

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

***O USO DE CEFTAZIDIMA E PRESENÇA DE ENTEROBACTERIACEAE
PRODUTORA DE β LACTAMASES DE ESPECTRO MAIS AMPLO NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA.***

SUSIANE AGUIAR

UBERLÂNDIA - MG
DEZEMBRO/1996

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

***O USO DE CEFTAZIDIMA E PRESENÇA DE ENTEROBACTERIACEAE
PRODUTORA DE β LACTAMASES DE ESPECTRO MAIS AMPLO NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA.***

SUSIANE AGUIAR

PROF. DR. PAULO PINTO GONTIJO FILHO

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

UBERLÂNDIA - MG
DEZEMBRO/1996

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

***O USO DE CEFTAZIDIMA E PRESENÇA DE ENTEROBACTERIACEAE
PRODUTORAS DE β -LACTAMASES DE ESPECTRO MAIS AMPLO NO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA.***

SUSIANE AGUIAR

Aprovada pela comissão examinadora em __/__/__ Média ____

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

Prof.^a Ms. Vivian Reis e Silva Fonseca
Prof.^a Assistente do Laboratório de Microbiologia-UFU
1^a Conselheira

Fátima Regina Pereira Araújo
Médica do Setor de Moléstia Infecciosa, HC-UFU
2^a Conselheira

Prof.^a Ms. Nora-Ney Santos Barcelos
Coordenadora do Curso de Ciências Biológicas-UFU

Uberlândia, __ de ____ de 1996.

*“Aprender é a única coisa
de que a mente humana
nunca se cansa, nunca tem
medo e jamais se arrepende”.
(Leonardo da Vinci)*

Dedico este trabalho,

carinhosamente, aos meus pais e irmãos , pela força, atenção e amor que me foram dados. Amo vocês;

com todo o meu amor e carinho ao Alexandre, por ser um grande amigo e namorado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de existir, dando-me saúde e capacidade para realizar...

A todos os pacientes que, mesmo em momentos difíceis, contribuíram para a existência deste trabalho.

Ao Prof. Paulo Pinto Gontijo Filho, pela sua amizade, incentivo e perfeita orientação.

Aos funcionários do Laboratório de Microbiologia e às Unidades de Enfermaria, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pela colaboração para que este trabalho se realizasse.

Aos professores Vivian, Ângela, Fábio e Geraldo, do Laboratório de Microbiologia, pela atenção e apoio.

À médica Fátima Regina Pereira Araújo, pela sua participação e colaboração para com o trabalho.

Aos funcionários Claudete e Ricardo, do Laboratório de Microbiologia, pela dedicação e amizade.

À Professora Vivian Reis e Silva Fonseca, pela amizade, atenção e participação neste trabalho.

À Vera Lúcia de Campos Brites e Fernando Antônio Bauab, pela afetuosa e sincera amizade.

Às amigas Lourdes e Daiza, pela amizade e apoio nos momentos mais difíceis.

À Edna Bruns Navarro, secretária da Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, pela sua dedicação e amizade.

Aos amigos Gabriela, Rosineide e Wilson, pelo apoio e amizade.

Aos colegas do curso de Ciências Biológicas, que participaram comigo dos momentos mais difíceis e alegres durante a vida acadêmica.

RESUMO

Foi realizada uma avaliação da presença de bactérias da família Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro ainda mais amplo, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto-Setembro de 1996, por meio de dois sistemas de vigilância: laboratorial, com isolados de hemocultura (infecção) e enfermaria, com cultivos de espécimes isolados com swab anal de pacientes em uso de ceftazidima (colonização). Uma ficha individual com os dados demográficos e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos foi preenchida. Dentre os antimicrobianos utilizados neste estudo, notou-se a emergência de resistência quanto à ceftazidima. O número de pacientes detectados via laboratório (infecção) foi praticamente o dobro (23x12) daquele obtido via enfermaria. Na análise dos fatores de risco, os pacientes colonizados apresentaram um tempo médio de internação cerca de 40% mais longo, além de uma associação mais evidente com internação em CTI e antibióticos utilizados. A emergência de isolados resistentes à ceftazidima neste grupo foi de 25%, quando do cultivo inicial e 33% após a 2ª e 3ª coletas, o que evidencia a emergência de resistência no curso do tratamento por essa cefalosporina. Entretanto, em relação à susceptibilidade aos antimicrobianos de isolados de Enterobacteriaceae, as amostras de origem intestinal foram resistentes às cefalosporinas testadas, bem como ao aztreonam; apresentando susceptibilidade ao imipenem (33%), à gentamicina (39%) e ao ciprofloxacina (28%). Enquanto nos isolados de sangue, observou-se taxas de resistência à cefalotina (74%), ampicilina (61%) e cefotaxima (61%). O teste do duplo disco apresentou, em 20 isolados analisados (três de sangue e 17 de intestino) resistentes à ceftazidima, três isolados positivos (um *Proteus* e dois *E. coli*), que evidencia a presença de β -lactamases codificadas por plasmídeos. Finalmente, conclui-se que, o uso de antimicrobianos, mesmo os considerados de amplo espectro, acaba resultando na emergência de microrganismos resistentes, com reflexos clínicos, ecológicos e financeiros.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	5
CASUÍSTICA E MÉTODOS	6
1 -Hospital/Pacientes	6
2 - Vigilâncias:	6
2.1 - A partir do Laboratório de Microbiologia.	7
2.2 - A partir da Enfermaria.	7
3 - Métodos Microbiológicos:	7
3.1 - Coleta de espécimes clínicos.	7
3.2 - Cultura.	7
3.3 - Identificação.	8
3.4 - Estocagem das estirpes.	8
3.5 - Antibiograma.	8
3.6 - Teste de sinergismo com duplo disco.	9
4 - Leitura e interpretação.	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
CONCLUSÕES	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	

INTRODUÇÃO

Os agentes antimicrobianos são utilizados para tratar as doenças infecciosas e são classificados em dois grupos: sintéticos, obtidos por meio de procedimentos químicos e antibióticos, produtos do metabolismo de bactérias e fungos. Esses agentes podem ter atividades bactericida ou bacteriostática para microrganismos, geralmente sem que haja prejuízo para o hospedeiro, princípio referido como toxicidade seletiva¹⁸.

Os antimicrobianos podem também ser classificados de acordo com o sítio de ação sobre os microrganismos, podendo interferir com: síntese da parede celular, função da membrana plasmática, síntese de proteínas, metabolismo de ácidos nucleicos e reações enzimáticas importantes. Outra classificação tradicional é a baseada na estrutura química¹⁹. Neste particular, o principal grupo de agentes antimicrobianos é representado pelos β -lactâmicos: são antimicrobianos que têm em comum a presença do anel β -lactâmico na sua estrutura e que atuam inibindo a síntese da parede celular. Entre os mesmos, há três grupos que diferem quanto à natureza geral do anel adjacente ao β -lactâmico, a saber: penicilinas, cefalosporinas/cefamicinas e compostos monocíclicos que incluem as monobactamas¹⁹.

As cefalosporinas, por sua vez, são classificadas em gerações, de acordo com o espectro de ação e resistência dos microrganismos: primeira geração: cefalotina e

cefazolina- compreende as mais antigas; segunda geração: cefoxitina e cefamandol- de espectro antibacteriano mais amplo quando comparado às cefalosporinas de primeira geração; terceira geração: cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima- com maior atividade sobre bactérias Gram-negativas, e quarta geração: cefpiroma- que compreende compostos com espectro de ação ainda mais amplo. Todos os agentes da terceira geração têm uma excelente atividade “in vitro” contra os microrganismos Gram-negativos, sendo mais de 90% das Enterobacteriaceae susceptíveis às cefalosporinas de terceira geração¹⁸.

Resistência aos antimicrobianos é um problema universal, mediado por uma variedade de mecanismos²². Bactérias podem desenvolver resistência aos antimicrobianos como resultado de mutação cromossômica ou da expressão induzida de um gene cromossômico latente ou, ainda, através da troca de material genético por transformação, transdução ou conjugação envolvendo plasmídeos (DNA extracromossomal). O mecanismo de conjugação com a transferência de plasmídeos é particularmente comum entre as Enterobacteriaceae^{19,22}.

Os mecanismos bioquímicos por meio dos quais as bactérias resistem ao efeito antimicrobiano, incluem: permeabilidade diminuída ao agente antimicrobiano, sua inativação por enzimas produzidas pelo microrganismo, modificação do sítio receptor e aumento na síntese de um metabólito que é antagonizado pela droga¹⁰.

Do ponto de vista clínico e epidemiológico, o mecanismo mais importante de inativação dos antimicrobianos da família dos β -lactâmicos é por meio de enzimas que hidrolizam o anel β -lactâmico, denominadas de β -lactamases, incluindo as penicilinas e cefalosporinas¹⁰. As cefalosporinas de primeira geração apresentam menor estabilidade à ação das β -lactamases, sendo as cefalosporinas de terceira geração as mais estáveis¹⁸.

Há várias classificações para as β -lactamases em função de tratar-se de enzimas de grande diversidade. O esquema mais recente, proposto por Bush, inclui enzimas codificadas em plasmídeos e cromossomos e é baseado em perfis de substrato, perfis de inibidores, e características físicas tais como peso molecular e ponto isoelétrico. Adicionalmente, o conhecimento das sequências de aminoácidos

de algumas β -lactamases permitiu classificá-las em quatro classes moleculares (A, B, C e D) distintas¹³.

Paralelamente ao uso aumentado de cefalosporinas de terceira geração, tem sido observada a emergência de resistência a estes antimicrobianos em bactérias Gram-negativas, capazes de produzir β -lactamases do Grupo I de Bush. Espécies Gram-negativas tais como *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii* e *Pseudomonas aeruginosa* produzem estas enzimas, que são induzidas e codificadas por genes cromossômiais. São enzimas de amplo espectro que inativam todas as cefalosporinas, incluindo as de nova geração e penicilinas^{7,12}.

Algumas bactérias Gram-negativas produzem β -lactamases de espectro ainda mais amplo: são enzimas codificadas por genes plasmidiais que conferem resistência aos antibióticos oxymino- β -lactâmicos (exs. cefotaxima, ceftazidima e aztreonam). Ironicamente, estes antibióticos foram desenvolvidos para resistir à degradação por β -lactamases codificadas por plasmídeos^{5,13}. *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* são microrganismos comumente produtores destas β -lactamases, embora *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca* e *Pseudomonas aeruginosa* possam, também, produzi-las. Estas β -lactamases inativam a maioria dos β -lactâmicos de amplo espectro, e os plasmídeos que codificam sua síntese podem também carrear outros determinantes de resistência. Assim, o encontro de microrganismos com tal potencial, é um motivo de preocupação crescente⁸.

Os seguintes fatores de risco têm sido associados à presença destes microrganismos: terapêutica prévia com cefalosporinas de terceira geração, número de antimicrobianos utilizados, tempo de permanência no hospital, número de cirurgias, bem como outros procedimentos invasivos^{6,16,20}. As taxas de colonização destas bactérias no intestino, reservatório importante para a disseminação nosocomial dos mesmos, são mais altas em Unidades de Terapia Intensiva e, particularmente, em clínicas de cirurgia gastrointestinal³.

A colonização intestinal por *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia* é um passo importante no desenvolvimento de infecções nosocomiais, pois tratam-se de patógenos oportunistas, que causam infecções principalmente em pacientes imunocomprometidos e debilitados¹⁴. A colonização, geralmente, precede infecção. Apesar da sua importância para o controle de infecção, os fatores de risco de colonização raramente têm sido estudados¹⁵.

A detecção de amostras produtoras de β -lactamases de espectro mais amplo pode ser feita em laboratório, por meio do teste com duplo disco, que permite avaliar a sinergia, usualmente entre a ceftazidima (considerando que, virtualmente, todos estes microrganismos citados acima são resistentes a essa cefalosporina de terceira geração) e ao ácido clavulônico. A suspeita da presença de β -lactamases de espectro mais amplo ocorre quando se observa uma intensificação no halo de inibição verificado para a ceftazidima, resultante da ação inibitória do ácido clavulônico sobre essas enzimas^{5,21,22}. Este tipo de resistência por β -lactamases é usualmente difícil de ser detectado pelos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos tradicionais¹¹.

OBJETIVOS

O objetivo foi determinar a frequência de resistência em amostras de Enterobacteriaceae relacionadas à presença de β -lactamases de espectro mais amplo, em pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Adicionalmente, foram examinados alguns fatores de risco associados com a presença destes microrganismos, com destaque para o efeito de antimicrobianos utilizados previamente, quanto ao seu perfil de susceptibilidade, e a emergência de resistência durante a terapêutica com cefalosporinas de terceira geração.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1_ Hospital/Pacientes

A investigação foi realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, que é um hospital terciário, de ensino, com cerca de 360 leitos.

2_ Vigilância

2.1_ Vigilância a partir do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas : durante um período de dois meses (Agosto e Setembro de 1.996), todos os pacientes com hemoculturas positivas para Enterobacteriaceae, foram identificados e os respectivos dados relacionados numa ficha individual (Anexo I). Foi avaliada apenas uma amostra por paciente.

2.2_ Vigilância a partir da enfermaria: foram selecionados apenas pacientes internados nas enfermarias da Clínica Cirúrgica 2, especializada em cirurgia gastrointestinal, da Clínica Médica e CTI. Os pacientes em uso de ceftazidima (cefalosporinas de terceira geração), foram identificados em visitas, realizadas duas vezes por semana, e uma ficha com dados dos mesmos devidamente preenchida (Anexo 2). Amostras de fezes foram coletadas em intervalos semanais e conduzidas imediatamente ao laboratório.

3_ Métodos Microbiológicos

3.1_ Coleta de espécimes clínicos: as amostras de fezes foram obtidas por meio de swab retal.

3.2_ Cultura: as amostras foram cultivadas em um meio seletivo para bacilos Gram-negativos (Agar MacConkey), contendo ceftazidima ($2\mu\text{g/ml}$), pelo método de esgotamento, seguindo-se de incubação a 37°C , durante 24-48 horas.

As colônias suspeitas foram subcultivadas em Caldo Trypticase de Soja (TSB).

3.3_ Identificação: os isolados foram caracterizados como da família Enterobacteriaceae, através dos seguintes testes: Oxidase e Metabolismo Oxidativo/Fermentativo (OF)³. A identificação nos respectivos gêneros/espécies foi feita através das seguintes características bioquímicas: produção de Indol, produção de H_2S , utilização de Citrato, prova de Voges-Proskauer, atividades Ureásica, Fenilalanina Desaminase e Lisina Descarboxilásica^{1,2}.

3.4_ Estocagem das estirpes : os isolados foram semeados em tubos contendo TSB e incubados a 37°C durante 24-48hs. A partir deste crescimento, as culturas foram semeadas em Agar Estoque, para posterior congelamento a -20°C.

3.5_ Antibiograma: foi realizado o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, de acordo com a técnica de difusão em gel, seguindo-se a metodologia do “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS, 1993)¹⁷. Os microrganismos foram cultivados em 5 ml de TSB por 3-4hs, as suspensões resultantes foram diluídas em salina a 0,85%, estéril, até atingir a turvação equivalente ao tubo nº 5 da escala de MacFarland, que corresponde a uma concentração de aproximadamente 10⁶ unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/ML). Placas de Agar Mueller-Hinton foram então semeadas, com o auxílio de um swab. Foram colocados com uma pinça estéril os seguintes discos de antimicrobianos da CECON (Centro de Controle e Produto para Diagnóstico LTDA, SP, SP): ampicilina (10µg), cefalotina (30µg), cefotaxima (30µg), ceftriaxona (30µg), cefoxitina (30µg), ceftazidima (30µg), aztreonam (30µg), imipenem (10µg), gentamicina (10µg) e ciprofloxacina (5µg). Foi incluída uma cepa de *Escherichia coli* ATCC - 25992 como controle.

A leitura e interpretação, após incubação a 37°C por 24 horas, procederam-se de acordo com as especificações do fabricante dos discos.

3.6_ Teste de sinergia com duplo disco: placas de agar Müller-Hinton foram inoculadas, como descrito acima, com os diferentes isolados. A seguir, um disco contendo 20 µg de amoxicilina e 10µg de ácido clavulônico foi colocado no centro da placa, e a uma distância de 30mm do disco central, foram aplicados discos de ceftazidima, cefotaxima e aztreonam (30 µg cada). O cultivo foi feito em estufa a 37°C por 24 horas.

4_ Leitura e Interpretação: o teste foi considerado positivo para a presença de β -lactamases de espectro mais amplo, quando da observação de uma fusão do halo de inibição de amoxicilina/ácido clavulônico e ceftazidima, cefotaxima e/ou aztreonam, com a intensificação dos mesmos nas zonas de encontro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os microrganismos que causam infecções hospitalares têm mudado periodicamente em função da prática médica, com destaque para o uso de antimicrobianos. A partir dos anos 80, cefalosporinas e outros β -lactâmicos de amplo espectro foram introduzidos na prática clínica, para a terapêutica de infecções por bacilos Gram-negativos, resultando num aumento de incidência de resistência às cefalosporinas, pois como no passado, as bactérias sempre encontram numerosas formas de contornar o efeito letal dessas drogas^{4,22}.

Um dos grupos de microrganismos importantes na etiologia das infecções hospitalares nos dias atuais, é o representado por bacilos Gram-negativos produtores de β -lactamases de amplo espectro, do Grupo I de Bush, bem como as de espectro ainda mais amplo¹³. Em 1990, cerca de 60% de isolados de Enterobacteriaceae, particularmente *K. pneumoniae*, foram resistentes à cefalosporinas e aminoglicosídeos. A incidência de resistência à cefalosporinas declinou durante 1991-92 nos EUA, devido à restrições rigorosas no uso desses antimicrobianos, e emprego de ciprofloxacina e imipenem, nas infecções nosocomiais por *Klebsiella*²².

A tabela 1 apresenta as características (dados demográficos, fatores de risco, unidades de internação, etc.) dos pacientes selecionados através do sistemas de vigilâncias laboratorial (infecção) e a nível de enfermagem (colonização). No período considerado (Agosto-Setembro), o número de pacientes incluídos no primeiro grupo

(infecção) foi aproximadamente o dobro daqueles do segundo. A colonização e infecção por esses microrganismos, particularmente os últimos (produtores de β -lactamases de espectro ainda mais amplo), está associada aos seguintes fatores de risco: terapêutica prévia com cefalosporinas de terceira geração, tempo de permanência no hospital, número de cirurgias, de antimicrobianos e de procedimentos invasivos utilizados. Diferenças nos dados demográficos (sexo e idade) não foram muito marcantes quando comparado aos dois grupos. Entretanto, verificou-se um tempo médio de internação cerca de 40% mais longo, utilização mais frequente de antibióticos, incluindo as cefalosporinas de terceira geração e pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva, e consequentemente com mais procedimentos invasivos, quando da vigilância via enfermagem.

A classificação da gravidade, apresentada pela escala de MacCabe, define: classe um - pacientes com doença não fatal; classe dois - com doença fatal, com probabilidade de sobrevida de 50% em cinco anos, e classe três - com doença rapidamente fatal, com probabilidade de sobrevida de dois meses¹⁶.

Os pacientes do grupo de colonização apresentaram-se mais graves do que os do grupo de infecção (91% x 74%), quando da soma dos subgrupos 2 e 3.

Tabela 1- Características dos pacientes com infecção e/ou colonização por Enterobacteriaceae.

Vigilância de Agosto a Setembro de 1996.

	Infecção (bacteremia)	Colonização (trato intestinal)
Número	23	12
Idade, $\bar{x}$ (variação)	43(0,04-86)	43(15-69)
Sexo		
Masculino	14 (61%)	6(50%)
Feminino	9 (39%)	6(50%)
Transferido	4(17%)	0
Tempo de internação (dias)	28 (1-127)	48(12-80)
Antibióticos $N^{\circ} \geq 2$	10/20(50%)	10(83%)
Cefalosporina de 3 ^a geração	8/20(40%)	12(100%)
Enfermaria		
C. M.*	4(18%)	6 (50%)
C. C II **	5 (22%)	2(17%)
UTIs ***	1(4%)	4 (33%)
Outros	13 (56%)	0
Procedimentos invasivos $N \geq 2$	11/20(55%)	10(83%)
Classificação da gravidade		
1	6(26%)	1(9%)
2	8(35%)	7(58%)
3	9(39%)	4(33%)

* Clínica Médica; ** Clínica Cirúrgica II; *** UTI adulto e UTI pediátrico

O reto é o principal sítio de colonização, constituindo-se no maior reservatório de bactérias da família Enterobacteriaceae multi-resistentes em pacientes internados em CTI¹⁵.

A emergência de Enterobacteriaceae resistente à ceftazidima tem sido associada com a terapêutica prévia com essa cefalosporina de terceira geração⁵.

Os resultados obtidos evidenciam essa situação, com cerca de 4/12 (33%) dos pacientes colonizados por estirpes resistentes apenas após a terceira coleta; em outros três (25%) houve crescimento no cultivo primário quando da primeira coleta; e, cinco (42%) não apresentaram crescimento de Enterobacteriaceae, no meio contendo ceftazidima (Tabela 2).

Tabela 2 - Relação entre resistência e tempo de uso de Ceftriaxona

Pacientes	Coletas			
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a
01	R	—	—	—
02	S	S	S	—
03	S	S	—	—
04	R	R	—	—
05	R	R	R	R
06	S	—	—	—
07	S	—	—	—
08	S	S	R	—
09	S	S	S	R
10	S	—	—	—
11	S	S	R	—
12	S	S	R	—

A análise da evolução clínica dos pacientes evidencia uma maior gravidade daqueles colonizados por Enterobacteriaceae resistente à ceftazidima, com 3/7 evoluindo ao óbito (Tabela 3, Figura 1).

Tabela 3- Evolução dos pacientes selecionados por vigilância via enfermaria.

Pacientes (amostras)	N	Altas	Óbitos
Susceptíveis à ceftazidima	05	04	01
Resistentes à ceftazidima	07	04	03
Total	12	08	04

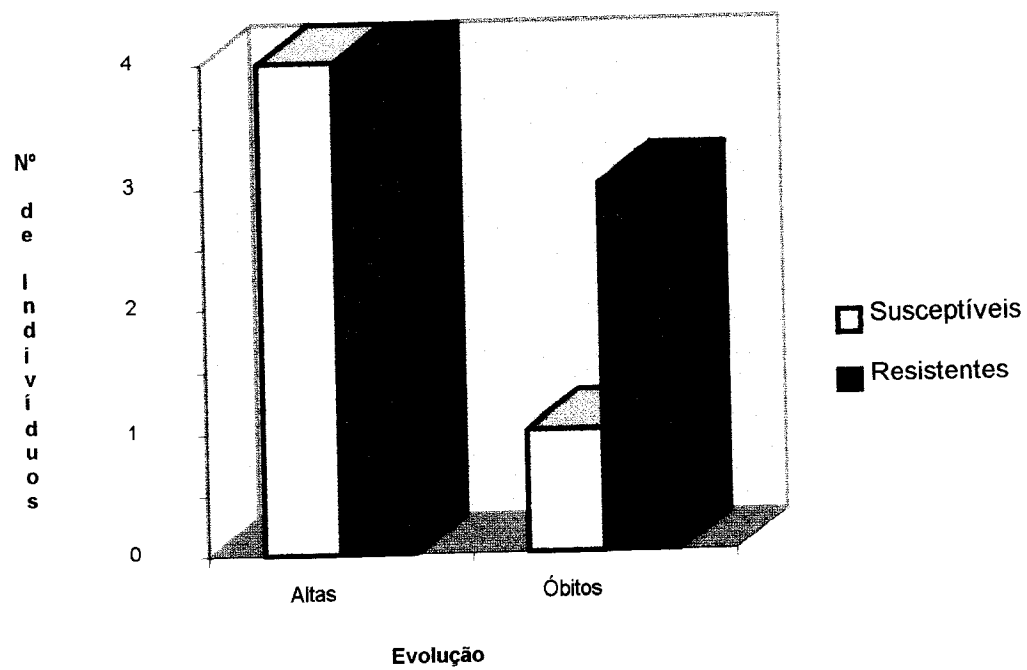


Figura 1-Evolução dos pacientes selecionados por vigilância via enfermagem.

Os microrganismos comumente produtores de β -lactamases de espectro ainda mais amplo são *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, mas outros como *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Morganella morganii* podem apresentá-las⁸.

Nesta casuística, as Figuras 2 e 3 apresentam os microrganismos detectados por vigilâncias vias enfermaria e laboratório. Entre aqueles obtidos por hemocultura, houve um predomínio de *E. coli* (13/23) e *E. agglomerans* (5/23), representando 56% e 21% do total, respectivamente. Quanto àqueles associados à colonização, os mais frequentes foram *Enterobacter* spp (6/17) e *Klebsiella* spp (4/17), ou 35% e 23% do total, respectivamente. Um dos isolados deste grupo foi identificado como *Shigella* (6%).

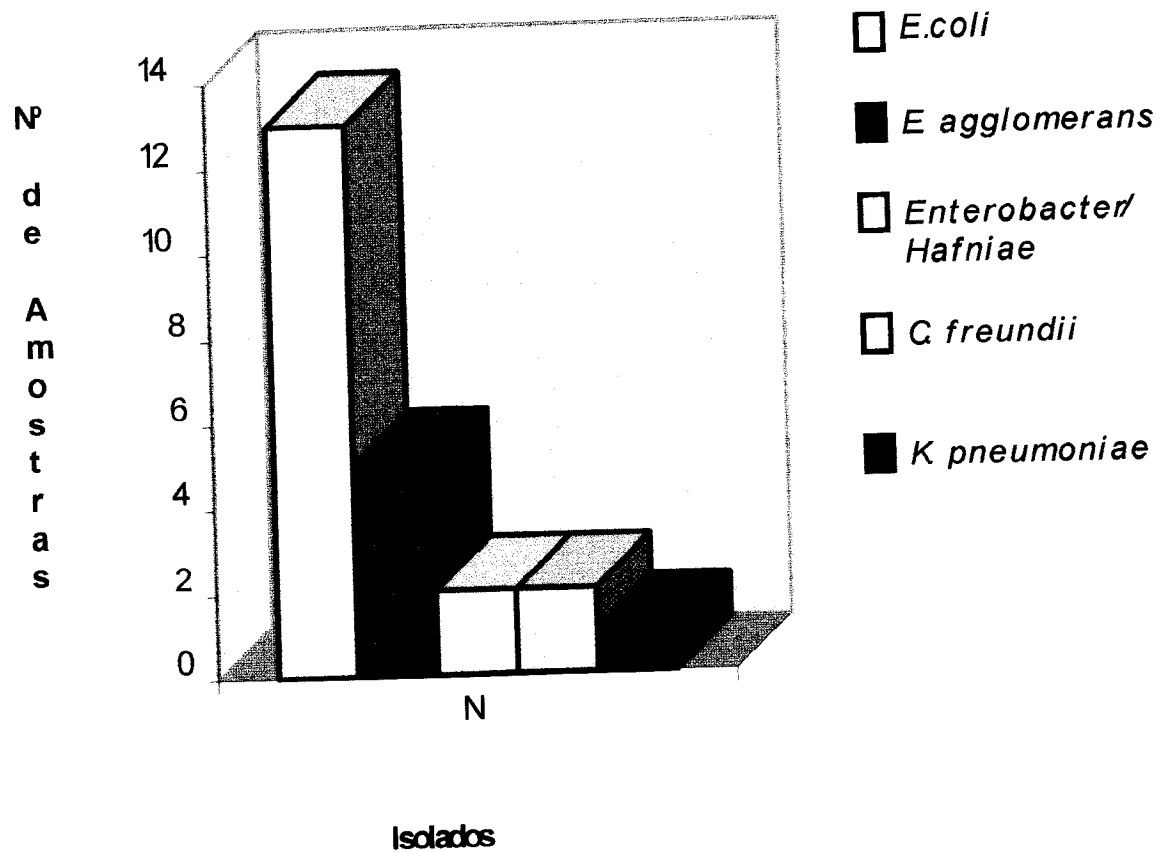


Figura 2- Número de isolados obtidos por vigilância via laboratório.

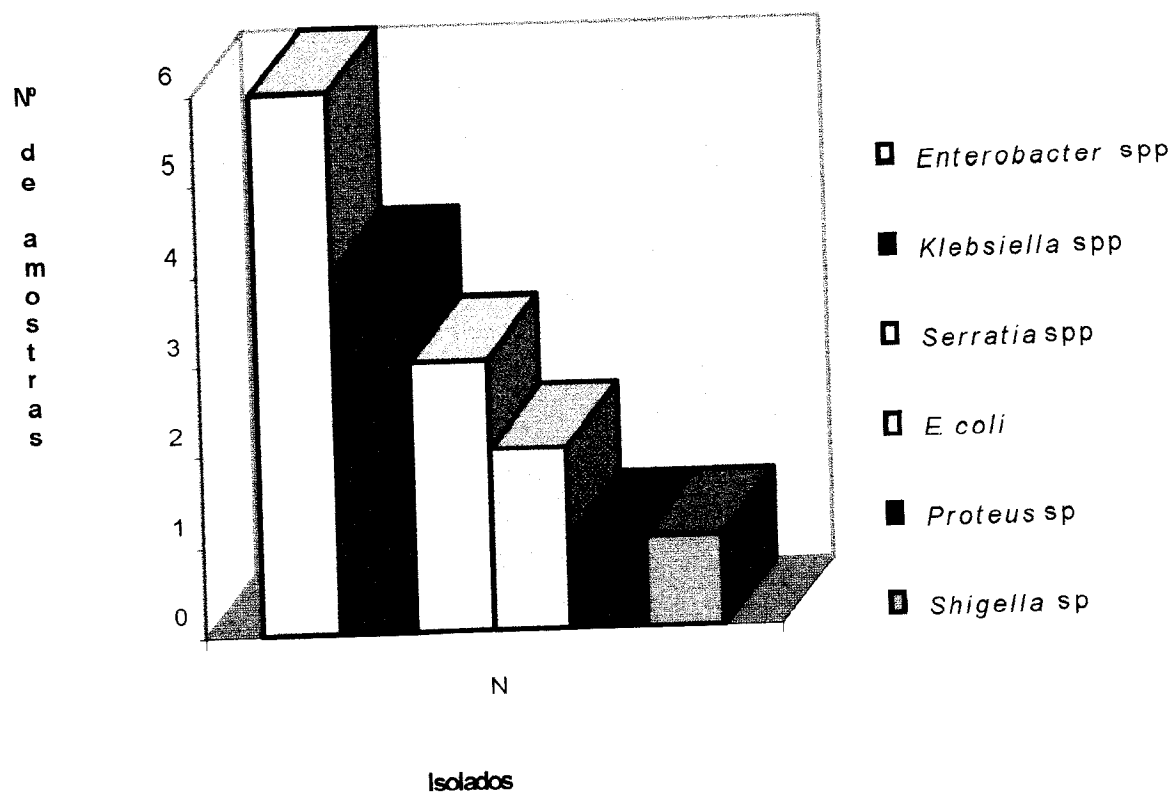


Figura 3- Número de isolados obtidos por meio de vigilância via enfermaria.

A Tabela 4 relaciona os microrganismos nos respectivos gêneros/espécies, cultivados a partir de dois grupos de pacientes, bem como o espectro de resistência aos antimicrobianos dos mesmos. Como esperado, as estirpes do grupo de origem intestinal (colonização) foram resistentes às cefalosporinas testadas, bem como ao aztreonam. Um pequeno número apresentou susceptibilidade ao imipenem (33%), gentamicina (39%) e ciprofloxacina (28%). Entre os isolados de sangue, as maiores taxas de resistência foram associadas à: cefalotina (74%), ampicilina (61%) e cefotaxima (61%).

Tabela 4- Susceptibilidade aos antimicrobianos de isolados de Enterobacteriaceae infectando ou colonizando pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto - Setembro de 1996.

Origem	Microrganismo	N	Antimicrobianos									
			AP	GN	CIP	CFL	CFO	CAZ	CTX	CRO	ATM	IM
Sangue	<i>E. coli</i>	13	06	13	11	02	12	13	05	09	09	09
	<i>E.agglomerans</i>	05	0	04	03	01	03	02	01	02	01	02
	<i>Enterobacter/Hafniae</i>	02	01	01	02	01	01	02	01	02	02	01
	<i>C. freundii</i>	02	02	01	02	01	02	02	01	02	01	02
	<i>K. pneumoniae</i>	01	0	0	01	01	01	01	01	01	01	0
	Subtotal (%)	23 (100%)	9 (39%)	19 (83%)	19 (83%)	06 (26%)	19 (83%)	20 (87%)	09 (39%)	16 (70%)	14 (61%)	14 (61%)
Intestino	<i>Serratia spp</i>	03	0	02	02	0	0	0	0	0	0	02
	<i>Klebsiella spp</i>	04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Proteus sp</i>	01	0	01	01	0	0	0	0	0	0	01
	<i>E. coli</i>	02	0	02	01	0	01	0	0	0	0	02
	<i>Enterobacter spp</i>	06	0	02	01	0	0	0	0	0	0	01
	<i>Shigella sp</i>	01	01	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Subtotal (%)	17 (100%)	01 (6%)	07 (39%)	05 (28%)	00 (0%)	01 (6%)	00 (0%)	00 (0%)	00 (0%)	00 (0%)	06 (33%)
	Total (%)	40 (100%)	10 (25%)	26 (65%)	24 (60%)	06 (15%)	20 (50%)	20 (50%)	09 (22%)	16 (40%)	14 (35%)	20 (50%)

AP - Ampicilina; GN - Gentamicina; CIP - Ciprofloxacina; CFL - Cefalotina; CFO - Cefoxitina; CAZ - Ceftazidima; CTX - Cefotaxima; CRO - Ceftriaxona; ATM - Aztreonam e IM - Imipenem.

A disseminação de β -lactamases mediadas por plasmídeos, entre bactérias Gram-negativas, data de 1982/83, mas vem ocorrendo de forma rápida no ambiente hospitalar. A técnica mais prática de detectar microrganismos produtores de β -lactamases de espectro mais amplo, é a do duplo disco^{9,13}.

Entre os 20 isolados (três de sangue e 17 de intestino) que foram resistentes “in vitro” à ceftazidima, de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, três (dois pacientes) foram positivos, ou seja, um isolado de *Proteus* e dois de *E. coli* apresentaram sinergismo. Este foi evidenciado pela potencialização do aztreonam e cefotaxima pelo ácido clavulônico, sendo este um inibidor de β -lactamases de espectro mais amplo (Tabela 5).

Tabela 5 - Detecção de β -lactamases de espectro mais amplo em isolados de Enterobacteriaceae provenientes de sangue (infecção) e intestino (colonização), resistentes à ceftazidima.

Microrganismo	Espécies	Sinergismo	
		Positivo	Negativo
		Nº (%)	Nº (%)
Infectante n = 03	<i>E. agglomerans</i> n = 03		03 100
Colonizante n = 17	<i>Serratia</i> spp n = 03		03 18
	<i>Klebsiella</i> spp n = 04		04 23
	<i>Proteus</i> sp n = 01	01 06	
	<i>E. coli</i> n = 02	02 12	
	<i>Enterobacter</i> spp n = 06		06 35
	<i>Shigella</i> sp n = 01		01 06
Total	20	03	17

CONCLUSÕES

Bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae (*E. coli* e *Proteus*) produtoras de β -lactamases de espectro mais amplo foram encontradas nos pacientes em uso de ceftazidima, colonizando o intestino.

Os fatores de risco intrínsecos (gravidade da doença de base) e extrínsecos (procedimentos invasivos) foram mais frequentes nos pacientes colonizados do que nos infectados por Enterobacteriaceae.

O uso de antibióticos, número e cefalosporinas de terceira geração, foi mais significativo nos pacientes colonizados do que nos infectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- BARON, E. J.; PETERSON, L. R.; FINEGOLD, S. M. **Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology**. 9^a ed. St. Louis, Missouri, Mosby-Years Book. 1994.
- 2- COLLINS, C. H.; LYNE, P. M.; GRANGE, J. M. **Microbiological Methods**. 17^a ed. Oxford, Butterworth-Heinemann. 1995. p. 102-121.
- 3- 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.
- 4- HERWALDT, L. A.; WENZEL, R. P. Dynamics of hospital-acquired infection. In: MURRAY, P. R. et al. (eds.). **Manual of Clinical Microbiology**. 6^a ed. Washington, ASM Press. 1995. p. 169-181.

- 5- JACOBSON, K. L. et al.. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Group I β -lactamase - producing organisms. **Clinical Infectious Diseases**. v. 21, p.1107-1113. 1995.
- 6- JACOBY, G. A. Antimicrobial-resistant pathogens in the 1990s. **Annual Reviews Medicine**. v. 47, p. 169-179. 1996.
- 7- JACOBY, G. A. Extrachromosomal resistance in Gram-negative organisms: the evolution of β -lactamase. **Trends in Microbiology**. v. 2, n. 10, p. 357-360.1994.
- 8- JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. More extended-spectrum β -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 35, n. 09, 1697-1704. 1991.
- 9- JOHNSON, A. P. et al. Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefotaxime and ceftazidime. **Journal of Hospital Infection**. v. 20, p. 97-103. 1992.
- 10- JOKLIK, W. K. Antimicrobial agents. In: WILLET, H. P.; AMOS, D. B.; W., C. M. (eds.). **Zinsser Microbiology**. 20^a ed. London, Appleton & Lange. 1992. p 153-186.

- 11- KATSANIS, G. P. et al. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 32, n. 03, p. 691-696. 1994.
- 12- LEGAKIS, N. J. et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals. Dissemination of plasmids encoding an SHV-5 type β -lactamase. **Journal of Hospital Infection**. v. 31, p. 177-187. 1995.
- 13- LIVERMORE, D. M. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 8, n. 04, p. 557-584. 1995.
- 14- LIVRELLI, V. et al. Adhesive properties and antibiotic resistance of *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Serratia* clinical isolates involved in nosocomial infections. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 34, n. 08, p. 1963-1969. 1996.
- 15- LUCET, JC. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an Intensive Care Unit: epidemiology and factors for acquisition. **Clinical Infectious Diseases**. v.. 22,p. 430-436. 1996.
- 16- MaC CABE, W. R.; JACKSON, G. G. Gram-negative bacteremia; I: etiology and ecology. **Archive Intern Medicine**. v.110, p. 847-855. 1962.

17- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS:
Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests.
Approved standard M2-A5. NCCLS. Villanova. PA. 1993.

18- NEU, H. C. General therapeutic principles. In: GORBACH, S. L.; BARTLETT, G.; BLACKLOW, N. R. (eds.). **Infectious Diseases**. Philadelphia.: W. B. Saunders Co. 1992. p 153-160.

19- NEU, H. C. The crisis in antibiotic resistance. **Science**. v. 257, p. 1064-1072.1992.

20 - QUINN, J. P. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. **Europe Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases**. v.13, s. 01, p. 39-42. 1994.

21 - SOULIER, A. et al Decreased transmission of Enterobacteriaceae with extended- spectrum β -lactamases in an Intensive Care Unit by nursing reorganization. **Journal of Hospital Infection**. v. 31,p. 89-97. 1995.

22 - WALLACE, M. R. et al. Sequential emergence of multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Bahrain. **Journal of Hospital Infection**. v. 31, p. 247-252.1995.

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha nº

Vigilância via laboratório:

Data: ____/____/____

Nome do paciente:

Prontuário:

Idade:

Enfermaria:

Transferido:

Local:

Doença de base:

Diagnóstico Clínico:

Classificação da gravidade:

Infecção:

Cirurgia:

Qual?

Antimicrobianos:

Início: ____/____/____

Via:

Procedimentos Invasivos:

Início: ____/____/____

1ª coleta: ____/____/____

2ª coleta: ____/____/____

3ª coleta: ____/____/____

Observação:

Lcito:

Sexo: (M) (F)

() Sim

() Não

Tempo de hospitalização:

() 1 () 2 () 3

() Sim

() Não

() hospitalar

() Comunitária

Topografia:

() Sim

() Não

() Sim

() Não

Quais?

() Oral

() Parenteral

() Sim

() Não

Quais?

ANEXO 2

Ficha nº

Vigilância via enfermaria:

Data de admissão no H.U: ____/____/____

No C.T.I: ____/____/____

Nome do paciente:

Prontuário:

Leito:

Idade:

Sexo: (M) (F)

Enfermaria:

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: ____/____/____

Observação: