UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

β-lactamases produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* em isolados clínicos resistentes aos carbapenêmico

Nilo Cesar Costa Sobrinho

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

Junho – 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

β-lactamases produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* em isolados clínicos resistentes aos carbapenêmico

Nilo Cesar Costa Sobrinho

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

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

Junho - 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

β-lactamases produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* em isolados clínicos resistentes aos carbapenêmico

Nilo Cesar Costa Sobrinho

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM/UFU)

Homologado pela coordenação do Curso de Ciências Biológicas em __/__/__

Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia - MG

Junho - 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

β-lactamases produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* em isolados clínicos resistentes aos carbapenêmico

Nilo Cesar Costa Sobrinho

Aprovado pela Banca Examinadora em:/ / Nota: ____

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia, de de

Agradecimentos

Ao concluir mais uma etapa em minha vida, não poderia deixar de registrar meus agradecimentos, aos que foram fundamentais para a realização desse trabalho.

Primeiramente agradeço a Deus, pelo dom da vida e por sempre estar ao meu lado em todos os momentos bons ou ruins. Por ser meu alicerce e meu melhor amigo durante todos esses anos de graduação, por nunca desistir de mim, mesmo quando o cansaço e desânimo tomavam conta de tudo.

Agradeço ao meu pai Cloves e minha mãe Reilla, por acreditarem em mim e serem os maiores incentivadores dessa jornada, por entenderem minha ausência e por fazer os meus sonhos serem os sonhos de vocês. Obrigado por tudo, a vocês minha eterna gratidão e meu eterno amor.

Agradeço ao meu irmão Pedro por sempre me apoiar e me incentivar durante esses anos, seu exemplo de dedicação e esforço me fez seguir em frente.

Agradeço a minha querida avó Lourdes, por todo amor e carinho de avó, por me acolher em sua casa para concluir minha faculdade, por toda preocupação, cuidado e zelo que teve por mim durante todos os anos.

Agradeço minha namorada Júlia, por sempre me incentivar e apoiar, por também entender minha ausência e por sempre torcer pelo meu sucesso. Saiba que o seu amor e carinho foram fundamentais para chegar até aqui.

Minha eterna gratidão a minha orientadora Lizandra, por aceitar esse desafio junto comigo, por todos os ensinamentos, conselhos, broncas, e por ser responsável pelo meu amadurecimento tanto profissional quanto pessoal. Obrigado por não ser apenas uma orientadora e sim uma amiga que esta sempre disposta a ajudar, ensinar e nos fazer crescer.

Agradeço minha dupla de laboratório Carla Cristielle, por estar presente em toda realização do trabalho, por todo companheirismo e dedicação durante todo tempo de laboratório e de graduação.

Agradeço às técnicas Claudete e Lícia do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, por sempre auxiliar no preparo dos materiais, sem duvida a ajuda de vocês foi fundamental.

Agradeço também ao Laboratório CheckUp Medicina Diagnóstica e o Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, por permitir realizar essa pesquisa, contribuindo com as amostras.

Agradeço a toda minha família e meus amigos que sempre torceram por mim, ao encerrar essa etapa vocês fazem parte desta conquista.

Agradeço aos meus amigos da UFU que tornaram a graduação mais leve e mais divertida, sem duvidas a faculdade sem vocês não teria sido a mesma, desejo que nossa amizade seja por toda vida, pois ela ultrapassou os muros da universidade.

Agradeço ao Grupo de Jovens Unidos Vivemos o Amor (UVA), por fazer parte da minha família e se fazer presente durante todos esses anos.

Agradeço ao Grupo de Oração Universitária Santo Inácio de Loyola, por todos os momentos de oração, amizade, intercessão durante toda minha graduação. A presença de Deus durante toda a minha graduação se fez graças a vocês.

Agradeço a Universidade Federal de Uberlândia pela oportunidade de fazer uma graduação, os anos vividos aqui serão lembrados para sempre. Agradeço a todos os professores que passaram pela minha graduação, cada um com seu jeito de ser foi essencial para essa conclusão.

Agradeço a secretaria da Bio (Leandro e Stephania) por sempre me atender e socorrer todas as vezes que precisei.

Sempre irei agradecer ao meu amigo Umberto **(*in memorian*),** por ter me ajudado em grande parte desta graduação, pelas risadas, trabalhos, provas, resenhas e todos os momentos juntos compartilhados. Não está mais em presença física entre nós, mas vive para sempre em meu coração.

Enfim agradeço a todos que de uma forma ou outra contribuíram para a realização deste trabalho. Hoje saio da graduação uma pessoa melhor que entrei, pois tive pessoas que caminharam comigo durante todos esses anos. À todos meu Muito Obrigado!

Resumo

As infecções relacionadas à assistência a saúde constituem um sério problema à saúde pública, pois aumentam as taxas de morbidade e mortalidade durante a internação dos pacientes, em especial nas Unidades de Terapias Intensivas. Neste contexto, destaca-se a *Pseudomonas aeruginosa* como uma das principais causas deste tipo de infecção e que pode apresentar resistência a múltiplos antimicrobianos. Este trabalho teve como objetivo detectar as β-lactamases em amostras clínicas de infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos. Para isto, foram analisado o perfil de resistência aos antimicrobianos e testes fenotípicos para pesquisa de β-lactamases. As infecções mais comuns foram as de pneumonia em pacientes de 61-80 anos, com ocorrência de β-lactamases do tipo ESBL, AmpC e KPC e resistência a Piperacilina associado ao Tazobactam maior nas infecções de corrente sanguínea. A produção de MBL foi maior em relação a todas as β-lactamases estudadas. Por isso, o conhecimento do perfil de resistência permite o uso mais racional de antimicrobianos nos hospitais e organização de estratégias de prevenção para evitar a disseminação de microrganismos multirresistentes.

Palavra chave: Infecções hospitalares, *Pseudomonas aeruginosa*, β-lactamases.

Sumário

1-INTRODUÇÃO 10

2 – OBJETIVO GERAL 14

2.1-OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14

3-MATERIAL E MÉTODOS 15

3.1 - LOCAL DE ESTUDO 15

3.2 -AMOSTRAS 15

3.3- PESQUISA DE β-LACTAMASES 15

3.3- ANÁLISE DOS RESULTADOS 16

3.5- ÉTICA DO ESTUDO 17

4-RESULTADOS 18

5-DISCUSSÃO 23

6-CONCLUSÃO 29

7-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 30

Anexo 35

Apêndice 36

1-INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS) também conhecidas como infecção hospitalar representam um sério problema de saúde pública, pois são adquiridas após a admissão do paciente no serviço de saúde, desde que se manifestem durante a internação ou após a sua alta, ou mesmo em até um ano quando puderem ser relacionadas com a internação ou procedimentos hospitalares (PEREIRA & MORYA, 1994; BRASIL, 1998). Estas infecções constituem sérias ameaças à segurança dos pacientes hospitalizados, pois favorecem o aumento nas taxas de morbidade e mortalidade, e prolonga a internação, assim como a elevação dos custos e gastos com procedimentos, diagnósticos e terapêuticos (SOUZA et al., 2015).

O número de infecções hospitalares nas Unidades de Terapia Intensivo (UTI) é frequentemente mais elevado do que os encontrados em outros setores do hospital devido à doenças de base, procedimentos utilizados ao longo da internação e à condição imunológica dos pacientes, que os tornam mais susceptíveis ao desenvolvimento de infecções (MOURA et al., 2007).

Cerca de 10% dos pacientes hospitalizados nessas unidades, infectam-se em decorrência de processos invasivos ou terapia imunossupressora a que são submetidos. Essas infecções, quando causadas por bactérias multirresistentes, ocorrem frequentemente por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina; Enterobactérias, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos (BRASIL, 2007).

P. aeruginosa é um bacilo Gram negativo não fermentador de glicose, que possui capacidade de desenvolvimento em condições ambiente pobres de nutrientes, com tolerância a uma diversidade de condições físicas, o que permite ser muito encontrada no meio ambiente

(NAVON-VENEZIA et al., 2005; ROSSOLINI & MANGATENGOLI, 2005). Esta pertence a família Pseudomonadaceae, classificada no grupo fluorescente. Microscopicamente é estabelecida como um bacilo reto, não esporulado, que se move por um único flagelo polar (KISKA; GILLIGAN, 1999). Ambientes úmidos, como solo, água e superfície de plantas são os preferidos de *P. aeruginosa* (ROSSOLINI; MANGATENGOLI, 2005; SOARES, 2005; PATERSON, 2002).

P. aeruginosa é um dos grandes causadores de infecção hospitalar no Brasil, onde vários estudos têm relacionado sua ocorrência a uma difusão clonal da espécie (FREITAS et al., 2002). No geral, as IRAS por *P. aeruginosa* representam aproximadamente 10% das infecções, com participação importante em infecções do trato urinário (12%), corrente sanguínea (10%) e sitio cirúrgico (8%), sendo também o principal agente de pneumonia nos hospitais brasileiros (40 a 50%) (POLLACK et al., 2003; KIFFER et al., 2005).

Infecções provocadas por *P. aeruginosa* ocorridas na comunidade não são muito frequentes, porém as mais comuns são foliculite, ceratite, otite externa, osteomielite e endocardite (ROSSOLINI; MANGATENGOLI, 2005).

Sua relevância clínica é intensificada pela complicação sucessiva no tratamento de infecções causadas por este agente, devido a resistência intrínseca a muitos antimicrobianos, bem como pela facilidade em aumentar a resistência aos antimicrobianos empregados diariamente no tratamento das infecções (CARSENTI-ETESSE et al., 2001; SOARES, 2005; MESAROS et al., 2007).

P. aeruginosa comumente se mostra resistente a vários agentes antimicrobianos, o que envolve a maioria dos β-lactâmicos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclina, macrolídeos, sulfametoxazol-trimetoprim e rifampicina (ROSSOLINI; MANGATENGOLI, 2005).

Um dos primeiros e mais efetivos mecanismos de resistência bacteriana conhecidos é a produção de β-lactamases, que são enzimas que catalisam a hidrólise do anel β -lactâmico, inativando o antimicrobiano e impedindo, assim que ele apresente atividade contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana (BERTONCHELI et al., 2008).

Os antimicrobianos que são considerados com boa atividade frente a *P. aeruginosa* são penicilinas pseudomonicidas (piperacilina, ticarcilina, carbenicilina, azlocilina) associadas aos inibidores de β-lactamases como ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam, além de ceftazidima, cefepime, monobactâmico (aztreonam), carbapenêmicos (imipenem e meropenem), quinolonas, especialmente ciprofloxacina e os aminoglicosídeos. No entanto, dado o surgimento de isolados multirresistentes, às vezes é necessário recorrer a antimicrobianos considerados obsoletos, mesmo com sua alta toxicidade, como as polimixinas (ÁLVAREZ et al., 2005).

Em geral, apresentam enzimas que inativam os antibióticos principalmente os β-lactâmicos e aminoglicosídeos (MESAROS et al., 2007). Embora todas as β-lactamases catalisem a mesma reação, diferentes tipos dessas enzimas têm sido isolado e caracterizado. Assim, foram classificadas segundo a estrutura primária (classe A à D), e quanto às características funcionais e bioquímicas (grupo I á IV). As enzimas classificadas como classe A e grupo II, hidrolisam penicilinas e cefalosporinas; classe B e grupo III, carbapenêmicos; classe C ou grupo I, cefalosporinas; classe D e grupo II, penicilinas e cloxacilina; e grupo IV são penicilinases (NEVES et al., 2011)

Dentre as β-lactamases, as de espectro estendido (ESBL) e as carbapenemases, principalmente metalo-β-lactamases (MBL), são as que se encontram mais difundidas nos últimos tempos. As ESBLs apresentam resistência a todos os β-lactâmicos exceto aos carbapenêmicos e cefamicinas, e as MBL hidrolisam os carbapenêminos e todos os outros β-lactâmicos, mantendo a atividade somente aos monobactâmicos (MESAROS et al., 2007).As

enzimas que inativam os aminoglicosídeos causam resistência a esta classe de antibióticos por meio das mudanças nas estruturas químicas de sua molécula mediante uma acetilação, fosforilação ou adenilação (McGOWAN, 2006).

Outro mecanismo de resistência bacteriana aos antimicrobianos é pelo de transporte ativo para o exterior da célula, por meio de um sistema denominado bomba de efluxo. A principal função das bombas de efluxo em *P. aeruginosa* é exportar substâncias tóxicas ou metabólitos secundários, assim como a excreção de moléculas sinalizadoras que governam a comunicação celular (NEVES et al., 2011).

A presença de microrganismos com diferentes mecanismos de resistência no ambiente hospitalar pode estar relacionada com a pressão seletiva causada pelo uso intenso de antimicrobianos e/ou da disseminação horizontal, como observado em infecções por *P. aeruginosa* multirresistente. Outro mecanismo de resistência em *P. aeruginosa* ocorre por meio de genes associados a vetores de resistência, com destaque para plasmídeos e integrons, que é expressa em determinados clones, favorecem a sua disseminação em UTIs e estes nem sempre podem ser detectados e identificados por técnicas fenotípicas usuais (SANTOS, 2004).

Por isso, não se pode privar de procedimentos de formação/educação continuada ao profissional de saúde, tanto pelas melhorias constantes da área da saúde, quanto pela disseminação dos microrganismos. O que faz com que o uso controlado de antimicrobianos e o incentivo à higienização das mãos sejam importantes medidas de precaução e controle das infecções hospitalares (AZAMBUJA et al., 2004; GONTIJO FILHO, 2009).

Portanto, faz-se importante conhecer o perfil de resistência de microrganismos epidemiologicamente importantes, como a *P. aeruginosa*, a fim de propiciar ao clínico as opções terapêuticas mais adequadas e discutir as melhores formas de minimizar a disseminação e as medidas para sua prevenção.

2 – OBJETIVO GERAL

- Detectar as β-lactamases em amostras clínicas de infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos.

2.1-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil de resistência das amostras de *P. aeruginosa* frente aos antimicrobianos.
- Analisar a idade, sexo, local e ano de internação dos indivíduos infectados por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos em infecção de corrente sanguínea e pneumonia.
- Analisar fenotipicamente a expressão de enzimas do tipo β-lactamases em *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos.

3-MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia (HMMU), localizado na cidade de Uberlândia/MG, que compreende um hospital geral, de média complexidade, com 258 leitos, sendo 45 de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e capacidade para 900 saídas por mês.

3.2 –AMOSTRAS E ANTIBIOGRAMA

As amostras de *Pseudomonas aeruginosa* de infecção de corrente sanguínea e pneumonia,coletadas entre os anos de 2013 e 2016, foram recuperadas do laboratório credenciado pelo hospital, bem como os resultados do teste de sensibilidade aos antimicrobianos. As mesmas se encontram estocadas no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, do Instituto de Ciências Biomédicas, da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Umuarama, em Caldo Tripticase Soja, acrescido de 20% de glicerol, a -20ºC.

Nos laudos do antibiograma, as informações recuperadas foram o sexo, a idade, ano e local de internação dos pacientes que apresentavam as referidas infecções.

3.3- PESQUISA DE β-LACTAMASES

Para todos os testes descritos abaixo, foram utilizadas placas de ágar Mueller-Hinton inoculadas com a suspensão bacteriana, em questão, em solução salina (0,85%) ajustada com o padrão 0,5 da escala de McFarland, e a incubação ocorreu a 37°C, por 18 a 24 horas.

A identificação de amostras produtoras de ESBL foi realizada pelo método de sinergismo de disco duplo, colocando-se discos de aztreonam (30µg), ceftazidima (30µg) e ceftriaxona (30µg), dispostos a uma distância de 20mm de discos de amoxicilina associada ao ácido

clavulânico. Foi considerada sinergia positiva (e, portanto, detecção da produção de ESBL), quando se observou uma ampliação do halo de inibição em alguma das cefalosporinas/aztreonam ou o aparecimento de uma terceira zona irregular de inibição (conhecida como *ghostzone*) próximo ao disco composto.

A pesquisa do mecanismo de resistência AmpC foi realizada através do teste fenotípico de disco aproximação utilizando-se discos cefoxitina, dispostos a 20mm (centro a centro) de um disco de ceftazidima e ceftriaxona. A distorção (achatamento) do halo de cefoxitina, em forma de D, caracteriza resultado positivo para a produção de AmpC.

O teste de carbapenemase foi realizado com inibidores e potenciadores (sinergia) utilizando-se quatro discos de meropenem equidistantes 30mm e adicionando as seguintes soluções a três destes discos: 10µL de EDTA 0,1M, 10µL de Ácido Fenil Borônico - AFB 40mg/mL e 10µL de Cloxacilina – CLX 75mg/mL.

A interpretação dos resultados foi por comparação com o tamanho do halo do disco de meropenem puro, com diferença maior ou igual a 5mm, sendo o aumento no halo do disco associado ao AFB considerado produtor da carbapenemase do tipo KPC. Quando o aumento foi também no disco associado a CLX, foi considerado produtor de AmpC plasmidial, mais possível perda de porina e diferença com o EDTA, foi do tipo MBL. Não havendo diferença para nenhum dos discos combinados, caracteriza-se produtor de ESBL, mais perda de porina ou presença de OXA-48. Para eliminar a ESBL, foi comparado ao resultado do teste de sinergismo de disco duplo, descrito acima (Apêndice).

3.3- ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram tabulados em EXCEL (Microsoft) e para a análise estatística foi utilizado o teste de Qui-quadrado, Exato de Fischer ou teste Binomial (BioEstat 5.0), para a comparação das frequências, considerando o intervalo de confiança de 95% e o $P \leq 0,05$.

3.5- ÉTICA DO ESTUDO

Este estudo faz parte do projeto Epidemiologia de microrganismos multirresistentes no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, na cidade de Uberlândia/MG, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o nº 463.877/13 (Anexo).

4-RESULTADOS

Foram analisadas 104 amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, isoladas nos quatro anos de estudo. Destas, 70,2% foram isoladas de pneumonia, principalmente em pacientes com idade entre 21 e 40 anos em comparação às infecções na corrente sanguínea (ISC) ($P \leq 0,05$) (Tabela 1). As amostras também foram comparadas quanto ao local do isolamento da bactéria, considerando a Unidade Terapia Intensivas (UTI) e demais unidades, mas sem diferença estatística.

Tabela 1 – Características das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* quanto ao tipo de infecção e suas variáveis de distribuição, no HMMU.

Variáveis		Total N= 104(%)	ICS N=31 (%)	PNM N=73 (%)	P IC (95%)
Ano	2013	34 (32,7)	8 (25,8)	26 (35,6)	0,32
	2014	24 (23,1)	6 (19,3)	18 (24,6)	0,55
	2015	27 (26,0)	9 (29,0)	18 (24,6)	0,64
	2016	19 (18,3)	8 (25,8)	11 (15,1)	0,19
Sexo	Feminino	39 (37,5)	12 (38,7)	27 (37,0)	0,86
	Masculino	65 (62,5)	19 (61,3)	46 (63,0)	0,86
Idade	0 – 20 anos	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0,51
	21 – 40 anos	9 (8,6)	0	9 (12,3)	0,04*
	41 – 60 anos	34 (32,7)	12 (38,7)	22 (30,1)	0,39
	61 – 80 anos	44 (42,3)	14 (45,2)	30 (42,0)	0,70
	≥ 81 anos	16 (15,4)	5 (16,1)	11 (15,1)	0,89
UTI		64 (61,5)	19 (61,2)	45 (61,7)	0,97

*: Significância Estatística; ICS: Infecção da Corrente Sanguínea; PNM: Pneumonia; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IC: intervalo de confiança.

Quando avaliado o perfil de resistência aos antimicrobianos, encontrou-se a mesma proporção nos casos de ISC e PNM, exceto quando comparada a resistência à Piperacilina associada ao Tazobactam, em que a resistência foi maior nas ISC (Tabela 2). Vale ressaltar

que foi encontrada uma amostra de *P. aeruginosa* resistente à Polimixina B de ICS no ano de 2016, proveniente da UTI, sendo a amostra coletada de ponta de catéter.

Tabela 2 – Perfil de resistência aos antimicrobianos de isolados de *Pseudomonas aeruginosa* quanto ao tipo de infecção, no HMMU.

Antimicrobiano	**Total**	**ICS**	**PNM**	***P***
	N= 104 (%)	**N= 31 (%)**	**N=73 (%)**	**IC (95%)**
Ceftriaxona	9 (8,6)	2 (6,4)	7 (9,6)	0,60
Cefepime	73 (70,2)	23 (74,2)	50 (68,5)	0,56
Ceftazidima	63 (60,1)	20 (64,5)	43 (59,0)	0,59
Ampicilina + Sulbactam	3 (2,9)	0	3 (4,1)	0,25
Piperacilina + Tazobactam	55 (52,9)	22 (71,0)	33 (45,2)	0,01*
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	48 (46,1)	14 (45,2)	34 (46,6)	0,89
Imipenem	93 (89,4)	26 (83,9)	67 (91,8)	0,23
Meropenem	94 (90,4)	27 (87,1)	67 (91,8)	0,45
Aztreonam	71 (68,3)	22 (71,0)	49 (67,1)	0,70
Amicacina	26 (25,0)	6 (19,3)	20 (27,4)	0,38
Tobramicina	35 (33,6)	14 (45,2)	21(28,8)	0,10
Gentamicina	76 (73,1)	23 (74,2)	53 (72,6)	0,86
Ciprofloxacina	81 (77,9)	24 (77,4)	57 (78,1)	0,94
Norfloxacina	1 (1,0)	0	1 (1,4)	0,51
Levofloxacina	63 (60,1)	19 (61,3)	44 (60,3)	0,92
Sulfametoxazol	3 (2,9)	0	3 (4,1)	0,25
Tetraciclina	6 (5,8)	1 (3,2)	5 (6,8)	0,44
Polimixina B	1 (1,0)	1 (3,2)	0	0,12

*: Significância Estatística; ICS: Infecção da Corrente Sanguínea; PNM: Pneumonia; IC: intervalo de confiança.

Com relação à distribuição dos mecanismos de resistência analisados, encontrou-se a mesma proporção nos casos de ICS e PNM (P≥0,05). Observou-se também que as produções das enzimas ESBL, AmpC e KPC ocorreram apenas em amostras de PNM (Tabela 3). E a presença de MBL foi maior em relação às demais β-lactamases (P<0,0001).

Tabela 3 – Distribuição dos mecanismos de resistência das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* quanto ao tipo de infecção, no HMMU.

Classificação	**Total**	**ICS**	**PNM**	**P**
	N= 104 (%)	**N= 31(%)**	**N=73(%)**	**IC (95%)**
ESBL[1]	1 (1,0)	0	1 (1,4)	0,65
AmpC[2]	3 (2,9)	0	3 (4,2)	0,61
KPC[3]	4 (3,8)	0	4 (5,5)	0,44
MBL[4]	33 (31,8)	9 (29,0)	24 (32,9)	0,70
Perda de porina[5]	32 (30,8)	8 (25,8)	24 (32,9)	0,47
Outros[6]	46 (44,2)	16 (51,6)	30 (41,1)	0,32

ICS: Infecção da Corrente Sanguínea; PNM: Pneumonia; IC: intervalo de confiança; [1]: positivo no teste de disco aproximação e negativo no teste com EDTA, AFB e CLX; [2]: positivo nos testes D, AFB e CLX; [3]: positivo no teste AFB; [4]: positivo no teste EDTA; [5]: negativo nos testes D, EDTA, AFB e CLX; [6]: negativo no teste de disco aproximação e com EDTA, AFB e CLX.

5-DISCUSSÃO

Pseudomonas aeruginosa é um importante patógeno de infecções da corrente sanguínea e infecções do trato respiratório, em diversos contextos clínicos, em especial as de origem hospitalar e em imunocomprometidos (MESIANO, 2010). Neste estudo, foram priorizadas estas infecções graves por *P. aeruginosa*, sendo a maioria das amostras de pneumonias. Mas cabe ressaltar que o risco de infecção é diretamente proporcional à gravidade da doença, as condições nutricionais, a natureza dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, bem como o tempo de internação (LIMA et al., 2007).

A prevalência de infecção hospitalar pode variar com a idade do paciente. Aquelas ocasionadas por bactérias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus,* costumam ocorrer em indivíduos mais jovens, enquanto outros patógenos como *P. aeruginosa,* tendem a aparecer naqueles com idade mais avançadas (SILVA FILHO et al., 2013). Neste estudo, cerca de 90% das amostras eram de pacientes com idade maior ou igual a 41 anos, embora as pneumonias tenham ocorrido em maior número, com valores estatisticamente significante nos pacientes com idade entre 61 e 80 anos.

Em se tratando de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o problema é bem maior, pois neste ambiente o paciente está mais exposto ao risco de infecção, em função da sua condição clínica e da variedade de procedimentos invasivos rotineiramente realizados (LIMA et al., 2007). É conhecido que na UTI os pacientes têm de 5 a 10 vezes mais probabilidades de adquirir infecção e que esta pode representar cerca de 20% do total das infecções de um hospital (GUSMÃO et al., 2004).

Na UTI, é frequente a ocorrência de microrganismos multirresistentes, como é o caso da *P. aeruginosa*, que tem sua ocorrência aumentada drasticamente e vem sendo umas das

principais causas de infecções hospitalares (SANTOS, 2004), o que reflete no maior uso de antimicrobianos nesse ambiente, que aumenta a seleção de cepas multirresistentes circulando entre os pacientes (FERREIRA et al., 2010).

Frequentemente, os isolados de *P. aeruginosa* de unidades de saúde têm apresentado alto índice de resistência a diferentes classes de antimicrobianos. Por esta razão, as infecções causadas por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes estabelecem um substancial desafio para a terapia antimicrobiana, trazendo ao cenário atual a inevitável necessidade de identificar essas bactérias no ambiente hospitalar e avaliar sua contribuição para a disseminação da resistência (FUENTEFRIA et al., 2008).

A piperacilina associada ao tazobactam é frequentemente utilizada no tratamento de casos graves por *P. aeruginosa* (FIGUEIREDO et al., 2007). Neste estudo, foi detectada uma maior resistência a este antimicrobiano, em especial nas infecções de corrente sanguínea. Esta resistência é, em geral, devido à seleção de mutantes que possuem níveis altos de produção de β-lactamases da classe AmpC (SANTIAGO et al., 2016). Mas esta relação não pode ser comprovada com este estudo, pois este tipo de enzima não foi encontrado nas amostras de ICS.

Com as polimixinas, que são moléculas anfipáticas tensoativas, que interagem com os fosfolipídeos das membranas celulares, o que altera a permeabilidade celular, quando ocorre a resistência, esta pode ser provocada por mutações que alteram a constituição da membrana externa da bactéria, através de redução de proteínas específicas, redução do conteúdo de íons de magnésio e cálcio, além de alterações lipídicas (SANTOS et al., 2015). Neste estudo, apenas uma amostra apresentou resistência à polimixina B, sendo ela de ICS, de uma paciente do sexo feminino com idade de 78 anos, internada na UTI, no ano de 2016. Esta amostra apresentou perfil de resistência também a todos os outros antimicrobianos testados e

fenotipicamente positivos para a produção de MBL, o que a caracteriza como pan resistente segundo MAGIORAKOS et al. (2012).

Uma amostra é dita pan resistente quando ocorre a resistência a todos os agentes antimicrobianos. Em *P. aeruginosa*, é a não suscetibilidade a todos os agentes em todas as categorias de antimicrobianos, que incluem carbapenêmicos, cefalosporinas, fluorquinolonas, penicilinas, monobactâmicos, fosfomicina e polimixinas (MAGIORAKOS et al., 2012). Esta amostra, portanto, tem características de pan resistência, mas fenotipicamente produtora apenas de metalo-β-lactamase e não de alteração (perda de porina), como era de se esperar pela resistência a polimixina B. Mas, como foram realizados apenas testes fenotípicos a conclusão desta questão ainda não pode ser alcançada.

A resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma propriedade natural da célula bacteriana e comumentemente se manifesta pela produção de enzimas que promovem modificação ou inativação do agente químico (FERREIRA et al., 2010). Já a resistência adquirida é aquela formada a partir de mutações ou pela aquisição dos genes de resistência de outras bactérias, que podem estar envolvidos na alteração da permeabilidade ou do local de ação do antimicrobiano, de bombas de efluxo e de mecanismo enzimático (BAPTISTA, 2013).

Diversos mecanismos de resistência têm sido identificados em *P. aeruginosa*, como hiper expressão de bombas de efluxo, produção de β-lactamases, perda ou expressão reduzida de proteínas de membrana externa (FUENTEFRIA et al., 2008). Mas a resistência antimicrobiana principal está ligada à produção de enzimas que pertencem ao grupo das β-lactamases, que podem ser expressas por vias cromossomais ou plasmidiais, com a capacidade de hidrolisar os antibióticos β-lactâmicos, largamente utilizados no tratamento de infecções de alta gravidade, como as β-lactamases de espectro ampliado (ESBL), *Klebsiella*

pneumoniae carbapenemase (KPC), Metalo-β-lactamase (MBL), e as do tipo AmpC (CUNHA, 2014).

A resistência da *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos tem sido relatada por diversos autores (MATA et al., 2007, NEVES et al., 2011; DANTAS, 2015), e caracteriza-se, como um dos principais mecanismos de resistência, pela produção de Metalo-β-lactamases (MBL), resultando em falha na terapia por esses antimicrobianos (ROSSOLINI, 2005).

Os carbapenêmicos são geralmente reservados para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas resistentes a outros agentes β-lactâmicos, em especial no tratamento de infecções hospitalares, principalmente infecções do trato respiratório e urinário (SANTOS FILHO, 2003). Bastonetes Gram negativos resistentes aos carbapenêmicos, incluindo enterobactérias e *P. aeruginosa*, têm apresentado capacidade de produzir MBL (ARAKAWA et al., 2000), que pertencem à classe B de Ambler ou à classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros e hidrolisam todos os β-lactâmicos comercialmente disponíveis, com exceção dos monobactâmicos, ou seja, o aztreonam (BUSH, 1998). Neste estudo, todas as amostras trabalhadas já apresentaram resistência a algum carbapenêmico, por isso esperavam-se resultados fenotípicos positivos à produção de β-lactamases, mas cerca de 75% delas não apresentaram resultados positivo para presença de tais enzimas.

A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), identificada pela primeira vez em 2001 nos Estados Unidos em isolado de *Klebsiella pneumoniae*, tem sido responsável por surtos hospitalares em todo o mundo (QUEIROZ et al., 2012). Os isolados que produzem KPC são resistentes a todos os β-lactâmicos, mas comumente têm apresentado resistência a outras classes de antimicrobianos, como aminoglicosídeos e fluorquinolonas (BRATUS et al., 2005). Comuns, em pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário, infecção de corrente sanguínea e outros tipos de infecção (SILVA et al., 2011).

A resistência às cefalosporinas de espectro ampliado também tem sido muito observada, o que provoca o maior uso de β-lactâmicos mais potentes, como os carbapenêmicos (QUINTEIRA; SOUSA; PEIXE, 2005). O termo β-lactamases de Espectro Ampliado (ESBL) refere-se às β-lactamases que contém serina nos seus sítios ativos e pertencem à classe A de Ambler. As bactérias produtoras dessa enzima representam um grande desafio tanto para sua identificação laboratorial quanto para o tratamento correto das infecções por elas provocadas, decorrentes da variedade de tipos (MACEDO et al., 2005).

Assim como ESBL, as AmpC são serina-β-lactamase, porém pertencentes ao grupo I e à classe C de Ambler. As β-lactamases do tipo AmpC hidrolisam preferencialmente cefalosporinas de espectro estreito e alargado e cefamicinas e resistem à inibição por ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (SUÁREZ et al., 2006).

As β-lactamases podem ser codificadas por genes cromossomal ou plasmidial, sendo encontradas em Gram positivos e Gram negativos, e uma vez produzidas ficam armazenadas no espaço periplasmático das Gram negativas enquanto se dispersam no meio quando produzidas pelas Gram positivas (SANTIAGO et al., 2016). A detecção de AmpC plasmidial em bactérias naturalmente produtoras desta enzima é mais difícil pois a expressão cromossomal é necessária neste caso (MENDES et al., 2006).

As bactérias Gram negativas possuem uma membrana externa que é constituída por dupla membrana, propriedade esta que dificulta o acesso de fármacos para dentro da célula, controlado pelas porinas de membrana externa (OMP) (NEVES, 2010). Existem diferentes porinas da membrana externa em *P. aeruginosa*, cuja perda pode resultar em resistência ao imipenem e uma diminuição da sensibilidade a meropenem sem alterar a resistência a outros β-lactâmicos (NEVES et al., 2011).

Diante dos resultados deste estudo e dos diferentes processos de resistência da *P. aeruginosa* que possam levar a resistência aos carbapenêmicos, observou-se uma diversidade

destes mecanismos, em especial as distintas enzimas β-lactamases. É importante destacar que a ocorrência da enzima KPC e ESBL, aconteceu apenas em amostras de pneumonia e o mecanismo mais frequente foi a perda de porina (30,8%), mas com três amostras apresentando mecanismos concomitantes (MBL, AmpC e perda de porina).

O teste de sinergismo de cefalosporinas de terceira geração com ácido clavulânico foi inicialmente proposto por Jarlier e colaboradores como forma de identificar classes produtoras de β-lactamases de espectro alargado, mesmo quando estas condicionam níveis baixos de resistência, devido à hipótese de falência terapêutica (JARLIER et al., 1988).

A resistência bacteriana a antimicrobianos é considerada um problema de saúde pública e merece atenção de todos os profissionais da área da saúde. Por isso, algumas estratégias de prevenção devem ser adotadas para evitar a disseminação de microrganismos resistentes (SANTOS, 2004), o que inclui a correta e frequente anti-sepsia das mãos (PAIM et al., 2014).

Outro aspecto importante para a redução da resistência bacteriana é o conhecimento do perfil de resistência, o que permite o uso racional de antimicrobianos nos hospitais. Por isso é necessária uma educação continuada da equipe multidisciplinar, incluindo médicos, farmacêuticos, microbiologistas, enfermeiros e demais funcionários que atuam no contato direto com os pacientes (MOURA et al., 2007), além de programas que incluam a vigilância, investigação e controle de surtos, protocolos operacionais padrão (POPs) de esterilização e desinfecção de equipamentos (BRASIL, 2017).

6-CONCLUSÃO

A análise do perfil de resistência das amostras de *P. aeruginosa* frente aos antimicrobianos mostra que a resistência a Piperacilina associado ao Tazobactam foi maior nas infecções de corrente sanguínea, assim como a ocorrência da única amostra resistente à Polimixina.

As infecções por *P. aeruginosa* foram mais frequentes em indivíduos com idade entre 41 e 60 anos, porem os casos de pneumonia foram mais presentes entre 21 e 40 anos, não havendo diferença quanto ao sexo, local de internação ou ano de distribuição.

E a expressão das enzimas β-lactamasesdo tipo ESBL, AmpC e KPC ocorreram apenas em amostras de pneumonia, considerando que os perfis MBL e perda de porina foram os mecanismos mais identificados, tanto em ICS, quanto em PNM, com dois mecanismos de resistências diferentes.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ARAKAWA, Yoshichika. et al. Convenient test for screening metallo-β-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. **Journal of clinical microbiology**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 40-43, jan. 2000.

AYRES, M.; JR AYRES, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. Bio Estat: **Aplicações estatísticas nas áreas das ciências Biomédicas**. Versão 5.0. Belém: McGraw-Hill, 2007.

AZAMBUJA, E. P. de; PIRES, D. P. de; VAZ, M. R. C. Prevenção e controle da infecção hospitalar: as interfaces com o processo de formação do trabalhador. **Texto & Contexto - Enfermagem**. [S.l.], v. 13, n. esp, p. 79-85, 2004.

BAPTISTA, M. G. de F. M. **Mecanismos de resistência aos antibióticos**. Lisboa, f. 51, 2013. 42 p Dissertação (Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2013.

BARROS, N. F. de; SIEGEL, P.; SIMONI, C. de. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: passos para o pluralismo na saúde. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro - RJ, v. 23, n. 12, p. 3066-3069, dez. 2007.

BERTONCHELI, C. de M.; HÖRNER, R.. Uma revisão sobre metalo-β-lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo - SP, v. 44, n. 4, p. 577-599, out.-dez. 2008.

BRASIL, ANVISA. Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes. **Portal da ANVISA**. Brasília, 2007. 21 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/reniss/manual%20_controle_bacterias.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2017.

BRASIL, ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. **Portal da ANVISA**. Brasília, 2017. 127 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%AAncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Acesso em: 27 abr. 2017.

BRASIL, ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. **Portal da ANVISA**. Brasília, 2017. 84 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%AAncia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>. Acesso em: 10 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de Programa de Controle de Infecções

Hospitalares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 maio 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>, Acesso em 27 abr. 2017.

BRATUS, S. et al. Emergence of KPC-possessing Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. **Antimicrob Agents Chemother.** New York, v. 49, n. 7, p. 3018-3020, jul. 2005.

BUSH, K. Metallo-beta-lactamases: a class apart. **Clinical infectious diseases**. Cambridge v. 27, n. Supplement_1, p. S48-53, aug. 1998.

CARSENTI- ETESSE, H. et al. Effect of beta-lactam antibiotics on the in vitro development of resistance in Pseudomonas aeruginosa. **Clinical microbiology and infection**. Canadá, v. 7, n. 3, p. 144-151, mar. 2001.

CUNHA, V. de O. **BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES Klebsiella pneumoniae carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)**. Belo Horizonte, f. 55, 2014. 55 p Monografia (Programa de Pós-graduação em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

DANTAS, R. C. C. **Estudo epidemiológico molecular da resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de sangue: produção de β-lactamases, perda de porina OprD e hiperexpressão de bombas de efluxo**. Uberlândia, f. 110, 2015. 107 p. Tese (Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, 2015.

FERREIRA, H.; LALA, E. R. P. *Pseudomonas aeruginosa*: Um alerta aos Profissionais de Saúde. **Revista Pan-americana Infectologia**. São Paulo - SP, v. 12, n. 2, p. 44-50, jun. 2010.

FIGUEIREDO, E. A. P. de. et al. *Pseudomonas aeruginosa:* frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. São Paulo - SP, v. 19, n. 4, p. 421-427, out.- dez. 2007.

FREITAS, A. L. P. de.; BARTH, A. L. Antibiotic resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa:* focus on imipenem. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. Salvador, v. 6, n. 1, p. 01-06, feb. 2002.

FUENTEFRIA, D. B. et al. *Pseudomonas aeroginosas:* disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Porto Alegre, v. 41, n. 5, p. 470-473, set.- out. 2008.

GONTIJO FILHO, P. P. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**. São Paulo - SP, v. 27, n. 2, p. 97-102, dez. 2009.

GUSMÃO, M. E. N.; DOURADO, I.; FIACCONE, R. L. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. **American journal of infection control**, Canadá, v. 32, n. 4, p. 209-214, jun. 2004.

JARLIER, V. et al. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l], v. 10, n. 4, p. 867-878, jul. - aug. 1988.

KIFFER, C. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. **Brazilian Journal of Infectious Disease**. Salvador, v. 9, n. 3, p. 221-216, jun. 2005.

KISKA, D. L.; GILLIGAN, P.H. Pseudomonas. In: MURRAY, P. R.; BARRON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of clinical microbiology**. 7. ed. Washington: ASM Press, p. 516-526, 1999.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. **Nature**. Cambridge, v. 227, p. 680-685, aug. 1970.

LIMA, M. E.; ANDRADE, D. de; HAAS, V. J. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. São Paulo - SP, v. 19, n. 3, p. 342-7, jul.- set. 2007.

MACEDO, M. de L. de A. P. et al. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. **Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde**. Londrina, v. 7, n. 1, p. 59-63, out. 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**, [S.l], v. 18, n. 3, p. 268-81, mar. 2012.

MATA, P. T. G. da; ABEGG, M. A. Descrição de caso de resistência a antibióticos por *Pseudomonas aeruginosa*. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**. Maringá, v. 11, n. 2, p. 20-25, 2007.

MCGOWAN, J. E. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. **American Journal of Infection Control**. Canada, v. 34, n. 5, p. 29-73, jun. 2006.

MENDES, R. E. et al. Metalo-b-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro - RJ, v. 42, n. 2, p. 103-113, abr. 2006.

MESAROS, N. et al. *Pseudomonas aeruginosa:* resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. **Clinical microbiology and infection**, Canada, v. 13, n. 6, p. 560-578, mar. 2007.

MESIANO, E. R. A. B. Infecções Hospitalares do Trato Urinário e Corrente Sanguínea e fatores associados em pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo no Distrito Federal. 131 f. 2007. 121 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

MOSTACHIO, A. K. et al. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant Acinetobacter spp. isolates in Brazil. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, Rio de Janeiro - RJ, v. 39, n. 5, p. 396-401, may. 2012.

MOURA, M. E. B. et al. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Brasília, v. 60, n. 4, p. 416-21, jul.- ago. 2007.

MOURA, J. P. de; GIR, E. Conhecimento dos profissionais de enfermagem referente à resistência bacteriana a múltiplas drogas. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo –SP v. 20, n. 3, jul.- set. 2007.

NAVON-VENEZIA, S.; BEN-AMI, R.; CARMELI, Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter baumannii infections in the healthcare setting. **Currentopinion In Infectious Diseases**, New York, v. 18, n. 4, p. 306-313, ago. 2005.

NEVES, P. R. **Alterações da permeabilidade e expressão de bombas de efluxo em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem.** f. 116, 2010. 110 p. Tese (Doutorado em Análises Clínicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

NEVES, P. R. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro - RJ, v. 47. n. 4. p. 409-420, ago. 2011.

PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, [S.l], v. 5, n. 2, p. 757-64, 2014.

PATERSON. D. L. Looking For Risk Factors For The Acquisition Of Antibiotc Resistance: A 21 Stcentrury Approach. **Clinical Infection Diseases**, United States, v. 34. n. 12, p. 1564-1567, jun. 2002.

PEREIRA, M. S.; MORYA, T. M. **Infecção hospitalar: estrutura básica de vigilância e controle.** Goiânia: AB Editora; 1994.

POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: MENDEL. G. L.; BENNETT. J. E.; DOLIN. R.: editors. **Principles and practice of infectious disease**. 4 ed. New York: Cgurchill Living Stones, p. 1980-1995, 2003.

QUEIROZ, G. M. de. et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo - SP, v. 10, n. 2, p. 132-8, mar.- abr, 2012.

QUINTEIRA, S.; SOUSA, J. C.; PEIXE, L.. Characterization of In100, a new integron carrying a metallo-β-lactamase and a carbenicillinase, from *Pseudomonas aeruginosa.* **Antimicrobial agents and chemotherapy**. Washington v. 49, n. 1, p. 451-453, jan. 2005.

ROSSOLINI, G. M.; MANGATENGOLI, E. Tratament and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Microbiol gyand Infections,** Paris, v.11, p.17-32, jul. 2005.

SANTIAGO, G. S. et. al. Revisão: Produção de β-lactamases do Tipo AmpC em Enterobacteriaceae. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, Rio de Janeiro - RJ, v. 38, n. (Supl. 3), p. 17-30, dez. 2016.

SANTOS, N. de Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, [S.l], v. 13, n. esp, p. 64-70, 2004.

SANTOS. I. de A. L. dos.; NOGUEIRA. J. M. da R.; MENDONÇA. F. C. R. Mecanismo de Resistência Antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro - RJ, v.1, n. 1-2, p.5-12, jan. 2015.

SANTOS FILHO, L. et. al. Tipagem molecular de amostras de *pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo-ß-lactamases isoladas em João Pessoa/PB. **Revista Brasileira Análise Clínica**, Rio de Janeiro - RJ, v.35, n. 3, p. 127-131, 2003.

SILVA FILHO, L. V. R. F. da. et al. Infecção por Pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.39, n. 4, p. 495-512, 2013.

SILVA, R. M. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: fatores de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo - SP, v. 9, n. 1, p. 5-10, jan.- fev. 2011.

SOARES, M. C. S. T. **Estudo de resistência aos antimicrobianos em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em hospital da cidade de Niterói- RJ**. 2014. 78 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Pós-graduação em Patologia - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2005.

SOUZA, E. S. et. al. Mortalidade e riscos associados à infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 24, n.1. p. 220-8, jan. - jun. 2015.

SUÁREZ, C. J. et. al. Mecanismos de resistencia a carbapenems en P. aeruginosa, Acinetobacter y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. **Revista de La Asociación Colombiana de Infectologia**, Cali, v.10, n.2, p. 85-93, abr. 2006.

Anexo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA/MG

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

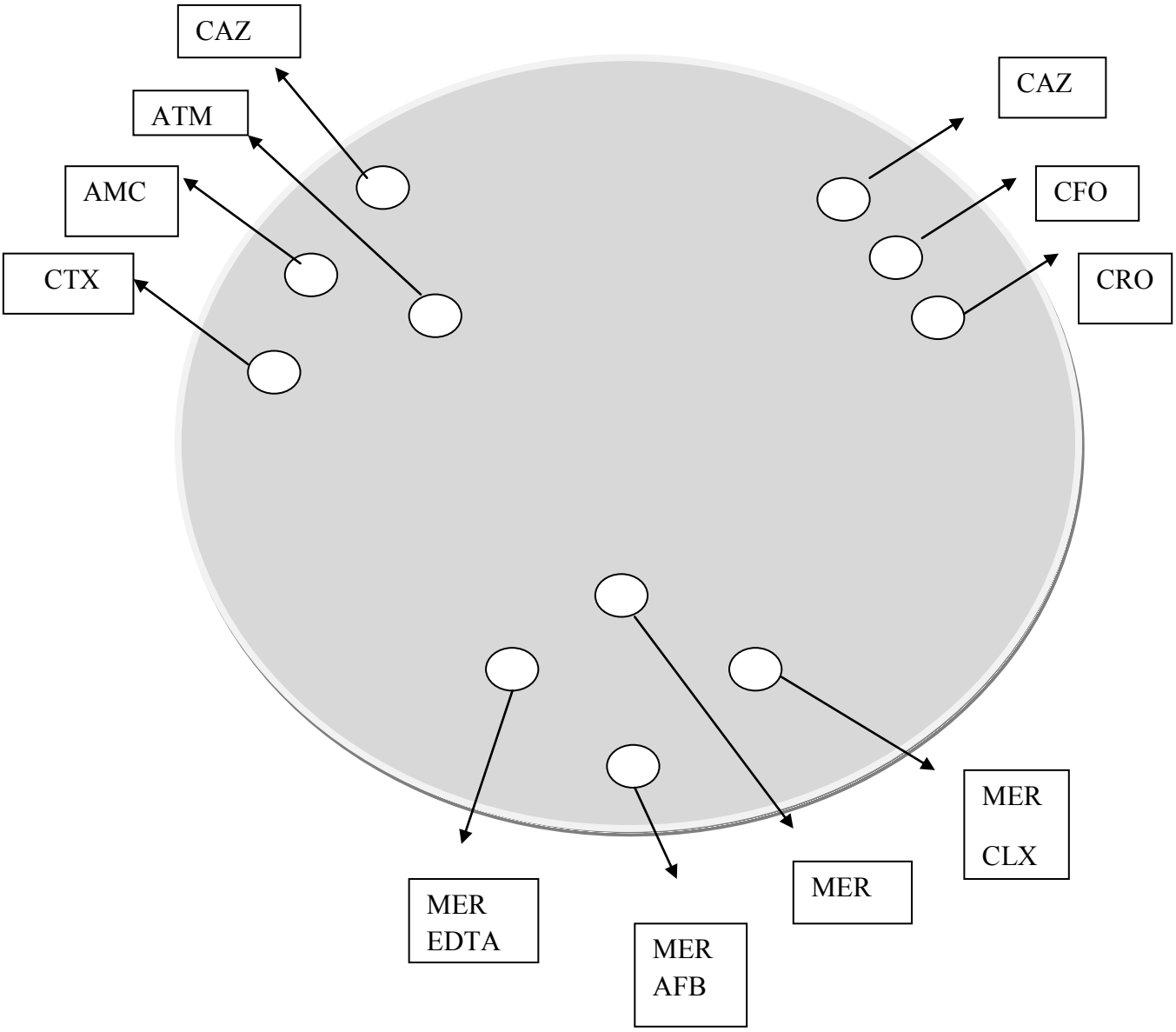
Número do Parecer: 463.877

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. Alem 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 baumanni. 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:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Apêndice