA	22 (64,7%)	9 (81,8%)

NÃO SIGNIFICANTE ($p=0,2502$).

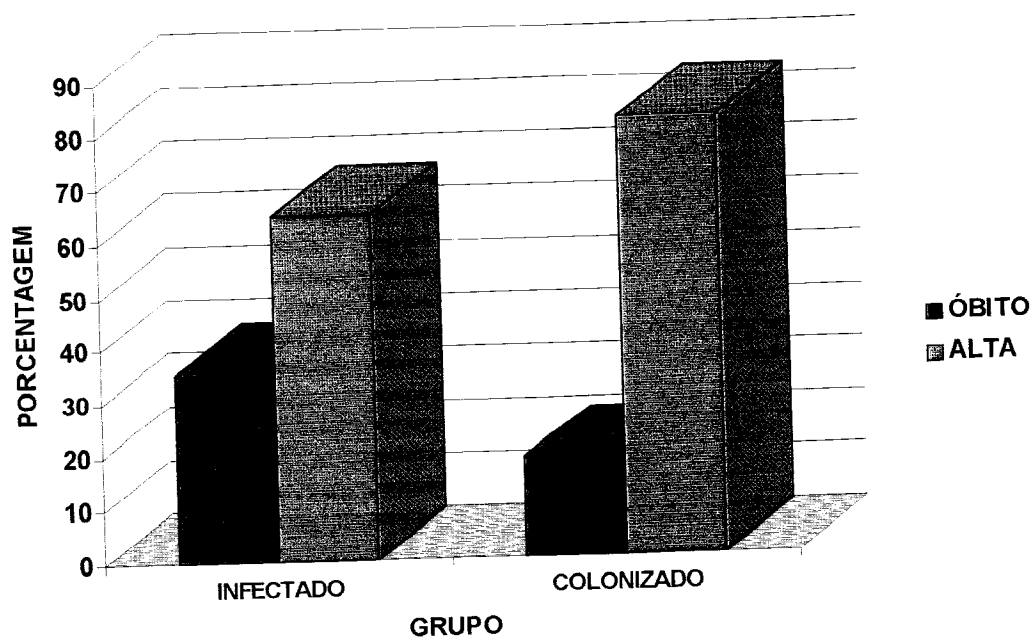


FIGURA 1. EVOLUÇÃO DOS PACIENTES INFECTADOS E COLONIZADOS POR ENTEROBACTERIACEAE.

TABELA 3. IDENTIFICAÇÃO DOS GÊNEROS/ESPÉCIES DE ENTEROBACTERIACEAE, ISOLADOS DE PACIENTES INFECTADOS E OU COLONIZADOS, NO HC/UFU, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

GÊNERO/ESPÉCIE	ORIGEM DO MICRORGANISMO			
	SANGUE		FEZES	
	n	%	n	%
<i>Enterobacter cloacae</i>	01	2,9	11	50,0
<i>Escherichia coli</i>	14	41,2	04	18,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	07	20,6	01	4,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	-	04	18,2
<i>Serratia marcescens</i>	05	14,7	0	-
<i>Proteus mirabilis</i>	02	5,9	0	-
<i>Salmonella enteritidis</i>	02	5,9	0	-
<i>Edwardsiella</i> sp	0	-	01	4,5
<i>Shigella</i> sp	0	-	01	4,5
<i>Citrobacter freundii</i>	01	2,9	0	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	01	2,9	0	-
<i>Morganella morganii</i>	01	2,9	0	-
TOTAL	34	100,0	22	100,0

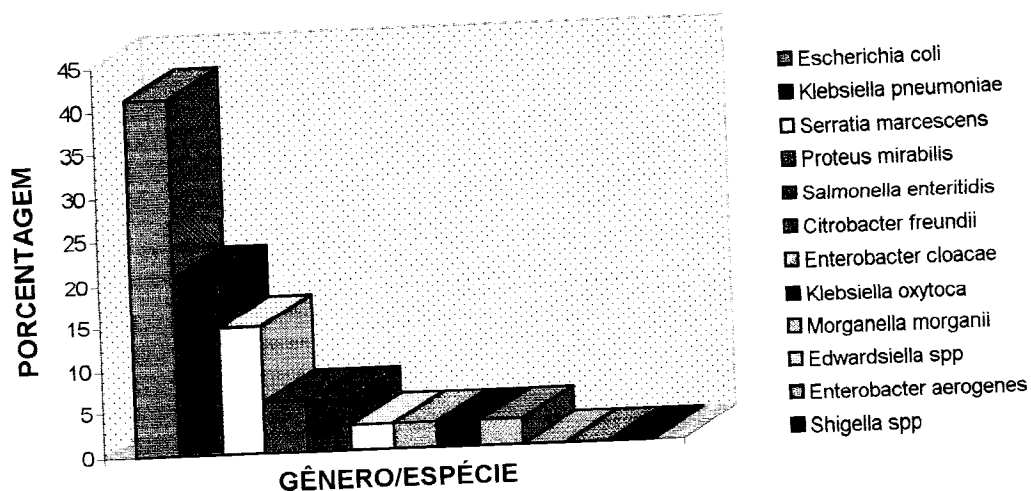


FIGURA 2a. IDENTIFICAÇÃO DOS GÊNEROS/ESPÉCIES DE ENTEROBACTERIACEAE ISOLADOS DE SANGUE.

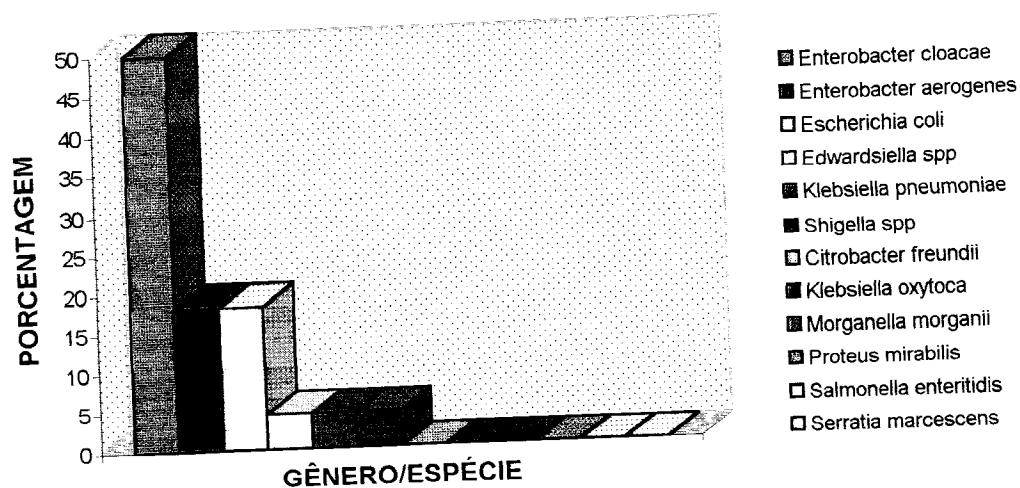


FIGURA 2b. IDENTIFICAÇÃO DOS GÊNEROS/ESPÉCIES DE ENTEROBACTERIACEAE ISOLADOS DE FEZES.

TABELA 4. RELAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA E TEMPO DE USO DE CEFTAZIDIMA, EM PACIENTES DE COLONIZAÇÃO, NO HC/UFU, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

COLETAS/SEMANAS	COLONIZAÇÃO INTESTINAL (n=11)
1 ^a	7 (63,6%)
2 ^a	2 (18,2%)
3 ^a	-
4 ^a	1 (9,1%)
5 ^a	1 (9,1%)

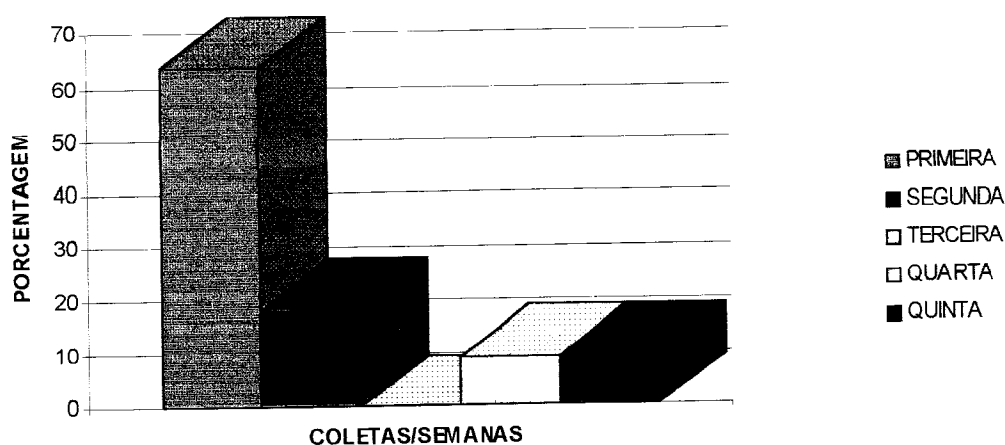


FIGURA 3. RESISTÊNCIA E TEMPO DE USO DE CEFTAZIDIMA EM PACIENTES COLONIZADOS.

TABELA 5. SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE DE INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO AOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES INTERNADOS NO HC/UFU, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

GÊNERO/ESPÉCIE (POR ORIGEM)	n	(%)	ANTIMICROBIANO											
			AMP	CF	CTX	CRO	CFO	CAZ	ATM	IPM	GN	CIP	CFR	CPM
INFECÇÃO (SANGUE)														
<i>Escherichia coli</i>	14	41,2	02	--	06	12	11	12	13	14	11	14	13	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	07	20,6	02	--	04	06	07	07	05	07	03	07	07	07
<i>Serratia marcescens</i>	05	14,7	01	--	03	04	02	05	05	05	05	05	05	05
<i>Proteus mirabilis</i>	02	5,9	02	01	01	01	02	02	02	02	02	02	02	02
<i>Salmonella enteritidis</i>	02	5,9	02	--	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02
<i>Citrobacter freundii</i>	01	2,9	01	--	--	--	--	01	01	01	--	01	01	01
<i>Enterobacter cloacae</i>	01	2,9	--	--	--	--	--	01	--	01	--	--	01	01
<i>Klebsiella oxytoca</i>	01	2,9	--	--	--	--	--	--	--	01	--	01	--	--
<i>Morganella morganii</i>	01	2,9	01	--	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01
SUBTOTAL (%)	34	100,0	11(32,3)	01(2,9)	17(50,0)	26(76,5)	25(73,5)	31(91,2)	29(85,3)	34(100,0)	24(70,6)	33(97,0)	32(94,1)	33(97,0)
COLONIZAÇÃO (FEZES)														
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	50,0	--	--	--	--	02	02	--	11	08	09	02	09
<i>Enterobacter aerogenes</i>	04	18,2	--	--	--	--	--	--	--	04	01	04	--	02
<i>Escherichia coli</i>	04	18,2	--	--	--	--	04	--	--	04	01	04	04	--
<i>Edwardsiella</i> sp	01	4,5	01	--	--	--	01	01	--	01	01	01	01	01
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	01	4,5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	01
<i>Shigella</i> sp	01	4,5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SUBTOTAL (%)	22	100,0	1(4,5)	--	--	--	7(31,8)	3(13,6)	--	20(90,9)	11(50,0)	18(81,8)	7(31,8)	13(59,0)
TOTAL (%)	56	100,0	12(21,4)	1(1,8)	17(30,4)	26(46,4)	32(57,1)	34(60,7)	29(51,8)	54(96,4)	35(62,5)	51(91,0)	39(69,6)	46(82,1)

AMP - AMPICILINA; CF - CEFALOTINA; CTX - CEFOTAXIMA; CRO - CEFTRIAXONA; CFO - CEFOTAXIMA; CAZ - CEFOTAXIMA; ATM - AZTREONAM; IPM - IMPENEM; GN - GENTAMICINA; CIP - CIPROFLOXACINA; CFR - CEFPIROMA; CPM - CEFPIMA.

TABELA 6. RESITÊNCIA “IN VITRO” DE ISOLADO DE ENTEROBACTERIACEAE À CEFTAZIDIMA (CAZ) E CEFPIMA (CPM), PELA TÉCNICA DE DILUIÇÃO EM GEL - CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM), DE AMOSTRAS EM ESTUDO.

ANTIMICROBIANO	ENTEROBACTERIACEAE			
	COLONIZAÇÃO (n=22)		INFECÇÃO (n=34)	
	CIM ₅₀ (µg/mL)	CIM ₉₀ (µg/mL)	CIM ₅₀ (µg/mL)	CIM ₉₀ (µg/mL)
CAZ	32	512	1	8
CPM	16	256	1	8

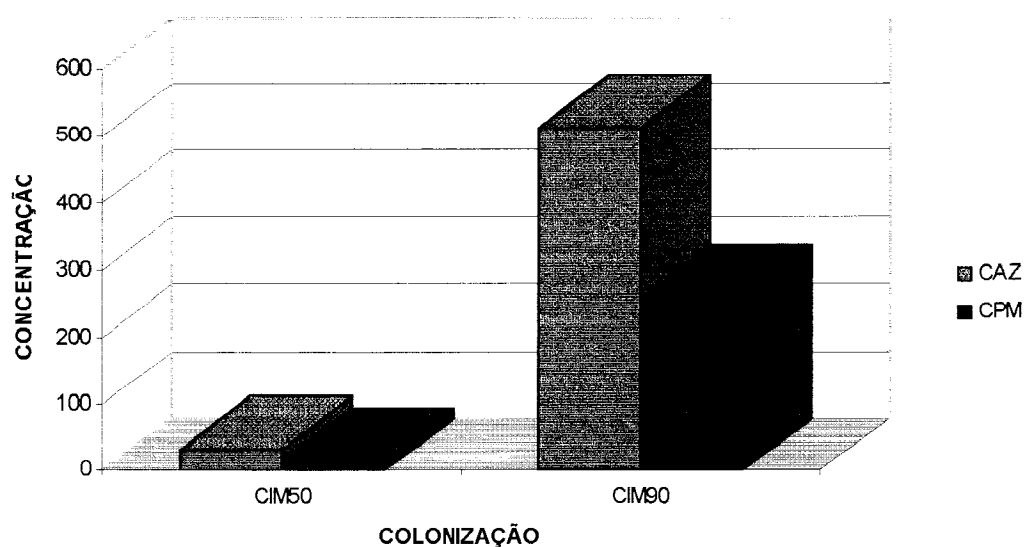


FIGURA 4a. RESITÊNCIA *IN VITRO* DE ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE AOS ANTIMICROBIANOS - CEFTAZIDIMA (CAZ) E CEFPIMA (CPM), PELA TÉCNICA DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM), NO GRUPO COLONIZADO.

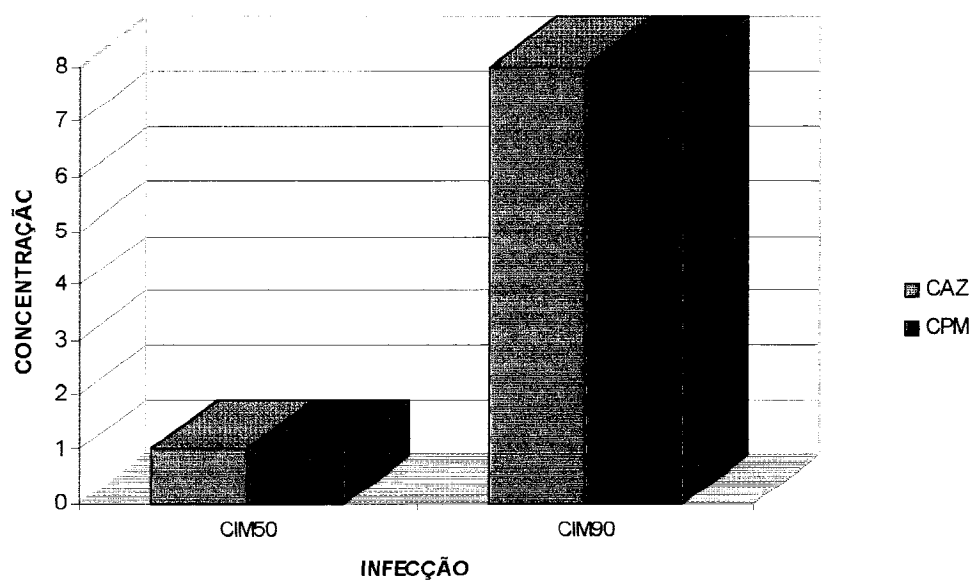


FIGURA 4b. RESITÊNCIA *IN VITRO* DE ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE AOS ANTIMICROBIANOS - CEFTAZIDIMA (CAZ) E CEFPIMA (CPM), PELA TÉCNICA DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM), NO GRUPO INFECTADO.

TABELA 7. DETECÇÃO DE ESBL EM ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE PROVENIENTES DE SANGUE (INFECÇÃO) E INTESTINO (COLONIZAÇÃO), RESISTENTES À CEFTAZIDIMA E/OU CEFOTAXIMA.

MICRORGANISMO	GÊNERO/ESPÉCIE		SINERGISMO			
			POSITIVO		NEGATIVO	
			n	%	n	%
INFECTANTE. n=8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(n=1)	01	12,5		
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	(n=1)			01	12,5
	<i>Escherichia coli</i>	(n=3)			03	37,5
	<i>Serratia marcescens</i>	(n=1)			01	12,5
	<i>Enterobacter cloacae</i>	(n=1)			01	12,5
	<i>Citrobacter freundii</i>	(n=1)			01	12,5
COLONIZANTE n=22	<i>Enterobacter cloacae</i>	(n=11)	02	9,1	09	40,9
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	(n=4)	01	4,5	03	13,6
	<i>Escherichia coli</i>	(n=4)	03	13,6	01	4,5
	<i>Edwardsiella</i> sp	(n=1)			01	4,5
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	(n=1)	01	4,5		
	<i>Shigella</i> sp	(n=1)			01	4,5
TOTAL		(n=30)	08		22	

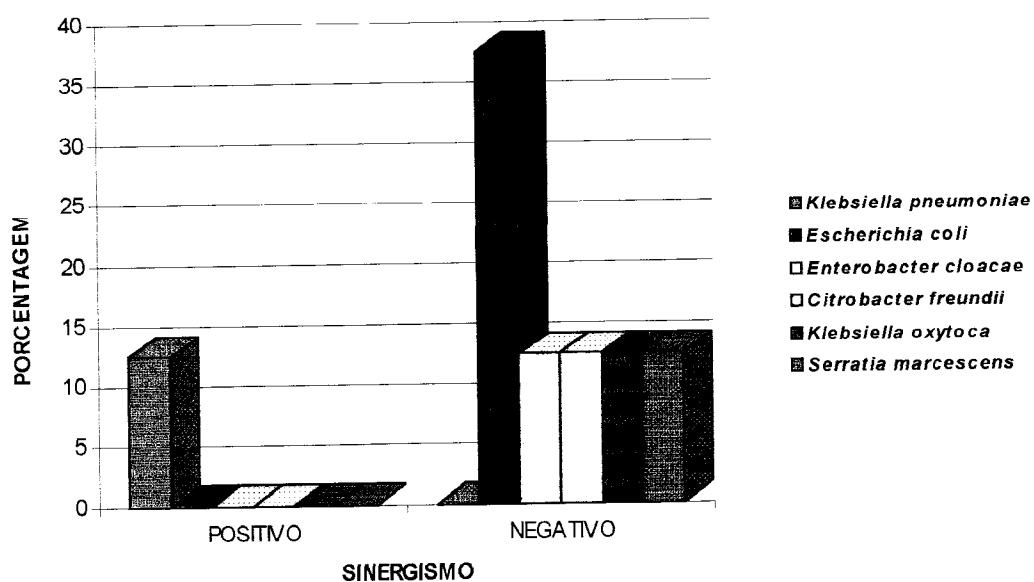


FIGURA 5a. DETECÇÃO DE ESBL EM ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE PROVENIENTES DE SANGUE.

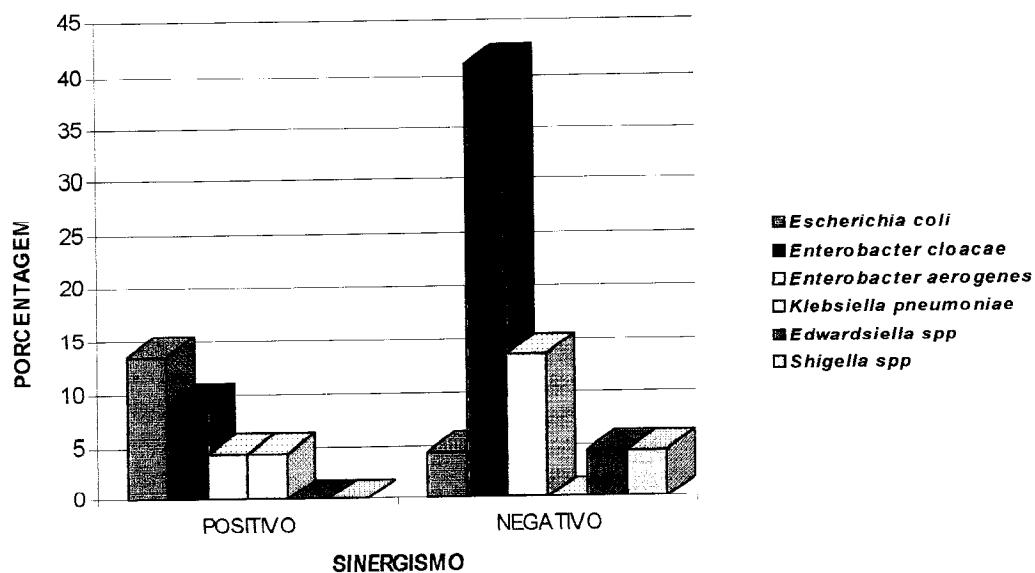


FIGURA 5b. DETECÇÃO DE ESBL EM ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE PROVENIENTES DE FEZES.

TABELA 8. CARACTERÍSTICAS DA RESISTÊNCIA ÀS CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO DE ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE DE PACIENTES INFECTADOS E OU COLONIZADOS NO HC/UFU, NO PERÍODO DE FEVEREIRO A AGOSTO DE 1997.

RESISTÊNCIA	INFECTADOS n=8	COLONIZADOS n=22
GRUPO 1 ^a	7 (87,5%)	15 (68,2%)
ESBLs	1 (12,5%)	7 (31,8%)

^a Grupo 1 de Bush, resistência cromossômica.
NÃO SIGNIFICANTE ($p=0,287$).

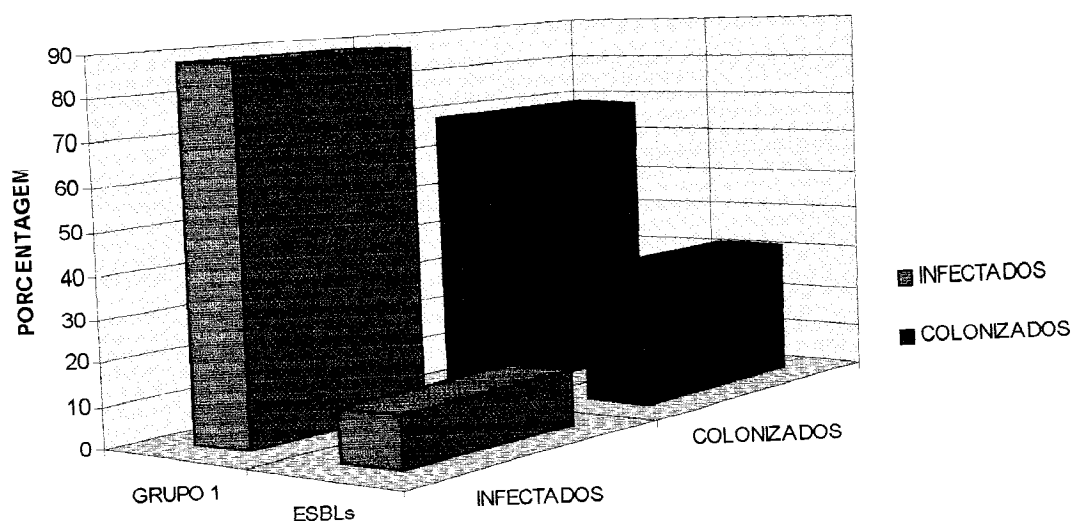


FIGURA 6. RESISTÊNCIA DOS ISOLADOS DE ENTEROBACTERIACEAE ÀS CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO; DO GRUPO 1 DE BUSH E PRODUTORAS DE β -LACTAMASES DE ESPECTRO EXTENDIDO (ESBLs).

5. CONCLUSÕES.

A presença de isolados de Enterobacteriaceae resistentes aos β -lactâmicos pela produção de β -lactamases de espectro estendido foi detectada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, representadas pelas seguintes espécies: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* e *Klebsiella pneumoniae*; sendo que apenas um isolado (*K. pneumoniae*) não foi proveniente de pacientes em uso de ceftazidima.

Os procedimentos invasivos ($n \geq 2$), o uso de cefalosporina de terceira geração e a permanência nas Clínicas Cirúrgicas, foram fatores de risco associados à pacientes com colonização intestinal. A resistência dos microrganismos isolados deste grupo de pacientes às cefalosporinas de terceira e quarta geração, também foi mais alta do que os encontrados provenientes do sangue.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹.

- 01 AYLIFFE, G. A. J. Nosocomial infection - the irreducible minimum. *Infect. Control.*, v. 7, n. 2, p. 92-95, 1986. (Suppl).
- 02 BARON, E. J. et al. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. 9. ed. St. Louis: Missouri, Mosby-Years Book, 1994.
- 03 BURWEN, D. R. et al. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Ceftazidime resistance among selected nosocomial Gram-negative bacilli in the United States. *J. Inf. Dis.*, v. 170, p. 1622-1625, 1994.
- 04 COLLINS, C. H. et al. *Microbiological methods*. 17. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1995.
- 05 CRAVEN, D. E. et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care units. *Arch. Int. Med.*, v. 148, p. 1161-1168, 1988.
- 06 DE CHAMPS, C. et al. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum- β -lactamase - producing members of the family Enterobacteriaceae in an intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 27, n. 12, p. 2887-2890, 1989.
- 07 DONOWITZ, L. *Hospital acquired infection in the pediatric patient*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.

¹Normas segundo ABNT NBR 6023/1989.

- 08 EICKOFF, T. C. Hospital epidemiology and infection control: the changing role of the specialist in infections disease. *J.Infect. Dis.*, v. 144, n. 6, p. 609-613, 1981.
- 09 EHRHART, A. F., SANDERS, C. C. β -lactam resistance amongst *Enterobacter* species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 32, p. 1-11, 1993. (Suppl. B).
- 10 ELLNER, P. D. et al. Epidemiologic factors affecting antimicrobial resistance of common bacterial isolates. *J. Clin. Microbiol.*, v. 25, p. 1668-1674, 1987.
- 11 EMORI, T. G., GAYNES, R. P. An overview of nosocomial infections including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol.*, v. 6, p. 428-442, 1993.
- 12 FLAHERTY, J. P., WEINSTEIN, R. A. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Inf. Control Hosp. Epidemiol.*, v. 17, p. 236-248, 1996.
- 13 GAYNES, R. Surveillance of antibiotic resistance: learning to live with bias. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 16, p. 623-626, 1995.
- 14 HERWALDT, L. A., WENZEL, R. P. Dynamics of hospital-acquired infection. In: MURRAY, PR (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. ed. Washington: American Society for Microbiology, 1995. p. 169-181.
- 15 HUGHES, J. M. Study on the efficacy on nosocomial infection control (SENIC PROJECT): results and infections for the future. *Chemotherapy*, v. 34, p. 553-561, 1988.
- 16 HUTZLER, R. V. et al. Infecções hospitalares. In: VERONESI, R. (Ed.). *Doenças infecciosas e parasitárias*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. p. 561-572.
- 17 JACKSON, G. C. J. Considerations of antibiotic prophylaxis in nonsurgical high risk patients. *Am. J. Med.*, v. 70, p. 467-473, 1981.
- 18 JACOBY, G. A., ARCHER, G. L. New mechanism for bacterial resistance to antimicrobial agents. *The New England Journal of Medicine*, v. 324, p. 601-612, 1991.
- 19 JACOBSON, K. L. et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in grupo 1 β -lactamase producing organisms. *Clinical Infections Diseases*, v. 21, n. 5, p. 1107-1113, 1995.
- 20 JARVIS, W. R., MARTONE, W. J. Predominant pathogens in hospital infections. *J. Antim. Chemother.*, v. 29, p. 19-24, 1991. (Suppl A).

- 21 JAWETZ, E. et al. *Microbiologia médica*. 18. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- 22 LIVERMORE, D. M. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 8, p. 557-584, 1995.
- 23 MARANGONI, D. V., VIEIRA, W. Auditoria em antibióticos. In: ZANON, U., NEVES, J. (Eds). *Infecções hospitalares: prevenção, diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1987. p. 939-952.
- 24 MARTONE, W. J., et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: BENNETT, J. V, et al. (Eds). *Hospital Infections*. 3. Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 577-596.
- 25 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: Approved standard. 6. ed. Wayne, Pennsylvania, 1997. (v. 17, n. 1, M2-A6).
- 26 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved standard. 4. ed. Wayne, Pennsylvania, 1997. (v. 17, n.2, M7-A3).
- 27 NEU, H. C. The crisis in antibiotic resistance. *Science*, v. 257, p. 1064-1073, 1992.
- 28 NOGUEIRA, C. R., GONTIJO FILHO, P. P. Prevalência e modelos de uso de antibióticos no Hospital das Clínicas da Univ. Fed. de Uberlândia. In: SEMANA CIENTÍFICA DE MEDICINA DA UFU, 7., 1994, Uberlândia. *Resumos...* Uberlândia: UFU, 1994. p. 12.
- 29 NUNES, C. Z. et al. Análise das infecções da corrente sanguínea (ICS) em hospital de ensino 1995. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 9., 1996, Recife. *Resumos...* SBI, 1996. 216 p. p. 127.
- 30 PEÑA, C. et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, v. 35, p. 9-16, 1997.
- 31 PITTET, D. Nosocomial bloodstream infections. In: WENZEL, R. P. (Ed). *Prevention and control of nosocomial infections*, 2. Ed. Baltimore; Ed. Williams & Wilkins, 1993. p. 512-555.
- 32 SADER, H. S. et al. Avaliação da atividade da nova cefalosporina de quarta geração ceftiproma contra amostras clínicas isoladas em unidades de terapia

- intensiva e unidades de oncoematologia de vários hospitais brasileiros. *Rev. Bras. Med.*, v. 53, n. 7, p. 673-681, 1996.
- 33 SADER, H. S., JONES, R. N. Historical overview of the cephalosporin spectrum: four generations of structural evolution. *The Antimicrobial Newsletter*, v. 8, p. 75-84, 1992.
 - 34 SANDERS, C. C. Cefpime: the next generation? *Clinical Infections Diseases*, v. 17, p. 369-379, 1993.
 - 35 SANDERS JR, W. E., SANDERS, C. C. *Enterobacter* spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n.2, p. 220-241, 1997.
 - 36 SANTOS, K. R. N., BRAVO NETO, G. P., GONTIJO FILHO, P. P. Surveillance in hernia surgery during hospitalization and after discharge in a university hospital. *Journal Hospital Infection*, v. 37, 1997.(Em publicação).
 - 37 VIÉGAS, R. F. M., et al. Avaliação epidemiológica das bacteremias ocorridas no hospital universitário de Taubaté entre Janeiro de 1993 a Dezembro de 1994. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, 5., 1996, Rio de Janeiro. Resumos... São Paulo: ABIH, 1996. 140 p. p. 49.
 - 38 WEINSTEIN, R. A. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am. J. Med.*, v. 91, p. 179S-184S, 1991. (Suppl 3B).

7. ANEXOS.

ANEXO 1

VIGILÂNCIA VIA LABORATÓRIO

FICHA Nº: _____

NOME DO PACIENTE: _____

PRONTUÁRIO: _____ DATA DE INTERNAÇÃO: ____/____/____.

IDADE: _____ SEXO: (M) (F)

ENFERMARIA: _____ LEITO: _____

TRANSFERIDO: () SIM () NÃO LOCAL: _____

TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO: _____

DOENÇA DE BASE: _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: _____

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE: () 1 () 2 () 3

INFECÇÃO: () SIM () NÃO

() HOSPITALAR () COMUNITÁRIA

TOPOGRAFIA: _____

CIRURGIA: () SIM () NÃO

QUAL: _____

ANTIMICROBIANOS: () SIM () NÃO

INÍCIO: ____/____/____.

QUAIS: _____

VIA: () ORAL () PARENTERAL

PROCEDIMENTOS INVASIVOS: () SIM () NÃO INÍCIO: ____/____/____.

QUAIS: _____

1ª COLETA: ____/____/____

2ª COLETA: ____/____/____

3ª COLETA: ____/____/____

4ª COLETA: ____/____/____

OBSERVAÇÃO: _____

ANEXO 2

VIGILÂNCIA VIA LABORATÓRIO

FICHA Nº: _____

NOME DO PACIENTE: _____

DATA DE ADMISSÃO NO H.U: ____/____/____. NO C.T.I: ____/____/____

PRONTUÁRIO: _____

IDADE: _____ SEXO: (M) (F)

ENFERMARIA: _____ LEITO: _____

TRANSFERIDO: () SIM () NÃO LOCAL: _____

TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO: _____

DOENÇA DE BASE: _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: _____

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE: () 1 () 2 () 3

INFECÇÃO: () SIM () NÃO

() HOSPITALAR () COMUNITÁRIA

TOPOGRAFIA: _____

CIRURGIA: () SIM () NÃO

QUAL: _____

ANTIMICROBIANOS: () SIM () NÃO INÍCIO: ____/____/____.

QUAIS: _____

VIA: () ORAL () PARENTERAL

PROCEDIMENTOS INVASIVOS: () SIM () NÃO INÍCIO: ____/____/____.

QUAIS: _____

1ª COLETA: ____/____/____

2ª COLETA: ____/____/____

3ª COLETA: ____/____/____

4ª COLETA: ____/____/____

OBSERVAÇÃO: _____

