

MESTRADO EM CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS E SAÚDE

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA E ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS  
DE *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* EM  
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

**MARCIANO DE SOUSA NÓBREGA**

**Goiânia-Goiás**

**2011**



MESTRADO EM CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS E SAÚDE

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA E ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS  
DE *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* EM  
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

**MARCIANO DE SOUSA NÓBREGA**

**Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho**

**Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Milca Severino Pereira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

**Goiânia-Goiás**

**2011**

N754e Nóbrega, Marciano de Sousa.

Evolução da resistência e aspectos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva [manuscrito] / Marciano de Sousa Nóbrega. – 2011. 77 f.

Bibliografia: f. 61-75

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Coordenação de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2011.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Milca Severino Pereira.

Inclui lista de tabelas, figuras, abreviaturas.

Inclui Anexo.

1.. *Pseudomonas aeruginosa*. 2. *Acinetobacter baumannii*. 3. Bactérias – resistência – pacientes – Unidade de Terapia Intensiva. 4. Infecção hospitalar. 5. Antimicrobianos. I. Título.

CDU: 579.8:616-022.7(043.3)

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às **bactérias** que têm tirado um pouco dos meus sonhos e do meu sono. A quem aprendi respeitar, evitar, conviver e combater sempre com respeito, com medo, perseverança e sobriedade. Com quem tenho convivido e compartilhado experiências, aprendido formas de mudanças comportamentais para o bem viver e para se adaptar à sociedade, sempre agindo com mútuo respeito. Assim como tenho que respeitar os seus espaços, isolar os bons e maus parceiros prevenir-me dos maus sócios, incluindo as que em mim habitam. Gostaria de agradecer-lhes por usar seu corpo como cobaia, como objeto de estudo, mesmo que seja teórico, onde uso palavras que possam lhes ferir. Infelizmente vivemos em batalhas para sobreviver e temos que nos defender de suas castas más, assim como temos necessidade de suas boas almas. Almas, sim, porque sei que têm alma e que sonham e que pensam junto conosco em como nos mantermos vivos, em como devemos evitar os caminhos tortuosos, sejamos bactérias ou seres humanos. Espero que possamos conviver por muitos longos anos, muitas vezes com pequenos descompassos, como um casamento, uma infecção aqui, um antibiótico lá, febre nas horas inesperadas, antitérmico em seguida, vocês se expandem ali, água e sabão aqui, e sempre vamos convivendo, um dependendo do outro. Às vezes teremos vizinhos e visitas ingratas que me ferem e que levam seus irmãos, mas eu sou só um, grande e, vocês, milhões, pequenas, mas juntos vivemos e juntos conviveremos até os fins dos nossos dias, portanto as respeito e me respeitam.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço intensamente ao Grande Arquiteto do Universo, ao meu Deus por ter me concedido perseverança, tempo, calma, paz para conciliar trabalho, lar, família, ciência, estudo, com os quais convivi nesse tempo para realização desse trabalho;

A minha família, Márcia, minha esposa, as minhas Marias: Clara, Eliza e Letícia que me suportaram nas noites ausentes e nos dias longos distantes;

Agradeço aos meus pais por terem me dado conhecimento, orientação e força para continuar estudando;

Ao Prof. Dr. José Rodrigues que de assustador passou a orientador, a professor e que me fez interessar um pouco mais pela pesquisa.

A Prof. Dra. Milca pelas excelentes orientações, principalmente nas fases finais desse processo que de muito serviu na qualidade do trabalho;

A todos os enfermeiros da UTI cirúrgica do HC, em especial ao Enf. Ms. Carlos Caixeta;

A Marta Antunes de Souza – Médica Infectologista e Gerente do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) /HC/UFG, pelas dicas e orientações na coleta de dados;

Às enfermeiras do SCIH/HC/UFG Ms. Mary Rocha Carneiro Garcia Zapata e Ms. Mariusa Gomes Borges Primo – pela ajuda com dados de infecções para a pesquisa;

À Nádia Maria Matheus que me substituiu em minhas funções para poder coletar tantos dados;

A Lindon Johnson que me ajudou com dados sobre a microbiologia, sempre com calma e presteza;

À enfermeira Nádia Ferreira Gonçalves Ribeiro, a quem devo os mais sinceros agradecimentos na procura, análise e coleta de prontuários;

Ao Prof. Gercino Monteiro Filho que me mostrou em poucas horas noções de cálculos, estatística, matemática e informática;

## RESUMO

O aumento da resistência bacteriana ocorre em todas as regiões do mundo, principalmente em pacientes graves, internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) e que fazem uso de vários antimicrobianos. A resistência bacteriana dificulta a terapia, prolonga a permanência nas UTIs e aumenta a morbimortalidade. Dentre os microrganismos causadores de infecções em UTIs, destacam-se *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, gram-negativos de alta incidência em infecções hospitalares e que vêm apresentando aumento da resistência aos antimicrobianos. **OBJETIVO:** Avaliar os aspectos microbiológicos e a resistência bacteriana em UTIs dos agentes *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, de janeiro de 2007 a dezembro de 2010, sobre o perfil de sensibilidade e *P. aeruginosa* e de *A. baumannii* em pacientes de UTIs adulto (clínica e cirúrgica) do HC/UFG, com diagnóstico de infecção hospitalar. Analisou-se a evolução da resistência, consumo de antimicrobianos, mortalidade, topografia das infecções e tempo de permanência nas unidades. Foram catalogados 121 casos. **RESULTADOS:** A média de idade dos pacientes foi  $51,2 \pm 17,9$  anos, sendo 45,45% do sexo masculino e 55,55% do sexo feminino; a média de permanência na UTI foi de 27 dias, comparado com 6,22 dias da população geral da unidade. A taxa de mortalidade foi de 37,19% ante uma taxa de 27,17% da população geral. O principal local de infecção foi a via respiratória com 41,3% seguido pela infecção de corrente sanguínea com 27,27%. A taxa média inicial de resistência bacteriana da *P. aeruginosa* foi próxima de 50% e *A. baumannii* foi superior a 80%, não se observando modificações para a *P. aeruginosa* nesse período. Houve um aumento significativo na resistência para o *A. baumannii* para amicacina. O consumo de antimicrobianos apresentou aumento dos antimicrobianos amicacina, imipenem e piperacilina-tazobactam nos casos de infecção por *P. aeruginosa* e imipenem nas infecções por *A. baumannii*. Não foi encontrada correlação entre a resistência bacteriana e o consumo de antimicrobianos. **CONCLUSÃO:** A mortalidade e o tempo de permanência foram maiores no grupo em estudo. A corrente sanguínea e o trato respiratório foram os principais sítios de infecção por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* multirresistentes. O perfil de susceptibilidade revelou que *P. aeruginosa* e *A. baumannii* são altamente resistentes aos antimicrobianos testados. Não houve mudanças significativas na evolução da resistência aos antimicrobianos para os antibióticos testados, exceto para a amicacina usada nas infecções por *A. baumannii*. O consumo de antimicrobianos aumentou para amicacina, imipenem e piperacilina-tazobactam, nos pacientes com infecção por *P. aeruginosa* e, para *A. baumannii* o aumento do consumo foi apenas para o imipenem. A relação entre o consumo de antimicrobianos e o aumento da resistência bacteriana não foi identificada. **Palavras-chaves:** *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; resistência aos antimicrobianos; evolução da resistência

## ABSTRACT

The increase in bacterial resistance occurs in all regions of the world, especially in critically ill patients hospitalized in intensive care units (ICUs) and that make use of several antimicrobials. Bacterial resistance complicates therapy prolongs the ICU stay and increased morbidity and mortality. Among the microorganisms that cause infections in ICUs, we highlight *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, gram-negative high incidence of nosocomial infections and have shown a tendency to increased antimicrobial resistance. **OBJECTIVE:** To evaluate microbial and bacterial resistance in adult intensive care agents *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective study from January 2007 to December 2010 on the sensitivity and *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in adult ICU patients (medical and surgical) of HC / UFG, with a diagnosis of hospital infection. We analyzed the evolution of resistance, antimicrobial consumption, mortality, topography of infections and length of stay in the units. 121 cases have been cataloged. **RESULTS:** The mean age of patients was  $51.2 \pm 17.9$  years, male 45.45% and 55.55% female, mean ICU stay was 26.99 days, compared with 6.22 days of the general population unit. The mortality rate was 37.19% compared to a rate of 27.17% of the population. The primary site of infection was the respiratory tract with 41.3% followed by infection of the bloodstream with 27.27%. The initial average of bacterial resistance related of *P. aeruginosa* was close to 50% and *A. baumannii* was greater than 80%, with no significant modifications to the *P. aeruginosa* in this period. There was a significant increase in resistance to *A. baumannii* to amikacin. Consumption of antimicrobial agents showed an increase of antimicrobials amikacin, imipenem and piperacillin-tazobactam in cases of infection by *P. aeruginosa* infections and imipenem in *A. baumannii*. No correlation was found between bacterial resistance and antimicrobial consumption. **CONCLUSION:** Mortality and length of stay were higher in the study group. The bloodstream and respiratory tract were the main sites of infection by *A. baumannii* and *P. aeruginosa* multiresistant. The susceptibility profile revealed that *P. aeruginosa* and *A. baumannii* are highly resistant to antimicrobials. There were no significant changes in the evolution of antimicrobial resistance to the antibiotics tested, except for amikacin used in infections caused by *A. baumannii*. The consumption of antimicrobials showed increased consumption of amikacin, imipenem and piperacillin-tazobactam in patients infected with *P. aeruginosa* and to *A. baumannii* increased consumption was only to imipenem. The relationship between consumption of antimicrobials and increased bacterial resistance was not identified. **Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; antimicrobial resistance; evolution of resistance

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1. Agente Etiológico .....	14
1.1.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	14
1.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	15
1.2. Mecanismos de ação das drogas antimicrobianas.....	16
1.3. Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos.....	17
1.4. Epidemiologia das Infecções Hospitalares.....	21
1.5. Infecções em unidade de terapia intensiva causadas por <i>A. baumannii</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	24
1.6. Consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana.....	30
1.7. Justificativa.....	33
2. OBJETIVOS .....	34
2.1. Objetivo Geral .....	34
2.2. Objetivos Específicos .....	34
3. METODOLOGIA.....	35
3.1. Local do Estudo.....	35
3.2. Características do estudo.....	36
3.3. População do estudo.....	36
3.3.1. Critérios de Inclusão.....	36
3.3.2. Critérios de exclusão .....	36
3.4. Fonte de Dados.....	36
3.5. Perfil de Susceptibilidade .....	37
3.6. Consumo de antimicrobianos .....	38
3.7. Variáveis do Estudo .....	39
3.7.1. Coleta de Dados.....	39
3.7.2. Definições.....	39

3.8. Aspectos Éticos da Pesquisa .....	40
3.9. Análise Estatística .....	40
4. RESULTADOS .....	42
5. DISCUSSÃO .....	53
6. CONCLUSÕES .....	60
7. REFERÊNCIAS .....	61
8. ANEXOS .....	76

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características gerais da população nas UTIS em estudo com IRAS causadas por <i>A. baumannii</i> e <i>P. aeruginosa</i> entre 2007 e 2010. -----	43
<b>Tabela 2.</b> Distribuição dos pacientes com infecção por <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> de acordo com as causas da internação nas UTIs, no período de 2007 a 2010-----	44
<b>Tabela 3.</b> Distribuição dos pacientes segundo a topografia das infecções por <i>P. aeruginosa</i> (n=49) e <i>A. baumannii</i> (n=72), nas UTIS, no período 2007 a 2010 --	45
<b>Tabela 4.</b> Perfil de susceptibilidade geral para <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> dos pacientes internados nas UTIs, no período de 2007 a 2010 -----	46
<b>Tabela 5.</b> Distribuição de espécies de <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> resistentes ao Imipenem por sítio de infecção nos pacientes internados nas UTIs no período de 2007 a 2010-----	47
<b>Tabela 6.</b> Evolução temporal da resistência da <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> aos antimicrobianos, isolados de pacientes hospitalizados nas UTIs, entre 2007 e 2010 -----	48
<b>Tabela 7.</b> Consumo de antimicrobianos expresso em DDD/1000 pactes/dia com infecções causadas por <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> , nas UTIs, entre 2007 e 2010. -----	49

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Correlação entre consumo de Amicacina, Ampilina+sulbactam e Cefepime e a resistência da *P. aeruginosa*. -resistência, D- consumo ..... 50
- Figura 2.** Correlação entre consumo de Ciprofloxacina, Imipenem e Piperacilina+tazobactam a resistência da *P. aeruginosa*. R- resistência, D- consumo ----- 51
- Figura 3.** Correlação entre o consumo de Amicacina, Ampilina+sulbactam e Cefepime e a resistência do *A. baumannii*. R-resistência, D-consumo----- 52
- Figura 4.** Correlação entre o consumo de Ciprofloxacina, Imipenem e Piperacilina+tazobactam e a resistência do *A. baumannii*. R- resistência, D- consumo-----52

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AMP** - Ampicilina+sulbactam

**AMI** - Amicacina

**ANTIMIC** - Antimicrobiano

**CDC** - *Centers for Disease Control*

**CEF** - Cefepime

**CIP** – Ciprofloxacina

**DDD** – Dose Diária Definida

**HC/UFG** - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

**IMI** - Imipenem

**IH** - Infecção Hospitalar

**IRAS** – Infecção relacionada à assistência à saúde

**NNIS** - National Nosocomial Infections Surveillance System

**Pcts/dia** - Pacientes-dia

**PIP** - Piperacilina-tazobactam

**POL** - Polimixina

**SUS** - Sistema Único de Saúde

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Agente Etiológico

### 1.1.1. *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter* é um patógeno cada vez mais freqüente associado a infecções em estabelecimentos de saúde. Esse microrganismo é encontrado disperso na natureza, principalmente em água e solo. Foi isolado da pele, faringe e vários outros sítios anatômicos de pessoas saudáveis. O gênero *Acinetobacter* foi anteriormente classificado com diferentes denominações, incluindo *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* e *Moraxella iwoffii* (Peleg et al., 2008).

Essa bactéria foi isolada do solo e descrita pela primeira vez em 1911 por Beijerinck o qual denominou de *Micrococcus calcoaceticus* (Peleg et al., 2008). A designação atual do gênero, *Acinetobacter*, foi inicialmente proposta por Brisou & Prevot (1954) para separar do gênero *Achromobacter* (Bouvet & Grimont, 1986).

Até 1968 a designação desse gênero tornou-se amplamente aceita. Baumann et al. (1968) publicaram um amplo estudo e concluíram que as diferentes espécies pertenciam a um único gênero, para o qual o nome *Acinetobacter* foi proposto. Na edição de 1974 do Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, o gênero *Acinetobacter* foi listado, com a descrição de uma única espécie, *Acinetobacter calcoaceticus* (Bergey et al, 1974; Peleg et al., 2008). Com base nos mais recentes dados taxonômicos, foi proposto que os membros do gênero *Acinetobacter* devem ser classificados na nova família *Moraxellaceae*

dentro da ordem *Gammaproteobacteria*, que inclui os gêneros *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* e demais.

O gênero *Acinetobacter*, tal como atualmente é definido, compreende os bastonetes gram-negativos, estritamente aeróbios, não-fermentadores, sem motilidade, catalase positivos, oxidase negativos, crescem bem em meios como ágar sangue de carneiro ou ágar tríptico de soja, na temperatura de 37° C. Esses organismos possuem aspecto mucóide, cor acinzentada, com colônias brancas e assemelham-se às de *Enterobacteriaceae*, com um diâmetro das colônias de 1,5 a 3 mm, os quais são curtos, largos, difíceis de isolar e são corados negativamente pelo Gram (Peleg *et al.*, 2008).

#### **1.1.2. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria oportunista que pode causar doença em humanos, podendo ser encontrada em diversos ambientes, principalmente solo e água ou ainda associada a plantas e animais (Pollack, 2000).

Pertence à família *Pseudomonadaceae*. Sua morfologia tem o aspecto de bastonetes retos ou curvos, gram-negativos, aeróbios, não esporulados, com tamanho aproximado de 0,5 a 0,8 µm por 1,5 a 3,0 µm (Pollack, 2000). Produzem pigmentos de várias tonalidades, principalmente a piocianina (azul), a pioverdina (verde), a piorrubina (vermelho) entre outras. A emissão de odor de fruta adocicada é uma característica desse gênero, além de formarem colônias de variados aspectos morfológicos, diminutas ou planas, difusas ou mucóides, com brilho metálico (Visca *et al.*, 1992).

A *P. aeruginosa* tem como padrão para identificação ser oxidase positiva, produzir  $\beta$ -hemólise em ágar sangue, motilidade positiva, crescimento a 42 °C, redução de nitrato a nitrito, lisina descarboxilase negativa, acetamida positivo, malonato positivo, citrato positivo, indol negativo, formação de ácido oxidativamente a partir da glicose e do manitol, incapacidade de oxidar a maltose e lactose, DNAase negativo, sensibilidade a polimixina-B (Hugh & Leifson, 1953). É tolerante a variações das condições físicas e é resistente a altas concentrações de sais e pigmentos, anti-sépticos fracos e muitos antibióticos comumente utilizados. Possui a capacidade de crescer a variações de temperatura entre 5 °C a 42 °C, mas a temperatura ideal é 37 °C (Pollack, 2000). Consomem poucos nutrientes e sobrevivem em meios pouco adequados a sua sobrevivência.

## **1.2. Mecanismos de Ação das Drogas Antimicrobianas**

O tratamento de infecções bacterianas é cada vez mais difícil devido à habilidade das bactérias desenvolverem resistência aos agentes antimicrobianos. Esses são freqüentemente classificados de acordo com seu mecanismo de ação principal. Esses mecanismos incluem a interferência com a síntese da parede celular (beta-lactâmicos e glicopeptídeos), a inibição da síntese de proteínas (macrólídeos e tetraciclina), a interferência com a síntese de ácidos nucleicos (fluoroquinolonas e rifampicina), a inibição de uma via metabólica (sulfametoxazol-trimetoprima) e o rompimento da estrutura da membrana bacteriana (polimixinas e daptomicina) (Tenover, 2006).

### 1.3. Mecanismos de Resistência Bacteriana

As bactérias gram positivas e gram-negativas possuem características estruturais diferentes e essas diferenças determinam os mecanismos para a resistência inicial. Os alvos da maioria de agentes antimicrobianos são localizados na parede celular, membrana citoplasmática ou dentro do citoplasma. Nas bactérias gram-negativas a parede celular pode fornecer uma barreira intrínseca adicional que impede que as drogas alcancem seus alvos (Livermore, 2003; Harbarth & Samore, 2005).

As bactérias podem ser intrinsecamente resistentes a um antibiótico ou adquirirem resistência por meio da aquisição de genes plasmidiais ou por mutações (Chen *et al.*, 2009). A resistência adquirida reflete uma mudança na composição genética de uma bactéria que pode resultar em atividade antimicrobiana diminuída, mas não a perda completa da eficácia da droga (Chen *et al.*, 2009).

Os principais mecanismos de resistência bacteriana incluem a limitação da concentração intracelular do antimicrobiano pelo influxo diminuído ou pelo efluxo aumentado deste, neutralização do agente antimicrobiano por enzimas, alteração do sítio de ligação do antibiótico e eliminação do alvo pela criação de vias metabólicas novas. As bactérias podem ter um ou múltiplos mecanismos de resistência contra um único agente ou classes de agentes ou uma única mudança pode conduzir à resistência a diversos agentes antimicrobianos diferentes ou da mesma classe (Chen *et al.*, 2009).

As modificações na permeabilidade da membrana externa por alterações nos canais ou perda de porina e pela regulação das bombas de efluxo podem contribuir para a resistência em muitos organismos gram-negativos (Maragakis & Perl, 2008).

Um primeiro mecanismo de resistência está relacionado com a inativação do antimicrobiano, por enzimas existentes no meio intracelular bacteriano que são denominadas de  $\beta$ -lactamases, as quais alteram a estrutura química da molécula do antibiótico alterando sua atividade sobre o microrganismo (Livermore, 2003; Tenover, 2006).

Uma segunda estratégia utilizada por muitas bactérias é a alteração do sítio de ação dos antimicrobianos através de mutações espontâneas que resultam na alteração da proteína-alvo em que se liga o agente antibacteriano. Essas mutações resultam na modificação ou eliminação do sítio de ligação, como ocorre com a proteína ligadora de penicilina, resultando em uma proteína modificada, porém funcional. Também pode ocorrer um aumento da produção de enzimas que modifica os agentes antimicrobianos, uma diminuição ou alteração de canais proteicos da membrana externa como ocorre a OmpF de *E. coli* ou a presença das bombas de efluxo que expelle o antimicrobiano do meio intracelular (Tenover, 2006).

Um terceiro mecanismo de resistência se dá por meio de intercâmbio de elementos genéticos móveis, que possuem genes que codificam enzimas capazes de inativar os antimicrobianos antes mesmo que eles possam exercer sua atividade antibacteriana. Isso é chamado de evolução horizontal, e pode ocorrer entre microrganismos da mesma espécie ou entre espécies não

correlacionadas. Os mecanismos de troca de material genético incluem conjugação, transdução e transformação (Shlaes, 1999; Arias & Muray, 2009).

A conjugação ocorre quando há contato direto entre duas bactérias em que uma cópia do plasmídio da bactéria doadora é transferida para a bactéria receptora. Conjugação entre bactérias gram-positivas é geralmente iniciada pela produção de ferormônios sexuais pelo par de acoplamentos, que facilita a ligação de doador e receptor, permitindo a troca de DNA. Na transdução, genes de resistência bactericidas são transferidos através de bacteriófagos. Por último, a transformação bacteriana resulta do processo de incorporação do DNA bacteriano de fragmentos genômicos dispersos no meio ambiente. Esse DNA está normalmente presente no ambiente externo devido à excreta contínua de material genético decorrente de morte e lise de outra bactéria (Bonomo & Szabo, 2006; Arias & Muray, 2009; Martin *et al*, 2010). Mutação e seleção, juntamente com os mecanismos de intercâmbio genético, permitem que muitas espécies de bactérias se adaptem rapidamente ao meio ambiente.

Embora uma única mutação, em um gene bacteriano chave, só pode reduzir ligeiramente a suscetibilidade para o agente antibacteriano específico, essa mutação pode ser apenas o suficiente para permitir a sua sobrevivência inicial até que ela adquira mutações adicionais ou informações genéticas extras resultando em resistência total ao agente antibacteriano. No entanto, em raros casos, uma única mutação pode ser suficiente para conferir alto nível de resistência, como acontece com a rifampicina em *S. aureus* ou alto nível de resistência às fluoroquinolonas em *Campylobacter jejuni*. Uma vez que os genes de resistência tenham se desenvolvido, eles são transferidos diretamente para todos os descendentes da bactéria durante a replicação do DNA (Tenover, 2006).

O uso de antimicrobianos não ocorre somente em humanos, mas também em animais e na agricultura e esses medicamentos acabam se dispersando no meio ambiente e contaminando alimentos, redes de água e esgoto, expondo as bactérias ambientais a essas drogas, promovendo a seleção de bactérias resistentes. De grande preocupação é o uso de antibióticos como aditivos para a alimentação fornecida aos animais para promover o crescimento e para prevenir infecções. O uso de um antibiótico, dessa forma, contribui para o aparecimento de patógenos resistentes e reduz a eficácia dos mesmos no combate às infecções humanas. Como exemplo, temos o uso de avoporcina associada à ração de aves para promover o crescimento animal e a emergência de *Enterococcus* resistentes à vancomicina. Outro problema é a prescrição ocasional de antibióticos, em situações clínicas em que eles não têm qualquer valor terapêutico. Esse fato, também, contribui para a ocorrência da pressão seletiva tanto no meio ambiente externo quanto internamente ao homem (Mody *et al.*, 2003; Anderson & Kaye, 2009).

A ocorrência de bactérias resistentes pode ser limitada a um hospital ou setor hospitalar, como pode ocorrer difusamente em uma região geográfica, como um país específico e, pode também ser generalizada com focos de multirresistência em vários continentes ou países (Livermore, 2003). Também a resistência pode sofrer variações dentro de uma determinada região, como exemplo, na Europa, a prevalência de patógenos multirresistentes aumenta à medida que se move para o sul do continente (Reacher *et al.*, 2000). Na América do Norte taxas de resistência são mais elevadas nos Estados Unidos do que no Canadá. Algumas das piores taxas de resistência são identificadas nos denominados países prósperos da Ásia Oriental e América do Sul (McCracken *et*

*al.*, 2009). Alguns outros exemplos referem-se a cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina que compreendem 30% a 45% de todas as amostras isoladas na Espanha, Portugal, Itália, França e do Reino Unido e 10% a 15% na Alemanha e na Áustria, mas apenas 1% nos Países Baixos e Escandinávia, conforme dados do European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS, 2003).

#### **1.4. Epidemiologia das Infecções Hospitalares**

A infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (Brasil, 1998).

A primeira descrição sobre infecção hospitalar data de 1843, quando Oliver Holmes atribuiu aos médicos o aumento da incidência de infecções em recém-nascidos e em puérperas. Tempos depois o médico húngaro Philippe Semmelweis descreveu a utilidade da lavagem das mãos na prevenção das infecções puerperais. O médico citado foi o primeiro a demonstrar que a transmissão de infecção pode ocorrer pelas mãos dos profissionais de saúde (Couto *et al.*, 1999).

As IRAS são uma importante causa de morbidade e mortalidade na maioria dos países e, apesar das melhorias dos métodos de controle, a prevalência da infecção permanece em alta (Barsanti & Woeltje, 2009; Wawrzyniak *et al.*, 2010).

Estudos no Reino Unido, Europa e América do Norte indicam que aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem simultaneamente infecção no hospital (Siegel *et al.*, 2006). O Estudo sobre a Eficácia do Controle de Infecção

Hospitalar do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC) sugere que pelo menos um terço das infecções hospitalares (IH) são evitáveis por meio de programas de controle de infecção (CDC, 2009).

Em 2002, foi estimado que ocorreram 274.268 infecções de sítio cirúrgico ou 1,96% dos procedimentos. O número estimado de IH dos Estados Unidos foi, em 2002, de aproximadamente 1,7 milhões, sendo: 33.269 infecções hospitalares entre recém-nascidos em berçários de alto-risco, 19.059 entre recém-nascidos em berçários, 417.946, entre adultos e crianças na UTI e 1.266.851 entre adultos e as crianças fora da UTI. Entre todos os 1,7 milhões de pacientes com IH em 2002, houve 155.668 mortes, das quais 98.987 foram causadas por ou associadas à infecção hospitalar. Desses 35.967 foram por pneumonia, 30.665 infecções da corrente sanguínea, 13.088 por infecções do trato urinário, 8.205 infecções do sítio cirúrgico e 11.062 por infecções de outros sítios. O número de IH excedeu o número de casos de qualquer doença de notificação obrigatória atualmente. A taxa de infecção por 1.000 (pctes/dia) foi maior na UTI (13,0%), seguida por berçários de alto risco (6,9%) e em berçários comuns foi (2,6%) (Klevens *et al.*, 2007).

Os principais agentes responsáveis por IRAS são estafilococos coagulase-negativos (15%), *Staphylococcus aureus* (15%), *Enterococcus spp.* (12%), *Candida spp.* (11%), *Escherichia coli* (10%), *P. aeruginosa* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Enterobacter spp.* (5%), *Acinetobacter baumannii* (3%) e *Klebsiella oxytoca* (2%). Dentre todas as IRAS, 16% foram associadas ao uso de poliantimicrobianos, como *S. aureus* meticilina-resistente (8% das IH), *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente (4%), *P. aeruginosa* carbapenem-resistente (2%), *K. pneumoniae* resistente à cefalosporina de espectro ampliado,

(1%), *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado (0,5%) e *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *E. coli* carbapenem-resistente, (0,5 %) (Klebens *et al.*, 2007).

Estudo envolvendo 55 UTIs de 46 hospitais de países em desenvolvimento, como Argentina, Brasil, Colômbia, Índia, México, Marrocos, Peru e Turquia, identificou uma taxa total de 14,7% ou 22,5 infecções por 1000 dias de UTI (Rosenthal *et al.*, 2006).

No Brasil, em recente estudo no Rio Grande do Sul, com análise de 16 UTIs, foram encontrados 71% de infecção, sendo que 29% foram adquiridas na UTI. Os principais sítios de infecção foram: respiratório (58,2%), infecção de corrente sangüínea (22,9%), infecção do trato urinário (18%). Os microrganismos mais relatados foram *S. aureus* (42%) com 64% de resistência à oxacilina e *P. aeruginosa* (31%). Seis fatores de risco foram identificados para infecção adquirida na UTI: uso de cateter urinário, acesso vascular central, intubação traqueal por tempo prolongado (> 4 dias), doença crônica, trauma e internação prolongada na UTI (> 30 dias). Os fatores de risco associados à morte foram idade, APACHE II, falência orgânica e prótese em via aérea com ou sem ventilação mecânica. A taxa de mortalidade associada à infecção na UTI foi de 45% para os 104 pacientes com seguimento (Lisboa, 2007).

O estudo denominado SEPSE BRASIL encontrou uma mortalidade global de 46,6% e na região sul de 52,4% para sepse em UTI (Silva *et al.*, 2004).

### **1.5. Infecções em unidade de terapia intensiva causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa***

Durante os últimos anos ocorreu aumento no número de diagnósticos de infecções causadas por bactérias multirresistentes dentro do ambiente hospitalar e, principalmente, dentro das unidades de terapia intensiva (Shorr, 2009). A multirresistência desses microrganismos resulta na dificuldade do tratamento, na recuperação dos pacientes e no aumento da taxa de mortalidade e onera o tratamento (Ong *et al.*, 2011). Dentre essas infecções, as mais temidas são as causadas por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) multirresistentes e as infecções por bactérias gram-negativas, dentre elas as que têm por agente etiológico *A. baumannii* e *P. aeruginosa* porque são difíceis de tratar devido à alta resistência bacteriana e a pouca opção terapêutica, além da dificuldade diagnóstica (Sader *et al.*, 2008).

As infecções por microrganismos gram-positivos apresentam uma estabilidade momentânea quanto à resistência antibiótica; as causadas por gram-negativos mantêm-se com altos índices de resistência, apesar da disponibilidade comercial de novas drogas e as de uso mais antigo estarem sendo re-introduzidas na terapia, o que faz pensar que rapidamente esses microrganismos serão resistentes à maioria dos antibióticos convencionais (Gaynes & Edwards., 2005).

As infecções são comuns em pacientes em UTIs contemporâneas e o risco de infecção aumenta com o tempo de permanência na UTI (McGowan, 2006). Em ambiente de terapia intensiva, encontram-se pacientes imunodeprimidos e com doenças de base que exigem a presença constante de variados procedimentos terapêuticos com manipulações de cateteres, sondas,

tubos, infusão de fluídos e derivados sangüíneos que favorecem a ocorrência de infecções por bactérias multirresistentes. O uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro, associado à gravidade da doença de base de uma população de pacientes com prolongado período de internação, em uso de dispositivos invasivos e que estão em estreita interação com profissionais de saúde contribuem para a propagação de microrganismos resistentes aos antibióticos na UTI (Giske *et al.*, 2008).

O European Prevalence of Infection in Intensive Care Study (EPIC), ocorrido em 1995, que envolveu 10.038 pacientes-casos, com um total de 4.501 pacientes infectados mostrou que aproximadamente 45% dos pacientes atendidos foram infectados; quase metade (46%) destes pacientes adquiriu a infecção na UTI. O limiar de 48 h foi aplicado na maioria dos estudos epidemiológicos sobre as taxas de infecção em UTI, refletindo o pressuposto de que todas as infecções que ocorreram após 2 dias de internação na UTI, são nosocomiais e devido a microrganismos transmitidos através das mãos dos cuidadores (Vincent *et al.*, 1995).

Muitos pacientes colonizados e/ou infectados, provenientes de outra UTI estão em serviços onde já se usou antimicrobiano sem a devida resposta terapêutica, o que leva a inserção local de bactérias multirresistentes desses serviços. A intensa circulação de profissionais dentro da UTI sem os cuidados de higiene adequados, como higienização das mãos ou uso de equipamentos de proteção individual, propicia a transferência de germes entre os pacientes e favorece o desenvolvimento de resistência bacteriana (Siegel *et al.*, 2006).

O uso excessivo de agentes antimicrobianos de forma aleatória, empírica, exerce pressão seletiva e favorece a emergência de bactérias resistentes às

diferentes classes de antimicrobianos, devendo por isso, fazer o uso de drogas mais potentes, mais tóxicas e mais caras, onerando o sistema de saúde. Esse custo acredita-se, sejam maiores para o tratamento das bactérias gram-negativas, principalmente as do gênero *Acinetobacter*, devido à intensa variabilidade de antibióticos necessários quando ocorre multirresistência (Messadi *et al.*, 2008).

A polimixina B e a colistina, constituem uma opção razoável para o tratamento empírico das infecções graves causadas por estes microrganismos (Levin *et al.*, 1999). Considerando a potência destas velhas drogas para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas, não se recomenda o uso como monoterapia nas terapias empíricas pela resistência de *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* e algumas *Enterobacter* spp. (Gales *et al.*, 2006).

Dentre as novas drogas com atividade contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes ao carbapenem, a tigeciclina mostrou boa atividade *in vitro* contra *Acinetobacter* spp., mas sua atividade contra *P. aeruginosa* foi limitada. Doripenem é um pouco mais potente do que o imipenem e similar ao meropenem contra bacilos gram-negativos. Entretanto, para inibir o crescimento de 29,4% dos isolados de *P. aeruginosa*, resistente ao carbapenem, foi necessário uma concentração um pouco maior. Isso pode fazer, possivelmente, que as linhagens com alto nível de resistência ao imipenem sejam resistente ao doripenem (Sader *et al.*, 2005a; Jones, *et al.*, 2004; Jones, *et al.* 2005; Zhanel *et al.*, 2007; JNJ-38174942, 2008).

Em um levantamento epidemiológico realizado para investigar a colonização da pele e mucosas humanas com espécies *Acinetobacter*, até 43% dos indivíduos não internados foram encontrados colonizados por esses

organismos. As bactérias mais freqüentes espécies isoladas foram *A. iwoffii* (58%), *A. johnsonii* (20%), *A. junii* (10%), e espécies genômicas *Acinetobacter* 3 (6%) (Seifert *et al.*, 1994). Em um estudo semelhante, uma taxa de 44% foi encontrada em portadores saudáveis voluntários, com *A. iwoffii* (61%), espécie genômica *Acinetobacter* 15BJ (12%), *A. radioresistens* (8%) e espécie genômica *Acinetobacter* 3 (5%) (Berlau *et al.*, 1999). Em pacientes hospitalizados em enfermaria, a taxa de colonização de espécies *Acinetobacter* foi ainda maior, em torno de 75% (Seifert *et al.*, 1994). Dijkshoorn *et al.* (2005), estudando colonização fecal de *Acinetobacter* encontraram uma taxa de 25% entre indivíduos saudáveis, com *A. johnsonii* e espécies genôminas.

A colonização da pele humana por *A. baumannii*, de origem nosocomial, variou de 0,5% a 3% e em fezes humanas foi de 0,8% (Seifert *et al.*, 1994; Berlau *et al.*, 1999; Dijkshoorn *et al.*, 2005). Mais recentemente, outro estudo após investigar as narinas de soldados americanos saudáveis não encontrou *Acinetobacter* em todos, mas eles não usaram um meio de cultura enriquecido para aumentar a taxa de recuperação (Griffith *et al.*, 2007).

O conhecimento do estado de portador juntamente com as culturas de diagnóstico permitiu que se faça a distinção entre os tipos de infecção ocorridos na UTI: infecções primárias endógenas que são causadas por microrganismos que estão colonizando os pacientes no momento da admissão na UTI, geralmente ocorrem durante a 1ª semana de internação na UTI e podem ser causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*. Bacilos aeróbios gram-negativos, como *Klebsiella* spp, podem causar infecção endógena primária em pacientes com doença crônica anterior subjacente, como doença pulmonar obstrutiva crônica grave, seguindo a deterioração aguda da doença de base. Infecções secundárias

endógenas são, invariavelmente, causadas por bacilos aeróbios gram-negativos e *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA) e são responsáveis por um terço de todas as infecções em UTI. Esse tipo de infecção, em geral, ocorre após a primeira semana de internação na UTI. Infecções exógenas ocorrem em qualquer momento, durante a permanência do paciente na UTI. São causadas mais freqüentemente por *Acinetobacter* que pode estar associada à ventilação ou cistite causada por *Serratia* associadas com sondagem vesical ou traqueobronquite causada por *S. aureus* meticilino resistentes (MRSA) em pacientes traqueostomizados. Geralmente apenas infecções secundárias endógenas e exógenas ocorridas em UTI são consideradas como infecções hospitalares, enquanto que as infecções endógenas primárias são consideradas infecções importadas (Chen *et al.*, 2009).

O estudo sobre a prevalência estendida de infecções em terapia intensiva (EPIC II), realizado em 2007, coletou dados de um único dia em 1265 UTIs de 75 países e analisou dados de 13.796 adultos (> 18 anos). No dia do estudo, 7.087 dos 13.796 pacientes (51%) foram considerados infectados e 9.084 (71%) foram medicados com antibióticos. A infecção era de origem respiratória em 4.503 (64%) pacientes, e os resultados de cultura microbiológica foram positivos em 4.947 (70%) dos pacientes infectados, 62% das amostras foram positivos gram-negativos, 47% foram gram-positivas e 19% eram fungos. Os pacientes que estiveram mais tempo na UTI antes do dia do estudo tiveram taxas mais altas de infecção, principalmente devido a infecções por estafilococos resistentes, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* spp e espécies de *Candida*. A taxa de mortalidade em UTI de pacientes infectados foi mais que o dobro dos pacientes não-infectados (25% vs 11%), assim como a taxa de mortalidade hospitalar (33% vs

15%). Nesse grande grupo, a infecção foi independentemente associada com um aumento do risco de óbito hospitalar. A incidência de infecção causada por *Acinetobacter* foi de 8,8%, variando desde 3,7% em países da América do Norte até 19,2% em países asiáticos, enquanto a variação de infecções por *Pseudomonas* foi de 12,9% na América do Norte até 28,9% em países do oeste europeu, com uma média mundial de 19,9% (Vincent *et al.*, 2009).

Na América Latina, 60,3% dos pacientes de UTIs têm infecções, quase dez pontos percentuais a mais do que a média mundial, que é de 51,4%. Pelo estudo, a América Latina é a região com o maior índice de infecções em UTIs. A taxa de mortalidade hospitalar também foi maior na América Latina (33%) do que da média mundial (24%). Nos EUA, 1,5% do Produto Interno Bruto é gasto apenas nas UTIs (Vincent *et al.*, 2009).

A *P. aeruginosa* é a bactéria mais freqüente em infecções em terapia intensiva, variando de 3,4% em infecções de corrente sanguínea até 18,1% em pneumonias. As espécies *Acinetobacter* são a quarta mais freqüente com variações de 1,6% em infecções urinárias até 6,9% em pneumonias (Gaynes & Edwards., 2005). A incidência de *P. aeruginosa* em portadores de fibrose cística infectados pode chegar a 80% dos casos (Merlo *et al.*, 2007).

*P. aeruginosa* também é identificada como agente etiológico relacionado com infecções hospitalares e possui capacidade de se aderir a diversos materiais, contaminando cateteres, ventiladores, próteses e lentes de contato. Por causa da alta resistência aos antibióticos e do grande arsenal de fatores de virulência dessa bactéria, as infecções causadas por ela são de difícil controle. *P. aeruginosa* tem recebido atenção pela freqüência com que está relacionada a doenças em

pacientes com comprometimento imunológico, acompanhado de procedimentos invasivos, queimaduras e feridas operatórias (CDC, 1994).

Entre os principais fatores de risco associados à infecção em pacientes de terapia intensiva encontramos: doença de base, extremos de idade, tempo prolongado na unidade de terapia intensiva, presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, cateterização vesical, utilização de antibióticos de amplo espectro. Entre os fatores de risco para aquisição de infecções por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* incluem-se: doença grave, infecção prévia, ventilação mecânica, terapia antibiótica prolongada antes da colonização, internação prolongada, presença de cateteres intravasculares, pacientes imunocomprometidos, idade avançada e transferência inter-hospitalar (Perez *et al.*, 2007).

## **1.6. Consumo de Antimicrobianos e Resistência Bacteriana**

Uso de antibióticos é um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento e disseminação da resistência aos antibióticos. A grande maioria do consumo humano de antibióticos ocorre na comunidade, ou seja fora dos hospitais. Na Europa, o consumo de antimicrobianos é variável dependendo do país. Países da Europa meridional e oriental geralmente relatam um consumo mais elevado que no norte da Europa, mas apesar dessa variabilidade, tem-se demonstrado um aumento no consumo em quase todas as áreas da Europa nos últimos 10 anos (EARSS, 2011). Em alguns países houve redução no consumo, como: Estónia, Irlanda, Letónia, Eslovénia, Espanha e Suécia), entre 2007 e

2009. Dados recentes mostram também que seis países (Bulgária, Estônia, Grécia, Islândia, Irlanda e Lituânia) relataram uma diminuição no total de consumo de antibióticos na comunidade, expresso em doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes por dia, de mais de 5 % entre 2008 e 2009, enquanto durante o mesmo período, seis outros países (Áustria, Chipre, República Checa, França, Hungria e Polônia) mostrou um aumento de mais de 5% (Adriaenssens, 2011).

A Dose Diária Definida (DDD) é um bom marcador utilizado para a avaliação do consumo de drogas e evita o viés do paciente número. Para antimicrobianos (ou outras drogas normalmente utilizadas em períodos curtos), é muitas vezes considerado mais adequado apresentar os valores de antibióticos como números de DDD/paciente/ano. Inúmeros estudos confirmam a relevância do número de DDD por 1000 pacientes/dia como uma unidade de medida para comparar uso de antimicrobianos entre os países ou regiões (Monnet *et al*, 2004).

Instituições que usam pré-autorização para limitar o uso de antimicrobianos selecionados, monitorando as tendências globais no uso de antimicrobianos entendem como necessárias usar dessa técnica para avaliar e responder às mudanças no uso (Arda, 2007).

Martins *et al*, (2002), em estudo sobre custos das infecções hospitalares encontrou que as infecções por gram-negativos estão associadas à elevada carga econômica devido ao consumo de antibióticos. Estes custos têm alto poder econômico negativo e são decorrentes da maior permanência em UTI e hospitalar, uso de maior quantidade de insumos, maior número de profissionais envolvidos, uso de novas drogas e procedimentos médicos (Roberts *et al*, 2009).

Lawton *et al*, (2000), em estudo em 45 hospitais americanos, encontrou que na maioria dos hospitais pesquisados, as práticas de melhorar o uso de antimicrobianos, embora presentes, foram insuficientes baseadas nas recomendações da Sociedade de Epidemiologia da Saúde da América e da Sociedade de Doenças Infecciosas da América e que há espaço para melhorar a administração de antimicrobianos de uso em hospitais nos Estados Unidos da América.

### 1.7. Justificativa

Diante da importância das UTIs no cenário das IRAS, torna-se relevante observar e conhecer qual a incidência e como foi a evolução da resistência de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* aos antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral

Analisar os aspectos microbiológicos das infecções hospitalares relacionados com as infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* ocorridas em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário, em Goiânia, Goiás, Brasil.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o perfil de susceptibilidade de *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa* nas UTIs;
- Descrever o consumo de antimicrobianos nas UTIs;
- Analisar a tendência da resistência bacteriana com o consumo de antimicrobianos em pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa* nas UTIs.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Local do Estudo**

O estudo foi desenvolvido nas unidades de terapia intensiva de adultos de um hospital público. É um hospital geral, de ensino, de médio porte, conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS). Possui 300 leitos, distribuídos em enfermarias de diversas especialidades. O hospital possui três Unidades de Terapia Intensiva (UTI), uma é destinada ao atendimento de pacientes cirúrgicos (UTIC) com oito leitos, a outra, ao tratamento de pacientes de clínica médica (UTIM) com 7 leitos e outra para atendimento de pacientes pediátricos com oito leitos. Nas UTIs de clínica médica e cirúrgica, são admitidos cerca de 380 e 480 pacientes/ano, respectivamente. A clientela atendida nesse hospital é proveniente do SUS. Atende uma população local por meio de internações eletivas e de pronto socorro e também atende a toda rede do SUS no Centro-Oeste brasileiro mediante rede de referência municipal e estadual.

Esse hospital possui uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) organizada, dentro das normas legais vigentes, que realiza vigilância ativa nas UTIs e desenvolve políticas de prevenção e controle de infecção, bem como educação continuada em todas as áreas do hospital. É composta por médicos infectologistas e enfermeiros especializados em controle de infecção.

### **3.2. Características do estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal a cerca da evolução da resistência de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* aos antimicrobianos que ocorreu nas UTIs HC/UFG, durante o período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2010.

### **3.3. População de Estudo**

Foram avaliados 167 prontuários de indivíduos com diagnóstico de IRAS causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

#### **3.3.1. Critérios de Inclusão**

Pacientes com idade superior a 18 anos internados na UTI, com tempo de internação superior a 48 horas e que preencheram os critérios de infecção hospitalar definidos pelo CDC (Garner *et al*, 1988).

#### **3.3.2. Critérios de exclusão**

- Prontuários com preenchimento incompleto de dados num total de 46 casos.

### **3.4. Fonte de Dados**

A identificação dos casos envolvidos, nesse estudo, foi realizada por meio de registros das IRAS, localizadas no arquivo da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC/UFG e dados dos prontuários clínicos. Os dados

referentes às infecções foram obtidos somente dos registros contidos nos prontuários dos respectivos pacientes com IRAS.

### **3.5. Perfil de Susceptibilidade**

O perfil de susceptibilidade dos patógenos estudados aos antimicrobianos foi identificado nos laudos microbiológicos emitidos pelo Laboratório de Microbiologia para todos os isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* que ocorreram entre 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2010.

O isolamento, a identificação e o teste de sensibilidade dos isolados *P. aeruginosa* e *A. baumannii* foram desenvolvidos por método padronizado e usado de rotina pelo Laboratório de Microbiologia Clínica do Hospital de Clínicas da UFG o qual foi executado por método automatizado usando Microscan. Somente um isolado do mesmo gênero e espécie por episódio de infecção foi considerado.

O perfil de multirresistência foi definido como resistente a duas ou mais classes de antimicrobianos não correlacionados. Foi considerado o perfil de susceptibilidade para ampicilina-sulbactam, amicacina, ciprofloxacina, cefepime, imipenem e piperacilina-tazobactam.

O grupo de isolados foi classificado como sensível, de resistência intermediária e resistente de acordo com os critérios estabelecidos pelo Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI, 2006). Os isolados considerados como tendo resistência intermediária foram classificados no grupo de resistentes para o propósito de análise desse estudo.

### 3.6. Consumo de antimicrobianos

Os antimicrobianos utilizados pelos pacientes na UTI, durante o período do estudo, foram identificados nos prontuários e transcritos para o instrumento de coleta de dados e posteriormente foi feito o cálculo do consumo. Para o propósito de medida e comparação do consumo de antimicrobianos, a Organização Mundial da Saúde, por intermédio do “World Health Organization - Drug Utilisation Research Group”, adotou o uso da dose diária definida (DDD) como unidade técnica recomendada para converter dados sobre consumo de medicamentos, permitindo comparação entre serviços, países ou mesmo temporalmente (NNIS, 1999).

O consumo de antimicrobianos em gramas foi convertido para número de DDD por 1000 pactes/dia (taxa de densidade, usados mensalmente na UTI) (NNIS, 1999; WHO, 2010).

Entende-se por DDD como o número em gramas do antimicrobiano, usado rotineiramente para sua principal indicação em adultos durante 24 horas (WHO, 2010).

O número em gramas de cada agente antimicrobiano usado, na unidade hospitalar em estudo, foi dividido pelo número pelo DDD para o agente antimicrobiano específico, a seguir dividido pelo número de pacientes/dia na unidade hospitalar correspondente e multiplicado por 1000 para derivar o número de DDDs por 1000 pacientes dia (Lawton *et al.*, 2000).

$$\text{DDD}/1000 \text{ pacientes}/\text{dia} = \text{Dose gramas}/\text{DDD}/\text{Número de pacientes}/\text{dia} * 1000$$

### 3.7. Variáveis do Estudo

#### 3.7.1. Coleta de Dados

A identificação dos pacientes com IRAS causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* foi feita nos registros da CCIH. A partir da identificação dos pacientes procedeu-se a busca de cada dado de paciente no arquivo da CCIH. Uma vez identificado o caso, procedia-se a busca e a revisão do prontuário clínico no arquivo geral do hospital de onde se extraiu todas as informações referentes aos dados demográficos, clínicos, microbiológicos e o consumo de antimicrobianos.

Foram coletadas as seguintes informações:

- a) Sexo;
- b) Idade;
- c) Diagnóstico da admissão na UTI;
- d) Topografia da infecção;
- e) Data da infecção;
- f) Dose de antimicrobiano usada na UTI
- g) Tempo permanência na UTI
- h) Procedência do paciente
- i) Evolução clínica

#### 3.7.2. Definições

Infecção por *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* multirresistentes – Infecção de qualquer sítio cujo agente etiológico identificado foi *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* resistente às cefalosporinas, aminoglicosídeos, quinolonas e carbapenens.

Tempo de Permanência na UTI – período compreendido entre a entrada e saída da UTI, por alta ou óbito.

Paciente-dia – denominador obtido por meio do somatório dos novos pacientes admitidos com o total de pacientes já internados, subtraindo-se do número de pacientes que receberam altas. Ao término do mês, os valores calculados diariamente são somados, obtendo-se o valor do paciente-dia do mês.

Conceito de IRAS – infecção adquirida durante a hospitalização e que não estava presente ou em período de incubação por ocasião da admissão do paciente. São diagnosticadas, em geral, a partir de 48 horas após a internação. Infecção urinária, pneumonia, Infecção de corrente sanguínea primária e secundária, infecção relacionada ao cateter intravascular, infecção de sítio cirúrgico e infecção de pele e tecidos moles, foram definidas segundo os critérios do Center for Disease Control and Prevention (Garner *et al.*, 1988; Emori *et al.*, 1991).

### **3.8. Aspectos éticos da pesquisa**

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG, obtendo sua aprovação e registrado com o número do protocolo N° 082/2010

### **3.9. Análise estatística**

As variáveis coletadas foram armazenadas em um banco de dados, utilizando-se o Excel. Para análise estatística, foi utilizado o SPSS 12 for Windows

98 - Statistical Package for the Social Sciences. Variáveis contínuas estão expressas como média (desvio padrão). Variáveis categóricas estão expressas em percentual.

Utilizou-se o teste do  $X^2$  de tendência linear para avaliar as mudanças no perfil de resistência. O consumo de antimicrobianos foi avaliado por intermédio de teste de regressão linear e a relação entre consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana foi analisada mediante correlação linear pelo coeficiente de Spearman. Os valores de  $P < 0.05$  são considerados estatisticamente significantes.

## 4. RESULTADOS

Ao todo, foram admitidos nas unidades de terapia intensiva 3234 pacientes nos quatro anos de estudo. As saídas somaram 3077 casos, sendo a média de pacientes/dia de 11,96 e a taxa de ocupação média foi de 84,51%. O tempo médio de permanência foi de 6,23 dias e a taxa de mortalidade foi de 27,17%.

De um total de 3234 admissões, 167 pacientes com infecção por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, admitidos nas UTI foram identificados e 121 fizeram parte do estudo e do total em estudo, 49 foram causadas por *P. aeruginosa* e 72 por *A. baumannii*. A prevalência das infecções por estes microrganismos foi semelhante para ambos os sexos ( $p = 0,32$ ). A idade média dos pacientes foi de 51,2 anos ( $\pm 17,9$ ). A mortalidade no grupo em estudo foi maior (43,8%) do que a mortalidade geral (27,2%) ( $p < 0,01$ ). O tempo de permanência na UTI também foi maior no grupo em estudo (27 dias) ( $p < 0,01$ ).

O pronto socorro foi o local de onde procederam a maioria dos pacientes (42,9%) em relação às demais unidades de internação (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características gerais da população em estudo com infecção hospitalar causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* entre 2007 e 2010, em Goiânia-Go (n=121)

	n (%)	p
<b>Sexo</b>		
Masculino	55 (45,5)	0,32
Feminino	66 (55,5)	
<b>Idade média</b>	(51,2±17,9)	
<b>Mortalidade</b>		
Geral	879 (27,2)	<0,01
Grupo de estudo	53 (43,8)	
<b>Tempo permanência médio (dias)</b>		
Geral	6,2	<0,01
Grupo de estudo	27	
<b>Procedência</b>		
Pronto socorro	52 (42,9)	
Clinica cirúrgica	30 (24,8)	
Clínica médica	25 (20,6)	
Outro hospital	9(7,5)	
Clínica ortopédica	3 (2,5)	
Maternidade	2 (1,7)	

P<0,05 teste X<sup>2</sup>

As causas que motivaram as internações dos pacientes nas UTIs tiveram ampla variação. A frequência foi maior para os pacientes com insuficiência respiratória (30,5%) e sepse (13,2%), seguida pelas demais (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes com infecção por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* de acordo com as causas da internação nas UTIs, no período de 2007 a 2010, em Goiânia-Go.

<b>Causas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Insuficiência respiratória	37	30,5
Sepse	16	13,2
Pós-operatório de cirurgias de grande porte	15	12,4
Doenças hematológicas	13	10,8
Insuficiência renal	8	6,7
Neuropatias	8	6,7
Insuficiência Cardíaca	7	5,7
Insuficiência hepática	5	4,1
Pancreatite aguda	4	3,3
Diabetes descompensado	4	3,3
Intoxicação exógena	3	2,5
Eclampsia	1	0,8
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100</b>

Quanto à topografia dos principais sítios de infecção causadas por *P. aeruginosa*, observou-se que a infecção de corrente sanguínea foi o sítio infeccioso mais freqüente (34,69%) dos casos, enquanto a infecção de sistema respiratório foi a mais freqüente nas infecções por *A. baumannii* com 45,83% dos casos. No entanto, quando se analisa o total das infecções, a infecção do sistema respiratório causada pelos dois microrganismos foi a mais freqüente, seguida pela infecção de corrente sanguínea (Tabela 3).

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes segundo a topografia das infecções por *P. aeruginosa* (n=49) e *A. baumannii* (n=72), nas UTIS, no período 2007 a 2010, em Goiânia-Go

Sítio de isolamento de <i>P. aeruginosa</i>	Ano									
	2007		2008		2009		2010		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Corrente sangüínea	6	50	4	28,6	2	16,7	5	45,5	17	34,7
Trato respiratório	-	0	5	35,7	6	50	4	36,4	15	30,6
Trato urinário	5	41,7	2	14,3	1	8,3	1	9,1	9	18,4
Pele/partes moles	-	0	2	14,3	2	16,7	1	9,1	5	10,2
Sítio cirúrgico	1	8,3	1	7,1	1	8,3		0	3	6,1
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

Sítio de isolamento de <i>A. baumannii</i>	Ano									
	2007		2008		2009		2010		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trato respiratório	-	-	6	42,9	11	52,4	16	57,1	33	45,8
Corrente sangüínea	6	66,7	4	28,6	3	14,3	5	17,9	18	25,0
Sítio cirúrgico	1	11,1	3	21,4	2	9,5	4	14,3	10	13,9
Trato urinário	2	22,2	1	7,14	3	14,3	2	7,1	8	11,1
Pele/partes moles	-	-	-	-	2	9,5	1	3,6	3	4,2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Para os compostos testados, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, mostram alta taxa de resistência, com destaque para cefepime (59,6%) seguido pelo imipenem (55,32%) nas infecções por *P. aeruginosa*. Para o *A. baumannii*, a maior prevalência de resistência foi para cefepime (95,78%), seguida ciprofloxacina (94,4%) e imipenem (87,1%) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Perfil de susceptibilidade geral para *P. aeruginosa* e *A. baumannii* dos pacientes internados nas UTIs, no período de 2007 a 2010, em Goiânia-Go.

Antimicrobiano	<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
	R n (%)	S n (%)	R n (%)	S n (%)
<i>Ampicilina + sulbactam</i>	1(100)	*	61 (91)	06 (9,0)
<i>Amicacina</i>	19 (38,7)	30 (61,2)	45(62,5)	27 (37,5)
<i>Cefepime</i>	28 (59,6)	19 (40,4)	68(95,8)	03 (4,2)
<i>Ciprofloxacina</i>	22 (44,9)	27 (55,1)	68(94,4)	04 (5,6)
<i>Imipenem</i>	26 (55,3)	21 (44,7)	61 (87,1)	09(12,9)
<i>Piperacilina + tazobactam</i>	04 (50,0)	04 (50,0)	19(95,0)	01(5,0)

R – resistente    S – sensível    \* não identificados nos laudos de antibiograma

A prevalência de resistência ao imipenem entre os isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* foi 55,3% e 87,1%, respectivamente. A corrente sanguínea (38,5%) e o trato respiratório (34,6%) foram os principais sítios de isolamento de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem e, para *A. baumannii* resistente ao imipenem, foi o trato respiratório (47,5%) dos casos, seguido pela infecção de corrente sanguínea (21,3%) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Distribuição de espécies de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes ao Imipenem por sítio de infecção nos pacientes internados nas UTIS, de 2007 a 2010, em Goiânia-Go.

<b>Microrganismo</b>	<i>P. aeruginosa</i> n(%)	<i>A. baumannii</i> n(%)
Corrente sanguínea	10 (38,5)	13 (21,3)
Trato respiratório	9 (34,6)	29 (47,5)
Trato urinário	4 (15,4)	6 (9,8)
Sítio cirúrgico	2 (7,7)	10 (13,4)
Pele/partes moles	1 (3,8)	3 (4,9)
<b>Total</b>	26 (100)	61 (100)

A tabela 6 mostra a evolução temporal da resistência aos antimicrobianos selecionados para o estudo, demonstrando que não houve alteração da taxa de resistência para ambos os microrganismos, exceto para a resistência de *A. baumannii* à amicacina ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 6.** Evolução temporal da resistência da *P. aeruginosa* e *A. baumannii* aos antimicrobianos, isolados de pacientes hospitalizados nas UTIs, entre 2007 e 2010, em Goiânia-Go.

Antimicrobiano/ <i>P. aeruginosa</i>	2007		2008		2009		2010		<i>p</i>
	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	
Ampicilina-sulbactam	*	*	1	1 (100)	*	*	*	*-	0,51
Amicacina	12	4(33,3)	14	7 (50,0)	12	2 (16,7)	11	6 (54,5)	0,36
Cefepime	11	5 (45,5)	13	7 (53,8)	12	8 (66,7)	11	8 (72,7)	0,05
Ciprofloxacina	12	5 (41,7)	14	7 (50,0)	12	3 (25,0)	11	7 (63,6)	0,12
Imipenem	11	5 (45,5)	14	8 (57,1)	11	5 (45,5)	11	8 (72,7)	0,16
Piperacilina-tazobactam	*	*	*	*	2	1 (50,0)	4	2 (50,0)	0,60

Antimicrobiano/ <i>A. baumannii</i>	2007		2008		2009		2010		<i>p</i>
	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	
Ampicilina-sulbactam	9	8 (88,9)	14	13 (92,9)	19	17 (89,5)	25	23 (92,0)	0,88
Amicacina	9	7 (77,8)	14	13 (92,9)	21	18 (85,7)	28	7 (25,0)	<0,01
Cefepime	9	9 (100)	13	13 (100)	21	19 (90,5)	28	27 (96,4)	0,52
Ciprofloxacina	9	9 (100)	14	14 (100)	21	18 (85,7)	28	27 (96,4)	0,54
Imipenem	9	8 (88,9)	14	13 (92,9)	21	17 (81)	26	23 (88,5)	0,79
Piperacilina-tazobactam	*	*	*	*	6	5 (83,3)	14	14 (100)	0,12

*P*<0,05  $\chi^2$  de tendência linear

\* não identificados nos laudos de antibiograma

A análise por regressão linear do consumo de antimicrobianos entre os pacientes com infecção por *P. aeruginosa* mostrou variação com aumento significativo de uso de amicacina ( $p < 0,01$ ), principalmente pela ausência de consumo nos anos de 2007 e 2010. Já para o imipenem ( $p = 0,03$ ) e piperacilina-tazobactam ( $p = 0,04$ ) houve um aumento entre 2007 e 2008 e redução no ano de 2010. Nos casos de infecção causados por *A. baumannii* ocorreu variação significativa para o consumo de imipenem ( $p < 0,01$ ), não havendo diferenças no

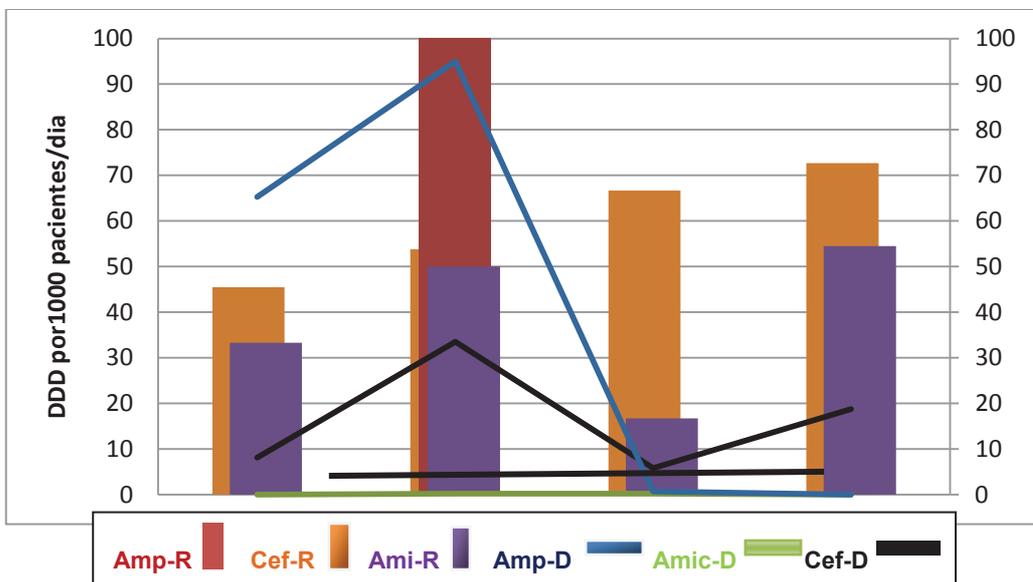
consumo com os outros antimicrobianos, apesar de um aumento nos anos de 2008 e 2009 para cefepime e piperacilina-tazobactam (Tabela 7).

**Tabela 7.** Consumo de antimicrobianos expresso em DDD/1000 pactes/dia com infecções causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, nas UTIs, entre 2007 e 2010, em em Goiânia-Go.

<b>Antimicrobiano/<i>P. aeruginosa</i></b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>P</b>
	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	
<b>Ampicilina-sulbactam</b>	65,25	94,99	0,67	0,0	0,61
<b>Amicacina</b>	0,0	0,21	0,22	0,0	< 0,01
<b>Cefepime</b>	8,1	33,53	25,84	18,77	0,08
<b>Ciprofloxacina</b>	3,14	4,1	2,02	0,0	0,71
<b>Imipenem</b>	19,17	46,1	43,26	11,78	0,03
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	6,55	76,02	102,92	23,4	0,04
<b>Antimicrobiano/<i>A. baumannii</i></b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>P</b>
	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	<b>DDD</b>	
<b>Ampicilina-sulbactam</b>	27,78	21,65	0,66	8,14	0,40
<b>Amicacina</b>	0,05	*	2,42	*	0,05
<b>Cefepime</b>	15,97	23,74	68,35	70,54	0,87
<b>Ciprofloxacina</b>	0,98	*	5,1	1,81	0,19
<b>Imipenem</b>	8,93	18,68	20,67	6,99	< 0,01
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	108,67	124,16	348,64	112,42	0,06

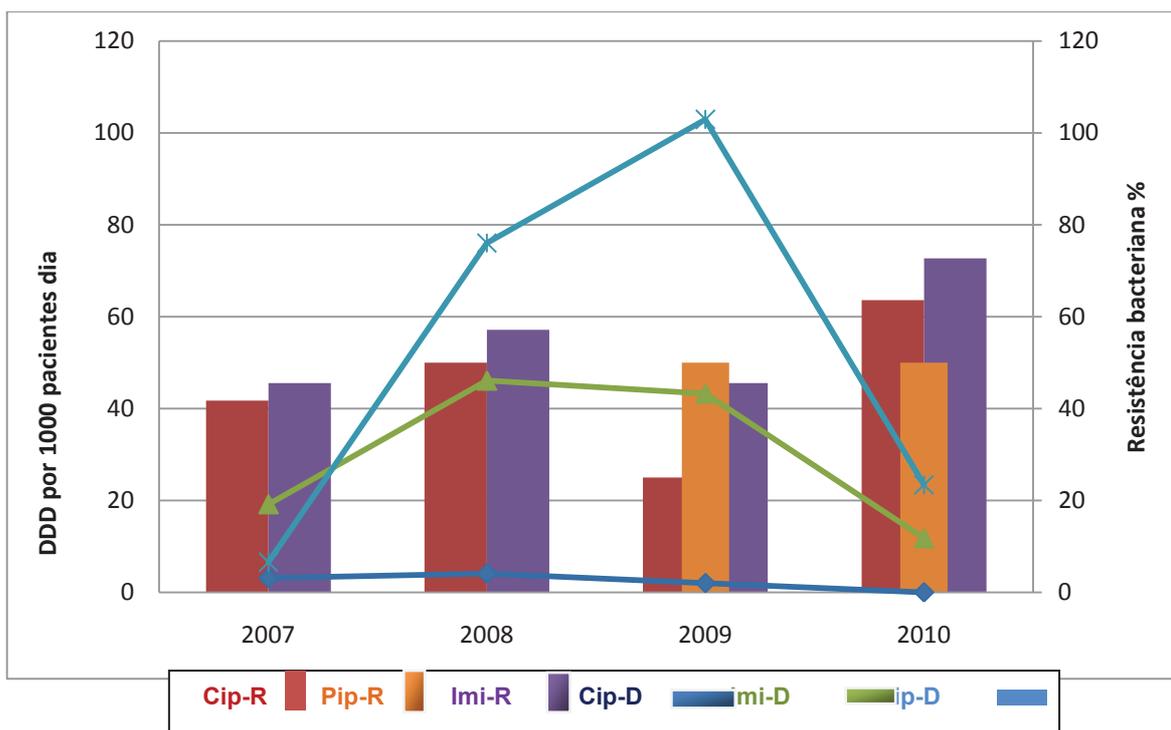
P<0,05    tendência linear    \* sem consumo

Não encontramos uma correlação entre o aumento do consumo de antimicrobianos e o aumento da resistência bacteriana da *P. aeruginosa* para os antimicrobianos ampicilina+sulbactam (p=0,333), amicacina (p=0,368), cefepime (p=0,8), (Figura 1).



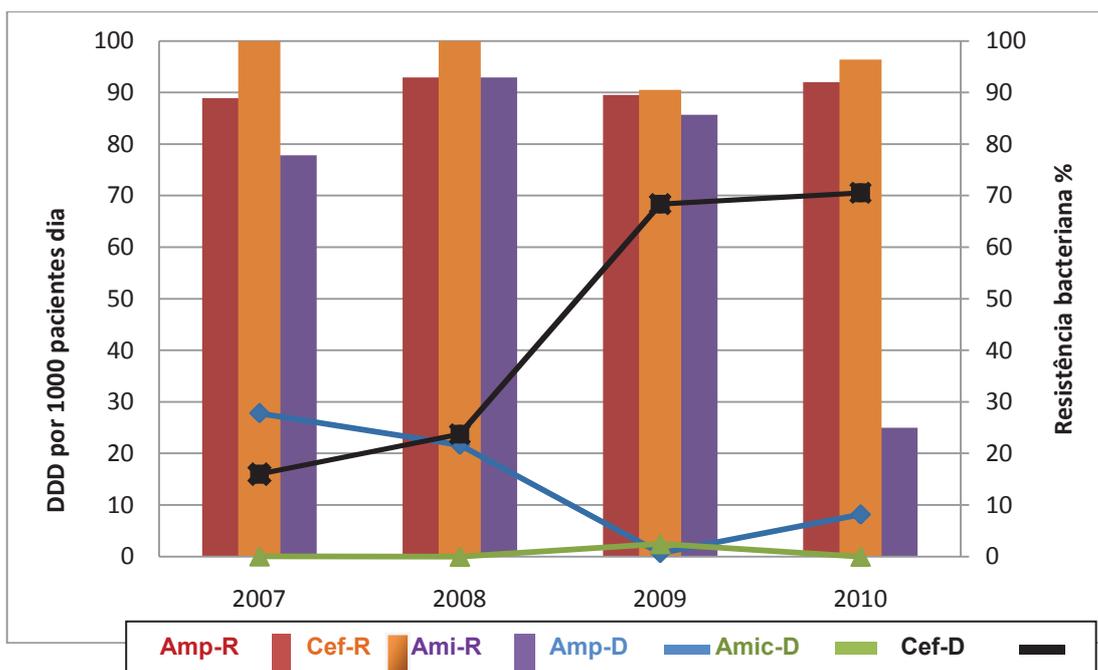
**Figura 1.** Correlação entre consumo de Ampicilina+sulbactam, Amicacina e Cefepime e a resistência da *P. aeruginosa*. *R-resistência, D- consumo*

Também não foi encontrado correlação entre a resistência bacteriana e aumento do consumo de antimicrobianos para ciprofloxacina ( $p=0,8$ ), imipenem ( $p=0,684$ ) e para piperacilina + tazobactam ( $p=0,55$ ) (Figura 2).



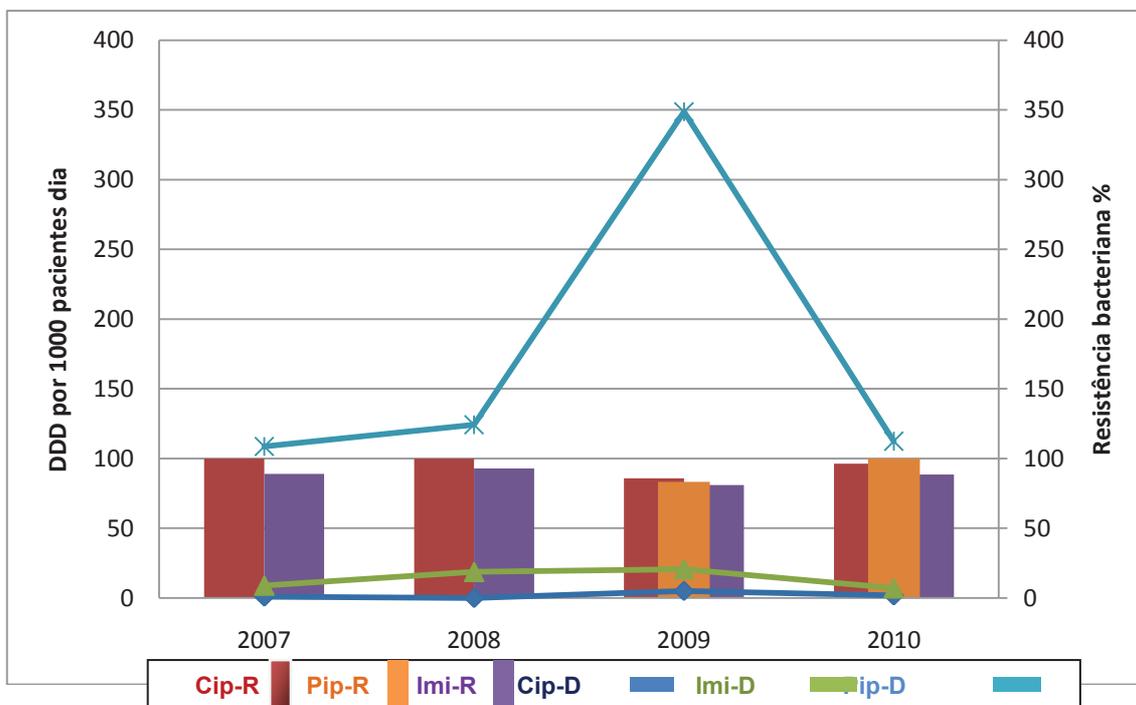
**Figura 2.** Correlação entre consumo de Ciprofloxacina, Imipenem e Piperacilina+tazobactam e resistência da *P. aeruginosa*.  
R- resistência, D- consumo

Não foi encontrada relação entre o consumo de antimicrobianos e a resistência bacteriana do *A. baumannii* para os antimicrobianos ampicilina+sulbactam ( $p=1$ ), amicacina ( $p=0,22$ ) e cefepime ( $p$  não avaliado) (Figura 3).



**Figura 3.** Correlação entre o consumo de Ampicilina+sulbactam, Amicacina e Cefepime e a resistência do *A. baumannii*. R-resistência, D-consumo

O mesmo aconteceu com os antimicrobianos ciprofloxacina ( $p=0,6$ ), imipenem ( $p=0,36$ ) e para piperacilina-tazobactam ( $p=0,55$ ) (Figura 4).



**Figura 4.** Correlação entre o consumo de Ciprofloxacina, Imipenem e Piperacilina+tazobactam e a resistência do *A. baumannii*. R- resistência, D- consumo

## 5. DISCUSSÃO

Pacientes em UTI possuem alto risco de contrair infecções e desde 1987 o sistema National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) monitora as taxas de infecção por sítios específicos, ajustadas ao risco de acordo com o tipo de UTI (NNIS, 1991).

O cenário que se vislumbra na contemporaneidade é temeroso, tendo em vista que a emergência de patógenos resistentes aos antimicrobianos isolados de pacientes em tratamento nas UTI tem dificultado o tratamento dessas infecções e, em alguns casos, revelados impossíveis.

Diferentes estudos têm mostrado que a incidência de multirresistência bacteriana é um fato relevante, comprovadamente existente e de difícil controle, mas que pode ser atenuado por medidas específicas, e de fácil execução. Apesar de essas medidas estarem sendo executadas em muitos serviços, de comprovada qualidade, a prevalência da resistência bacteriana tem aumentado em todo o mundo, principalmente nas UTI (Fridkin 2001; Obritsch *et al.*, 2004; Gaynes & Edwards., 2005).

A mortalidade nas UTIs foi maior no grupo em estudo quando comparada com a mortalidade geral das UTIs (43,8% versus 27.2%), ( $p < 0,01$ ), respectivamente. Esses dados são superiores aos relatados em alguns estudos, porém menor do que em outros (Bueno-Cavanillas *et al.*, 1994; Tacconelli *et al.*, 2002; Teixeira *et al.* 2004; Ylipalosaari *et al.*, 2006; Sunenshine *et al.*, 2007; Kwon *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2009; Sengstock *et al.*, 2010). Diferentes hipóteses podem ser aventadas para explicar a diferença nas taxas de mortalidade encontradas nos diferentes locais, as quais podem estar relacionadas com a não

diferenciação entre mortalidade associada e mortalidade atribuída. Também há de se considerar a especialidade da UTI, por conseguinte a gravidade da doença de base que pode contribuir para a ocorrência de maiores taxas de mortalidade e, bem como, o atraso na instituição de uma terapêutica empírica e ou definitiva adequada ao padrão de sensibilidade do agente etiológico (Ibrahim EH et al., 2000; Hyle et al., 2005). Porém o que existe de comum entre muitos estudos é que a taxa de mortalidade chega ser até seis vezes maiores entre os pacientes que contraem infecção por bactérias multirresistentes (Teixeira *et al* 2004; Kwon *et al.*, 2007; Sengstock *et al.*, 2010).

As conseqüências das infecções causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* também refletem no aumento do tempo médio de internação. Nesse estudo o tempo de permanência foi maior entre os pacientes que tiveram infecção por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* ( $p \leq 0,01$ ). Outros estudos também demonstraram que o tempo de internação é até três vezes superior quando as infecções são causadas por bactérias multirresistentes (Sunenshine *et al.*, 2007; Evans *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2009).

O pronto socorro é uma importante via de admissão para tratamento de pacientes com doenças graves em terapia intensiva e estas condições podem requerer um maior número de procedimentos invasivos e esses aumentam os riscos para contrair infecções por bactérias multirresistentes (Teixeira *et al.*, 2004). Nesse estudo o pronto socorro foi a principal unidade que encaminhou pacientes à unidade de terapia intensiva. Depois do pronto socorro, as clínicas médica e cirúrgica foram os locais de procedência de quase a metade dos pacientes admitidos na UTI, os quais, possivelmente, já estivessem colonizados por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multirresistentes.

As infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos nas UTI são quase sempre precedidas pela colonização, a qual pode resultar da aquisição de microrganismo endógeno ou exógeno (Struelens *et al.*, 1993; Pelupessy *et al.*, 2002). Contudo, a colonização representa uma parte substancial da carga bacteriana dentro da UTI e uma potencial fonte de transmissão cruzada (Bergmans *et al.* 1998; Ribas *et al.*, 2009). Também a exposição aos antibióticos como fluoroquinolonas, cefalosporinas de amplo espectro e carbapenens são fatores de risco associados com a infecção por microrganismos multirresistentes (Paramythiotou *et al.*, 2004; Nseir *et al.*, 2005; Georges *et al.*, 2006; Ong *et al.*, 2011).

A insuficiência respiratória e a sepse foram as principais causas diagnósticas à admissão na UTI. Essas patologias freqüentemente expõem os pacientes a uma série de fatores de risco, necessários ao tratamento, tais como: o uso de cateter venoso central, o uso de cateter urinário, a ventilação mecânica, hemodiálise, os quais favorecem a infecção tanto por *P. aeruginosa* quanto por *A. baumannii* (Garmendia *et al.*, 2001; Agodi *et al.*, 2007). Também são doenças que com regularidade requerem maior tempo de internação o que também aumenta o risco de infecção (Agodi *et al.*, 2007).

O trato respiratório e a infecção da corrente sanguínea foram os principais sítios de infecção causados por *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Estes microrganismos estão associados freqüentemente com infecção nestes sítios como foi descrito em outros estudos (Fridkin 2001; Agodi *et al.*, 2007; Aly *et al.*, 2008; Pires *et al.*, 2009; Disbay *et al.*, 2010).

Esses sítios representam os locais onde existe maior manipulação dos pacientes na UTI, com procedimentos invasivos (cateteres, sondas, intubação

traqueal), além da necessidade constante de ventilação mecânica há também a necessidade de aspiração de secreções, uso de sedação contínua diminuindo movimentos ciliares da árvore respiratória e aumentando o tempo de ventilação mecânica e de permanência na unidade. As infecções nestes sítios se revestem de grande importância clínica pela alta taxa de mortalidade, principalmente quando não se institui terapia empírica apropriada (Ibrahim *et al.*, 2000; Harbath *et al.*, 2002; Garnacho-Montero *et al.*, 2008).

Medidas protocoladas, tipo “bundles” têm melhorado o controle da contaminação e diminuem a incidência de infecção nesses sítios e têm sido defendidas em muitos estudos (Tablan *et al.*, 2004; Pogorzelska *et al.*, 2011).

A evolução da resistência entre isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* é um problema de caráter mundial, já registrado em diferentes países, particularmente aqueles isolados de pacientes em UTI. Esta evolução foi associada com o consumo de antimicrobianos (Hsueh *et al.*, 2002; Sengstock *et al.*, 2010).

Nesse trabalho, foi identificada a evolução temporal da resistência somente em *A. baumannii* associada ao consumo de amicacina ( $p < 0,01$ ). Muito embora tenha sido significativo o aumento do consumo de imipenem ( $p = 0,03$ ) e piperacilina/tazobactam ( $p = 0,04$ ) para *P. aeruginosa*, e de imipenem ( $p < 0,01$ ) para *A. baumannii*, estes e nem os outros antimicrobianos testados foram associados com a evolução da resistência para os microrganismos em estudo. Esse resultado sugere que a resistência aos antimicrobianos possa já estar ocorrendo anteriormente ao início do período definido neste estudo.

Algumas classes de antimicrobianos foram relacionadas com a evolução da resistência, quando os mesmos foram usados para o tratamento de infecções

causadas por bactérias Gram-negativas não fermentadoras. Pacientes com infecção por *P. aeruginosa* que receberam meropenem tiveram maior risco de desenvolvimento de resistência ao meropenem com uma razão de risco ajustada de 11.1 (95% CI, 2,4-51.5). A taxa de ajuste para ciprofloxacina foi 4,1 (95% CI, 1.1-16,2) (Ong *et al.*, 2011).

O consumo de antimicrobianos apresentou variações com aumento para ampicacina, imipenem e piperacilina-tazobactam usada nas infecções por *P. aeruginosa* e, de imipenem usado nas infecções por *A. baumannii*. A ampicilina-sulbactam foi descontinuada de uso dentro das UTIs por opção da CCIH, como forma de poupar esse antimicrobiano, o que explica seu baixo consumo e a ausência nos testes de sensibilidade. Estudos de países europeus têm mostrado constante aumento do consumo de antimicrobianos, apesar de alguns centros isolados terem apresentado diminuição do consumo, mas sempre fora das áreas de alto risco como UTI (EARSS, 2011).

Um estudo retrospectivo desenvolvido em um hospital terciário nos Estados Unidos demonstrou que o uso de quinolona, cefalosporina de terceira geração e imipenem foram associados com aquisição de resistência entre *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*. Entre estes antibióticos, o imipenem foi relacionado com o maior risco (Harbarth *et al.*, 2002).

Na França, em estudo desenvolvido com pacientes de UTI, o risco para *P. aeruginosa* resistente ao imipenem e em menor grau para piperacilina/tazobactam, foi fortemente associado a exposição ao imipenem (Georges *et al.*, 2006). Outro estudo, associou o consumo de outros antibióticos e a resistência de *P. aeruginosa* ao imipenem, como cefalosporinas de espectro

ampliado, combinação de inibidores de  $\beta$ -lactamase, carbapenems, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (correlação de Pearson,  $r > 0.72$  (or  $< -0.72$ ) e  $p < 0.05$ ) e com o crescimento da resistência de *Acinetobacter* ao meropenem; esta associação foi significativa com a maior utilização de cefalosporina de terceira geração ou imipenem (Lee *et al.*, 2004; Hsueh, *et al.*, 2005).

Os dados apresentados demonstram que a taxa de resistência é elevada entre os isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, principalmente, para as drogas mais potentes, com atividade em ambos os microrganismos. Em hospitais brasileiros e de outros países da América Latina, existem relatos de ocorrência de infecções causadas por microrganismos pan resistentes, sensíveis apenas a Polimixina, em isolados clínicos de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (Sader 2000; Andrade *et al.* 2003a; Tognim *et al.*, 2004; Biedenbach, *et al.*, 2004; Sader *et al.*, 2005; Gales, *et al.*, 2006).

No Brasil como um todo, e particularmente no Estado de Goiás, carece de um programa de vigilância com vistas à detecção de fenótipos e genótipos de resistência bacteriana, o que seria muito útil para o estabelecimento de terapia empírica de infecções que ocorrem tanto no ambiente comunitário quanto nos estabelecimentos de saúde. No Estado existem iniciativas isoladas como o estudo desenvolvido por Gonçalves *et al.*, (2009) os quais demonstram elevado nível de resistência em isolados de *P. aeruginosa*, oriundos de um hospital privado, com elevada resistência para imipenem (82,7%), cefepime (88,0%) e ciprofloxacina (97,3%).

Os dados de diferentes estudos que relacionam o uso de antimicrobianos com o desenvolvimento de resistência são aparentemente mais expressivos para antibióticos como ciprofloxacina, imipenem e ceftazidima. Todavia, todo

antimicrobiano poderá selecionar fenótipos de resistência após exposição prolongada, principalmente em concentração subletal (Yehuda, 1999; López-Dupla, 2009).

Estes e outros estudos demonstraram que a prevalência de bactérias multi e pan resistentes é um problema mundial e preocupante que necessita ser enfrentado com vista a reduzir sua expansão e retardar a re-emergência e a emergência de resistência aos antimicrobianos. Para enfrentar este problema foram propostas diversas ações, que podem ter aplicação global e outras devem considerar as características epidemiológicas de cada UTI (Shulman *et al.*, 1971; Rahal *et al.*, 1998; Rubinstein, 1999; Gould, 1999; Warren & Fraser, 2001; Podnos *et al.*, 2001; Olofsson & Cars, 2007; Siegel *et al.*, 2007; Kollef & Micek, 2005; Maragakis & Perl., 2008).

Deve-se destacar que a informação local dos padrões de susceptibilidade é fundamental para direcionar a seleção do antibiótico mais adequado para terapia empírica a fim de que possa reduzir a pressão seletiva.

O estudo teve suas limitações, por haver incluído tão somente alguns antimicrobianos, comumente utilizados para o tratamento das infecções por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Todos os dados foram coletados em um intervalo curto de tempo, que pode ter sido insuficientes para demonstrar a evolução da resistência bacteriana. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível avaliar o perfil de susceptibilidade por microdiluição, que possibilitaria quantificar com mais precisão a resistência aos antibióticos e ainda permitir o ajuste da dose dos mesmos. O estudo foi conduzido em um único centro de investigação, o qual limitou suas generalizações. No entanto, ele estabelece uma referência para futuros estudos.

## 6- CONCLUSÕES

- a mortalidade e o tempo de permanência nas UTI foram maiores nos pacientes com infecção pelas bactérias multirresistentes *A. baumannii* e *P. aeruginosa*.
- o trato respiratório e a corrente sanguínea e foram os principais sítios de infecção por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* multirresistentes.
- o perfil de susceptibilidade revelou que *P. aeruginosa* e *A. baumannii* são altamente resistentes aos antimicrobianos testados.
- não houve mudanças significativas na evolução da resistência aos antimicrobianos para os antibióticos testados, exceto para a amicacina usada nas infecções por *A. baumannii*.
- o consumo de antimicrobianos expresso em DDD por 1000/pacientes/dia variou nos quatro anos de estudo com aumento no consumo de amicacina, imipenem e piperacilina-tazobactam, apenas nos pacientes com infecção por *P. aeruginosa* e para *A. baumannii* o aumento do consumo foi apenas o para o imipenem.
- a relação entre o consumo de antimicrobianos e o aumento da resistência bacteriana não foi significativa.
- novos estudos são necessários com o objetivo de identificar que fatores são determinantes para que o padrão de resistência permaneça tão elevado nessas UTIs.

## 7. REFERÊNCIAS

- Agodi, A; Barchitta M; Ciproso R; Giaquinta L; Romeo MA; Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1155-1161.
- Aly, NY; Al-Mousa HH; Al Asar SM. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. *Med Princ Pract* 2008;17:373-377.
- Anderson, D. J., Kaye, K. S.. Controlling antimicrobial resistance in the hospital. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23 (4): 847-864
- Adriaenssens, N., Coenen, S., Versporten, A., Muller, A., Minalu, G., Faes, C., Vankerckhoven, V., Aerts, M., Hens, N., Molenberghs, G., Goossens, H., *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; in press (supplement issue to be published on 18 November 2011).
- Arda, B., Sipahi OR, Yamazhan T *et al.* Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J. Infect.* 2007;55(1), 41-48.
- Andrade, S. S., Jones Ronald N., Ana C. Vendaval e Helio S. Sader.. Aumento da prevalência da resistência aos antimicrobianos entre isolados de *Pseudomonas aeruginosa* em centros médicos latino-americanos: relatório do ano do Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY (1997-2001). *Jornal da Quimioterapia Antimicrobiana*, 2003; (52) : 140-141.
- Arias, C. A., Murray, B. E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 2009; 360: 439-443.

Barsanti, M. C., Woeltje, K. Infection prevention in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23: 703-725.

Baumann, P; M. Doudoroff, and R. Y. Stanier. A Study of the Moraxella Group II. Oxidative-negative Species (Genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol.* 1968;95 (5) 1520-1541.

Bergey, D. H. ; Robert Earle Buchanan; N E Gibbons; American Society for Microbiology. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, Williams & Wilkins Co. [1974]

Bergmans, DC, Bonten MJ Vantiel FH, Gaillard CA, Van der Geest S, Wilting RM, De Leeuw PW, Stobberingh EE: Cross colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998, 53:1053-1058.

Berlau, J.; H. Aucken, H.; Malnick, and T. Pitt. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18 (3):179-183.

Biedenbach, DJ; Moet GJ; Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 50(1):59-69.

Bonomo, R. A., Szabo, D.. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.*2006; 43 Suppl 2 : S49-S56

Bouvet, P. J. M., Grimont, P. A. D. . Taxonomy of the Genus *Acinetobacter* with the Recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and Emended Descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol.* 1986;36 : 228-240.

Brasil, Ministério da Saúde. (1998). Portaria nº 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998. *Diário Oficial da União*, 13 de maio.

Brisou, J., Prevot, A. R.. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1954;86 (6) : 722-728.

Bueno-Cavanillas, A; Delgado-Rodriguez M; Lopez-Luque A; Schaffino-Cano S; Galvez-Vargas R: influence os nosocomial infection on mortality rate in independent risk factor for hospital mortality rate in na intensive care unit. *Crit Care Med.* 1994;22:55-60.

CDC, Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *MMWR Recomm Rep.* 1994; 43 (RR-13) : 1-132.

Centers for Disease Control and Prevention Website. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Website.. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/hicpac.html>. Accessed March 18, 2009.

Chen, L., F.; Chopra, T.; Keith S. K... Pathogens resistant to antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.*2009; 23: 817-845.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard M 2-A9, 9th ed. CLSI, Wayne, PA. 4. Clinical and Laboratory Standards Institute

Couto, R. C. Pedrosa TMG, Nogueira JM, (1999) *Infecção Hospitalar: epidemiologia e controle*. Medsi, Rio de Janeiro.

Disbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2010;42(10):741-746.

Dijkshoorn, L. H. M. Aucken, P. Gerner-Smidt, M. E. Kaufmann, J. Ursing, and Pitt T. L.. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11 (4) : 329-332.

EARSS. EARSS Annual report 2002. On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, Amsterdã, 2003.

EARSS. *EARSS Annual report 2011*, em <http://www.hpsc.ie/hpsc>

Emori, T. G.; Culver, D. H.; Horan, T. C.. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control*. 1991; 19 (1) : 19-35.

Evans, HL; Lefrak SN; Lyman J; Smith RL; Chong TW; McElearney T; Chulman AR; Hughes MG; Raymond DP; Pruett TL; Sawyer RG. 2007;35(1):89-95.

Fridkin, SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29(4) (Supl.):N64-N68.

- Gales, AC; Jones RN; Sader HL. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006;12(4):315-321.
- Garmendia, JLG; Leyba CO; Montero JG; Jiménez-Jiménez FJ; Paredes CP; Almodóvar AEB; Miner MG. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):939-946.
- Garnacho-Montero, J; Ortiz-Leyba C; Herrera-Melero I; Aldabó-Pallás T; Cayuela-Dominguez A; Marquez-Vacaro JÁ; Carbajal-Guerrero J; Garcia-Garmendia JL. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2): 436-441.
- Garner, J.S. Jarvis, W.R, Emori, T.G. *et al.* CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988;16 (3) : 128-40.
- Gaynes, R; Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:845-854.
- Giske, Christian G., Dominique L. Monnet, Otto Cars . Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*.2008; 52 (3) : 813-821.
- Georges, B; Conil JM; Dubouix A; Archamboud M; Bonnet E; Saivin S; Lauwer-Cancès V; Cristine C; Cougot P; Decun JF; Mathe O; Chabanon G; Marty N; Seguin T; Houin G. Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in intensive care units 2006;34(6):1636-1641.

- Gonçalves, DCPS; Lima ABM; Leão LSNO; Carmo Filho JR; Pimenta FC; Vieira JDG. Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(4):411-414.
- Gould, I. M.. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43: 359-365.
- Griffith, M., E Lazarus D. R., Man P. B., Boger J. A, Hospenthal D. R., and Murray, C. K.. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28 (6) : 720-722.
- Harbarth, S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002;137(12):1353-1359.
- Harbarth, S., Samore, M. H. . Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11 (6) : 794-801.
- Hsueh, PR, Liu CY, Luh KT. Current status of antimicrobial resistance in Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(2):132-137.
- Hsueh, PR; Chen WH; Luh KT. *International Journal of Antimicrobial Agents* Volume 26, Issue 6, December 2005, Pages 463-472.
- Hugh, R., Leifson, E. . The taxonomic significance of fermentative versus oxidative metabolism of carbohydrates by various Gram-negative bacteria. *J Bacteriol.* 1953; 66 (1) : 24-26.
- Ibrahim, EH; Sherman G; Ward S; Fraser VJ; Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-155.

JNJ-38174942, (Doripenem) NDA 22-171: Divisory Committee Briefing Book. Doripenem for injection for the treatment of nosocomial pneumonia. 2008; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. L.L.C. Meeting of Anti-infective Drugs Advisory Committee.

Jones, RN; Huynh HK.; Biedenbach DJ. Activities of Doripenem (S-4661) against Drug-Resistant Clinical Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8): 3136–3140.

Jones, RN; Sader HS; Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(1):71-74.

Klevens, R. M., DDS, Jonathan R. Edwards, Chesley L. Richards, Jr., MD, Teresa C. Horan, Robert P. Gaynes, Daniel A. Pollock Denise M. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122 (2) : 160-166.

Kollef, M. H., Micek, S. T. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33 (8):1845-1853.

Kwon, KT; Kwon KT; Oh WS; Song JH; Chang HH; Jung SI; Kim SW, Ryu S Y; Heo ST; Jung DS, Rhee JY; Shin SY, Ko KS; Peck KR; Lee NY. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteremia. *J. Antimicrob Chemother* 2007;59:525-530

Lawton, RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21 (4) :256-259.

- Lee, SO; Kim NJ; Choi SH; Kim TH; Chung JW; Woo JH; Ryu J; Kim YS. Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: a Case-Control Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1): 224–228.
- Levin, AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999 May;28(5):1008-1011.
- Lisboa, T. Prevalência de infecção nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2007;.19 (4) : 414-420.
- Livermore, D.M.. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003; 36 (Suppl 1) : S11-S23.
- López-Dupla, M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, Soriano A, Marco F, López J, Olona M, Mensa J.. Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to beta-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Am J Infect Control*. 2009 Nov;37(9):753-8.
- Maragakis, L. L., Perl, T. M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;. 46 (8) : 1254-1263.
- Martin, SJ, Micek ST, Wood GC Antimicrobial resistance: Consideration as an adverse drug event. *Crit Care Med*. 2010; 38 (6 Suppl) : S155-61.
- Martins, S. T. *Análise de custos da internação de pacientes de terapia intensiva com infecções causadas por Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii multirresistentes*. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo. 2002.
- McCracken, M. , M. DeCorby, J. Fuller, V. Loo, D. J. Hoban, G. G. Zhanel and M. R. Mulvey. Identification of multidrug- and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Canada: results from CANWARD 2007. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64 (3) : 552-555.

- McGowan, J. E. Jr.. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med.* 2006;119 (6 Suppl 1) : S29-36.
- Merlo, CA, Boyle MP, Diener-West M, *et al* Incidence and risk factors for multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132 (2) : 562–568.
- Messadi, A. A., Lamia, T, Kamel, B, Salima, O, Monia, M, Saida, BR. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care burn unit: a 5-year study, 2000-2004. *Burns.* 2008;. 34 (8) : 1098-1102.
- Mody, L., Kauffman, C.A., McNeil, S.A., Galecki, A.T., Bradley, S.F.,. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (11) : 1467-1474.
- Monnet, DL, Mölsted S, Cars O. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(6):1109-11.
- NNIS, Nosocomial infection rates interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:609-612.
- NNIS, Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control.* 1999;27 (3) : 279-284.
- Nseir, S; Di Pompeo C; Soubrier S; Soubrier S; Delour P; Lenci H; Roussel-Delvallez M; Onimus T; Saulnier F; Mathieu D; Durocher A. First-generation

fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:283-289.

Obritsch, MD, Fish DN MacLaren; Jung R. National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4606-4610.

Olofsson, S. K., Cars, O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (Suppl 2) : S129-S136.

Ong, D.S.Y; Jongerden I. P.; Buiting A. G.; Maurine A.; Leverstein-van H., Speelberg B; Kesecioglu, J.; Bonten M.J.M.. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacter species in intensive care units. November 2011 - Volume 39 - Issue 11 - pp 2458-2463.

Paramythiotou, E; Lucet JC; Timsit JF; Vanjak D; Paugam-Burtz C; Trouillet JL; Belloc S; Kassis N; Karabinis A; Andremont A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004;38:670-677.

Pelupessy, I; Bonten, MJ; Diekmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes fo pathogens within hospital settings. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5601-5605.

Peleg, Anton Y., Seifert Harald, Paterson David L *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. (2008; 21 (3) : 538-582.

Perez, F., Hujer A. M., Hujer K. M., Brooke K. Decker, P. N. Rather, and Bonomo R. A.. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51 (10) : 3471-3484.

Pires, EJVC; Silva Júnior VV; Lopes ACS; Veras DL; Leite LE; Maciel MAV. Análise epidemiológica de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de hospital universitário. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):384-390.

Podnos, YD, Cinat ME, Wilson SE, Cooke J, Gornick W, Thrupp LD. Eradication of multi-drug resistant *Acinetobacter* from an intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2001;. 2 (4) : 297-301.

Pogorzelska, M, Stone PW, Furuya EY, Perencevich EN, Larson EL, Goldmann D, Dick A. Impact of the ventilator bundle on ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *International Journal for Quality in Health Care*. 2011 Oct;23(5):538-44.

Pollack, M.. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell, G. L. *et al.* (Editors). *Principles and practice of infectious diseases*. (pp. 2310-2335) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.

Rahal, J. J., Urban, C., Horn, D., Freeman, K., Segal-Maurer, A. S., Manrer, J. et al.: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998;. 280 (14) : 1233-1237.

Reacher, M.H. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ*. 2000;320 (7229): 213-216.

- Roberts, RR. , Bala Hota, Ibrar Ahmad, R. Douglas Scott II. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (8) : 1175-1184.
- Ribas, RM; Gontijo Filho PP; Cezário RC; Silva PF; Langoni DRP; Duque AS. Fatores de risco para colonização por bactérias hospitalares multirresistentes em pacientes críticos, cirúrgicos e clínicos em um hospital universitário brasileiro. *Ver Med Minas Gerais* 2009;19(3):193-197.
- Rosenthal, V. D MD; Maki Dennis G., MD; Salomao Reinaldo, MD; Moreno, C. Alvarez-, MD; Mehta Y., MD; Higuera F., MD; Cuellar L. E., MD; O. zay Arikan A., MD; Re'douane Abouqal, MD; and Hakan Leblebicioglu, MD. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med*. 2006;145 (8) : 582-591.
- Rubinstein, E. Antimicrobial resistance--pharmacological solutions. *Infection*. 1999;. 27 (Suppl 2) : S32-S34.
- Sader, HS. Antimicrobial resistance in Brazil: comparison of results from two multicenter studies. *Braz J Infect Dis* 2000; Apr;4(2):91-99.
- Sader, HS; Jones RN; Dowzicky MJ; Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005a, 52(3):203-208.
- Sader, HS; Castanheira M; Mendes RE; Toleman M; Walsh TR; Jones RN. Dissemination and diversity of metallo- $\beta$ -lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(1):57-61.

- Sader, HS; Barth A; Ribeiro J; Zoccoli C; Pignatari A C; Gale A C.. Antimicrobial susceptibility of gram-negative Bacilli Isoleted in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2003-2008). *Braz. J. Infect Dis.* 2008; 12 (2) : 3-9.
- Seifert, H., Schulze A., Baginski R., and Pulverer G.. Plasmid DNA fingerprinting of *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 1994; 32 (1) : 82-86.
- Sengstock, DM, Thyagarajan R, Apalara J, Mira A, Chopra T and Kaye KS. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging pathogen among older adults in community hospitals and nursing homes. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (12): 1611-1616.
- Shlaes, D. M. . Role of Antimicrobial Stewardship in Prevention and Control of Antibiotic Resistance. *Curr Infect Dis Rep.* 1991; (4) : 334-337.
- Shorr, A. F.; Owens, Jr R. C. Quality pneumonia care: Distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. *Am J Health Syst Pharm* June 15, 2009 66:S8-S14
- Siegel, J. D. , Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. *Management of multidrug resistant organisms in healthcare settings. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2006.* Acesso em 26/09/2011. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>.
- Silva, E. Pedro MA, Sogayar AC. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004; 8 (4) : R251-R260.
- Souli, M. Galani I, Giamerellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13 (47).

- Struelens, MJ; Carlier E; Maes N; Serruys E; Quint WGV; Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. *J Hosp Infect.* 1993;25(1):15-32.
- Sunenshine, R. H. Wright Marc-Oliver, Maragakis L. L., Harris A. D., Song X., Hebden J., Cosgrove Sara E., Anderson Ashley, Carnell Jennifer, Jernigan D. B., Kleinbaum D. G., Perl Trish M., Standiford H. C., and Srinivasan. A Multidrug-resistant *Acinetobacter* Infection Mortality Rate and Length of Hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13 (1) : 97-103.
- Tablan, OC; Anderson LJ; Besser R; *et al.* CDC Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004; Mar 26;53(RR-3):1-36
- Tacconelli E; Tumbarello M; Bertagnolio S; Citton R; Spanu T, Fadda G; Cauda R. Multidrug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Bloodstream Infections: Analysis of Trends in Prevalence and Epidemiology. *Emerg Infect Dis.* 2002; February; 8(2): 220–221.
- Teixeira, PJZ; Hertz FT; Cruz DB; Caraver F; Hallal RC; Moreira JS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Bras Pneumol* 2004;30(6):540-548.
- Tenover, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med.* 2006; 119 (6 Suppl 1) : S3-S10
- Tognim, MCB; Andrade SS; Silbert S, Gales AC; *et al.* Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Infect Dis* 2004;8:384-291.
- Vincent, J. L. Bihari DJ, Suter PM *et al.*. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995; 274 (8) : 639-44.

- Vincent, J. L. Rello Jordi; Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302 (21) : 2323-2329
- Visca, P.; Colotti, G.; Serino, L.; Verzili, D.; Orsi, N.; Chiancone, E. Metal regulation of siderophore synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* and functional effects of siderophore-metal complexes. *Appl Environ Microbiol.* 1992;58 (9) : 2886-2893.
- Warren, D. K., Fraser, V. J.. Infection control measures to limit antimicrobial resistance. *Crit Care Med.* 2001;29 (4 Suppl) : N128-N134.
- Wawrzyniak, K, A Mikucka, A. Depula, E Gospodarek, K Kusza. Occurrence of alert pathogens in the clinical materials and consumption of antibiotics in the ICU, in the years 2007 and 2008. *Crit Care.* 2010; 14 (Suppl 1): P53.
- WHO. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment.* 2010;. Who, Oslo. 280p.
- Yehuda, Carmeli, Nicolas Troillet, George M. Eliopoulos, and Matthew H. Samore. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 June; 43(6): 1379–1382.
- Ylipalosaari, P; Ala-Kokko TI; Laurila J; Ohtonen P; Syrjalal H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R66.
- Zhanel, R Wiebe, L Dilay, K Thomson. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, 2007;67:1027-1052.

## 8 - ANEXOS

Ficha de coleta de dados de pacientes com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidade de terapia intensiva.

Ficha Nº \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO HCUFGO \_\_\_\_\_

### I - IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome \_\_\_\_\_ Leito \_\_\_\_\_

Sexo M ( ) F ( ) Idade \_\_\_\_\_

Data Admissão HOSPITAL \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data Admissão UTI \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data Alta/Óbito UTI \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Diagnóstico na admissão \_\_\_\_\_

Comorbidades: \_\_\_\_\_

### II – PROCEDÊNCIA \_\_\_\_\_

### V - RESULTADOS DE CULTURAS

1. Agente isolado \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Topografia \_\_\_\_\_ I H ( ) COL ( )

2. Agente isolado \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Topografia \_\_\_\_\_ I H ( ) COL ( )

3. Agente isolado \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Topografia \_\_\_\_\_ I H ( ) COL ( )

4. Agente isolado \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Topografia \_\_\_\_\_ I H ( ) COL ( )

