



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Análise da Evolução da Multirresistência de
Bactérias Gram Negativas no Hospital de
Base de São José do Rio Preto
no período de 1999 a 2008**

**São José do Rio Preto
2011**

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Análise da Evolução da Multirresistência de
Bactérias Gram Negativas no Hospital de
Base de São José do Rio Preto
no período de 1999 a 2008**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Góngora Rubio

São José do Rio Preto
2011

Oliveira, Viviane Decicera Colombo

Análise da Evolução da Multirresistência de Bactérias Gram Negativas no Hospital de Base de São José do Rio Preto no Período de 1999 a 2008 / Viviane Decicera Colombo Oliveira
São José do Rio Preto, 2011

41 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Fernando Góngora Rubio

1. Bactéria Gram Negativa; 2. Multidroga-resistente; 3. Evolução; 4. Hospital Terciário.

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Análise da Evolução da Multirresistência de
Bactérias Gram Negativas no Hospital de
Base de São José do Rio Preto
no período de 1999 a 2008**

Banca Examinadora

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientador: **Prof. Dr.**

2º Examinador: **Prof. Dr.**

3º Examinador: **Prof. Dr.**

Suplentes: **Prof. Dr.**

Prof. Dr.

São José do Rio Preto, __/__/2011

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
1. Introdução	01
1.1. Justificativa.....	10
1.2. Objetivos	10
1.2.1. Geral.....	10
1.2.2. Específicos	10
2. Artigo Científico.....	12
3. Conclusões	32
4. Referências Bibliográficas.....	34
5. Anexos.....	40

Dedicatória

- ✓ Aos meus pais Odair (*in memoriam*) e Aparecida, que foram exemplos de caráter, ensinando-me amar e a respeitar o próximo, valorizar a vida e acima de tudo jamais desistir dos meus ideais.

- ✓ Ao Giovani, meu esposo, pelo companheirismo, carinho e paciência, pelo cuidado que teve com os nossos filhos, nos momentos em que estive ausente.

- ✓ Aos meus filhos Leonardo e Giovana, meu maior tesouro, e por alegrarem cada dia, servindo de incentivo nesta trajetória.

- ✓ A minha irmã, cunhado e sobrinha, pelo amor e carinho que nos une, pelo incentivo e pela confiança nas minhas escolhas e decisões profissionais.

Agradecimentos

- ✓ À Deus. Obrigada pelo amparo em todos os momentos da minha vida. Agradeço por guiar-me no caminho e pelas pessoas que muito me ajudaram neste propósito.

- ✓ Ao meu orientador, Dr. Fernando Góngora Rubio, por compartilhar sua experiência e pelo exemplo profissional, pela oportunidade e paciência, por tudo que me ensinou sobre pesquisa e docência, pela confiança e compreensão. Muito obrigada.

- ✓ Ao Prof. Dr. Humberto Liedtke Júnior, Diretor Geral da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, por sempre ter acreditado no nosso trabalho e com isso possibilitando a nossa formação como pesquisador.

- ✓ Ao Dr. Horácio José Ramalho, Diretor Executivo da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto/FUNFARME, pelo apoio institucional, permitindo assim o desenvolvimento desta pesquisa.

- ✓ À Profa. Dra. Maria de Fátima Farinha Martins Furlan, Coordenadora Geral do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP, pelo apoio institucional, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

- ✓ À Profa. Dra. Vânia Zaqueu Brandão, Coordenadora Auxiliar do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP, pela amizade e incentivo profissional no DEG e dentro desta instituição.

- ✓ À Profa. Dra. Claudia Bernardi Cesarino, Chefe do Departamento Geral de Enfermagem do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP, por acreditar em minha capacidade profissional, pelo carinho e apoio oferecido nesta caminhada.

- ✓ As minhas companheiras do DEG, pela colaboração nos momentos que necessitei, e pelo incentivo nesta trajetória, muito obrigada.

- ✓ Aos Docentes do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP, pelo incentivo, carinho e amizade durante estes anos de convívio.

- ✓ Às Secretárias do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP, pela atenção e respeito compartilhado durante a trajetória acadêmica.

- ✓ Aos Coordenadores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, pelo apoio e incentivo na nossa trajetória dentro desta instituição.

- ✓ Aos Professores da Pós-graduação, pelos ensinamentos e dedicação durante o curso.

- ✓ A minha irmã de coração, Profa. Adriana Pelegrini dos Santos Pereira, pela amizade, cumplicidade.

- ✓ Ao Profa. Dra. Denise Bereta, pelo apoio nos momentos difíceis.

- ✓ A Profa. Margarete Ártico Batista pelas dicas e ajuda com as planilhas.

- ✓ A todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para elaboração deste trabalho.

Lista de Figuras

-
- Figura 1.** Perfil evolutivo do comportamento dos isolados de BGN MDR no hospital, durante o período de 1999 a 2008..... 29
- Figura 2.** Perfil evolutivo do comportamento do *A. baumannii* nos materiais no hospital, durante o período de 1999 a 2008..... 29
- Figura 3.** Perfil evolutivo do comportamento da *P. aeruginosa* nos materiais no hospital, durante o período de 1999 a 2008..... 30

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Distribuição percentual das BGN MDR comparando período inicial e final aumento em vezes e significância, no hospital em 1999 e 2008.....	26
Tabela 2.	Distribuição percentual das BGN MDR em relação aos materiais coletados, no hospital de 1999 a 2008.....	26
Tabela 3.	Distribuição das BGN MDR em relação aos anos e origem, no hospital de 1999 a 2008.....	26
Tabela 4.	Distribuição percentual de <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenêmicos e consumo deste no hospital e nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.....	27
Tabela 5.	Distribuição percentual de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos e <i>K. pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas, e consumo de antimicrobiano, nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.....	27
Tabela 6.	Distribuição percentual de resistência a classes ou grupos de antibióticos da <i>P. aeruginosa</i> e <i>K. pneumoniae</i> , nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.....	27

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AG	- Aminoglicosídeos
ATB	- Antibiótico
BGN	- Bactérias Gram Negativas
BL	- Betalactâmicos
CB	- Carbapenêmicos
CDC	- Centers for Disease Control
DDD	- Dose Diária Definida
IBL	- Inibidores da betalactamases
MDR	- Multidroga-resistente
MRSA	- Meticilino-Resistente
NNISS	- National Nosocomial Infection Surveillance System
OMS	- Organização Mundial da Saúde
R	- Resistência
UTI	- Unidades de Terapia Intensiva
VRE	- Vancomicina-Resistente

A resistência bacteriana hospitalar a múltiplos antibióticos é uma grande preocupação mundial. O objetivo deste estudo foi conhecer os agentes multidroga-resistentes (MDR), materiais clínicos, origem, evolução e correlacionar com a sensibilidade bacteriana e consumo de antimicrobianos. Foram avaliadas 53.316 bactérias de origem nosocomial, num hospital terciário, durante o período de 1999 a 2008. Foi definida a MDR para as bactérias gram negativas (BGN) quando apresentava resistência a duas ou mais classes/grupos de antibióticos. As BGN foram predominantes (66,1%). As BGN MDR tiveram um aumento global de 3,7 vezes no final do período. O *Acinetobacter baumannii* foi o mais prevalente (36,2%). Os materiais mais freqüentes foram urinário e respiratório. Ocorreu um aumento significativo durante o período de 4,8 e 14,6 vezes do *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, respectivamente. Sessenta e sete por cento das BGN MDR foram das UTIs. A resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos aumentou de 7,4% para 57,5% durante o período, concomitante ao aumento do consumo. A resistência da *K. pneumoniae* às cefalosporinas teve um grande aumento durante a década. Houve diminuição da *P. aeruginosa* nos últimos dois anos com uma recuperação da sensibilidade.

Palavras-Chave: 1. Bactéria Gram Negativa; 2. Multidroga-resistente;
3. Evolução; 4. Hospital Terciário.

Hospital bacterial resistance to multiple antibiotics is a great concern worldwide. This study objective was to know the multidrug-resistance (MDR) agents, clinical materials, origin, trends, and to correlate them with the bacterial sensitivity and antimicrobial consumption. A total of 53,316 nosocomial bacteria were assessed in a tertiary hospital during the period from 1999 to 2008. MDR was defined for gram negative bacteria (GNB) when it presented resistance to two or more classes/groups of antibiotics. GNB were predominant (66.1%). GNB MDR had a global increase of 3.7 times in the end of the period. *Acinetobacter baumannii* was the most prevalent (36.2%). The most frequent materials were urinary and respiratory. A significant increase occurred during the period of 4.8 and 14.6 times of the *A. baumannii* and *K. pneumoniae*, respectively. Sixty-seven percent of GNB MDR was from the Intensive Care Units. *A. baumannii* resistance to carbapenemics increased from 7.4% to 57.5% during the period, concomitant to the consumption increase. The resistance of *K. pneumoniae* to the cephalosporins had a high increase during the decade. *P. aeruginosa* decreased in these last two years with a recovery of the sensitivity.

Keywords: 1. Gram Negative Bacteria; 2. Multidrug-Resistance; 3. Trends; 4. Tertiary Hospital.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Com a descoberta dos antibióticos (ATB), acreditou-se que as doenças infecciosas deixariam de ser um problema na prática médica ⁽¹⁾. No entanto, a grande promessa do século XX, esvaeceu-se diante do implacável desenvolvimento de resistência (R) pelas bactérias contra as quais a terapia era empregada. Todas as bactérias desenvolveram algum tipo de R antimicrobiana, situação retratada desde o início da década de 50 ⁽²⁾.

O primeiro mecanismo de R foi documentado em 1940 por Abraham e Chain, isolaram e caracterizaram uma enzima da *Escherichia coli* (época denominada *Bacterium coli*) que hidrolisava a penicilina. Em 1944, Kirby relatou uma enzima similar, a penicilinase, do *Staphylococcus aureus* ⁽¹⁾. Posteriormente em 1960, Gardner isolou bactérias no solo e em fezes humanas resistentes a tetraciclina e estreptomicina, antimicrobianos nunca ainda utilizados pela população local. Essa descoberta ampliou a discussão sobre o tema, e mostrou que a R não é consequência apenas do uso de ATB, mas parte integrante do sistema de defesa de cada bactéria e sua capacidade de se adaptar a ambientes hostis ⁽²⁾.

A R simultânea a múltiplas drogas foi reconhecida pela primeira vez no Japão em 1959, em isolados de *Shigella dysenteriae*. Ao final dos anos 60 e início dos anos 70 emerge a multidroga- resistente (MDR) no *Staphylococcus aureus* e depois numa ampla variedade de bactérias gram negativas (BGN). Os temores de surtos de microorganismos intratáveis foram aliviados com a descoberta de novos ATB, entre eles as cefalosporinas, os inibidores de

betalactamases disponíveis nos anos 80 e as fluoroquinolonas nos anos 90. Contudo, a R a estas classes não tardou a emergir ⁽²⁾.

Uma bactéria é considerada R a um determinado ATB quando o germe é capaz de crescer in vitro em concentrações usualmente alcançáveis no sangue pelo agente antimicrobiano ⁽²⁾. Falagas num estudo de revisão aponta para a problemática da falta de consenso entre pesquisadores, profissionais de saúde e público sobre a definição de MDR, a pesquisa revelou que várias definições têm sido utilizadas, muitas vezes de forma arbitrária, levando a diversas interpretações ⁽³⁾. O termo comumente é empregado para descrever R a duas ou mais classes não relacionadas de ATB, as quais a bactéria é normalmente sensível ⁽²⁾. A resistência a múltiplas drogas é relatada na literatura por meio de várias siglas, sendo MDR- Multidroga-Resistente, a mais utilizada, e PDR Pan-droga resistente fazendo referência resistência a todas as drogas ⁽³⁾.

Na década de 90, o *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecium*, tornaram-se R a todos ATBs na prática clínica, levando ao surgimento das bactérias “pan resistentes”. Este período coincide com a fase em que pouquíssimas novas classes de ATBs foram descobertas, fato este que comprometeu ainda mais a sobrevivência dos pacientes e causou disseminação de patógenos R para outras unidades do hospital, outros serviços de saúde e para a comunidade ⁽²⁾.

O progresso nas condições de saúde foi acompanhado pelo desenvolvimento de hospitais de maior complexidade, assim como maior concentração de pacientes graves encaminhados para estes centros. Os avanços tecnológicos invasivos para suporte destes pacientes e o grande

número de profissionais dedicados aos cuidados intensivos tornam as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), os locais do hospital com as maiores taxas de incidência de infecção hospitalar, variando de 25% a 35%⁽⁴⁾ e o epicentro das bactérias MDR.

Nas últimas décadas, a ocorrência de pacientes hospitalizados colonizados e/ou infectados por microorganismos tem merecido atenção das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar e dos serviços de saúde, especialmente considerando a diversidade de condições clínicas dos pacientes e a variedade das condutas médicas. As infecções nosocomiais são monitoradas, quantificadas e prevenidas como uma questão de segurança para o paciente.

Itokazu em 1996 analisando pacientes de UTIs em 45 estados americanos, durante 4 anos, identificou que R a cefalosporinas de terceira geração era um problema emergente, a R da *Klebsiella pneumoniae* a ceftazidime havia aumentado de 3,6 para 14,4%, *Enterobacter spp* de 30,8 para 38,3%⁽⁵⁾. Dados do Centers for Disease Control (CDC) comparando os períodos 1999 versus 1994-98 avaliando pacientes de UTIs, também mostraram um aumento da R microbiana, sendo que a *Pseudomonas spp* R a quinolonas aumentou 49%, *Escherichia coli* R a cefalosporinas 3ª geração 48%, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA) 40%, *Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE) 40% e *Pseudomonas spp* R imipenem 20%⁽⁶⁾.

Dados do CDC analisando o período, 2003 versus 1998-2002 de pacientes em UTIs, observaram um aumento de 12% para VRE, 11% MRSA e 47% para *Klebsiella pneumoniae* R a cefalosporinas de 3ª geração. A

Pseudomonas aeruginosa mostrou aumentos de resistências variadas, sendo: imipenem 15%, quinolonas 9%, cefalosporinas de 3ª geração 20% ⁽⁷⁾ .

Gaynes analisando dados do National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) de 1986 a 2003 para determinar a epidemiologia de BGN em UTIs, verificou que episódios de pneumonia associados ao *Acinetobacter spp* haviam aumentado de 4% para 7% respectivamente, e a resistência a carbapenêmicos neste grupo havia aumentado de 0 para quase 20% no final do período. A proporção de enterobactérias R a cefalosporinas de terceira geração aumentou quase dez vezes para *K. pneumoniae* e mais de duas vezes para *Escherichia coli* ⁽⁸⁾ .

O uso de ATB tem estabelecido um importante papel para a ocorrência de R bacteriana ⁽⁹⁻¹¹⁾ . O perfil de sensibilidade dos pacientes é afetado não somente pelo uso de um único agente antimicrobiano, mas pela utilização de vários ⁽¹²⁾, sendo a maior resistência associada ao uso intensivo e prolongado de antimicrobianos ⁽¹³⁾ . Apesar de disponibilizar informações e orientações, muitos antibióticos são indicados ou prescritos de forma incorreta, tornando-se necessário, programas de vigilância, para racionalizar e controlar o consumo destes. Entre os métodos para mensurar o consumo de ATB a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a metodologia ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose) ⁽¹⁴⁾ , através desta, é possível converter dados de consumo de medicamentos de diferentes origens, em unidades comparáveis e permite monitorar o consumo de antibióticos e correlacionar com a MDR.

Como conseqüência da resistência intrínseca ou adquirida dos microorganismos aos ATB, uma guerra que parecia vencida vem ressurgindo. Indiscutivelmente a resistência microbiana é um problema crescente nos modernos hospitais. O aumento da severidade das doenças, imunidade comprometida dos pacientes, uso frequente de antibióticos de largo espectro e a inserção de vários dispositivos invasivos, têm impulsionado e favorecido o aparecimento de microorganismos MDR ⁽²⁾.

Neste contexto, as bactérias gram-negativas não fermentadoras têm um papel especial, e representam uma dificuldade para a comunidade de saúde, pois a MDR neste grupo chegou ao máximo, fato este constatado por McGowan. Neste estudo, a *P. aeruginosa* e o *A. baumannii* adquiriram resistência a praticamente todos os antibióticos utilizados, incluindo antipseudomonas (penicilinas e cefalosporinas), aminoglicosídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim e carbapenêmicos ⁽¹⁵⁾. A proporção de *P. aeruginosa* MDR aumentou três vezes entre 1993 e 2002 ⁽¹⁶⁾.

De acordo com estudo realizado por D'Agata, BGN MDR provenientes de infecções nosocomiais, num único centro, tiveram um aumento significativo e rápido entre 1994 e 2002, passando de 1% a 16% para *P. aeruginosa*, 4% a 13% para *Enterobactérias spp*, 0,5% a 17% para *Klebsiella spp*, 0% a 9% para *Proteus spp* e 0,2% a 4% para *Escherichia coli*. O padrão mais comum de MDR foi a co-resistência para quinolonas, cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos ⁽¹⁷⁾.

Dados do programa de vigilância antimicrobiana (SENTRY), de 1997 a 2001 mostraram um aumento da MDR em isolados de sangue de *P. aeruginosa* (R piperacilina tazobactam, ceftazidima, imipenem e gentamicina), sendo maior na América latina, aumentando de 12% para 17,6%, seguido pela Europa de 5,1% para 14,2% e Norte América de 1,6% para 2,5%⁽¹⁸⁾.

No período de 1997 a 2001, o sistema de vigilância Europeu EARSS mostrou um aumento da resistência da *P. aeruginosa* a carbapenêmicos em isolados do sangue na maioria dos países da Europa⁽¹⁹⁾. Dados do sistema de vigilância britânico de 2002 a 2005 (British Society for Antimicrobial Chemotherapy - BSAC) mostraram em 2005 um aumento da resistência de *A. baumannii* maior que 30% para gentamicina, piperacilina/tazobactam em bacteremias⁽²⁰⁾.

Um estudo avaliando 55.330 isolados de *A. baumannii* entre 2002 e 2008 mostrou que o número de MDR teve um aumento de 20,6% para 49,2%, respectivamente, em isolados de sangue. A resistência a carbapenêmicos aumentou de 22% para 52% durante o período⁽²¹⁾.

Vonberg avaliando a epidemiologia de BGN MDR em hospital escola durante três anos, num período endêmico, encontrou os seguintes resultados: a incidência de BGN MDR foi 0,43% por 1000 pacientes/dia, com um tempo médio de internação de 37,5 dias, os pacientes permaneceram isolados durante 22,6 dias, as UTIs foram os locais aonde mais se isolaram microorganismos MDR, a *P. aeruginosa* representou 40,2% dos isolados, o material respiratório foi o mais frequente e 108 casos foram patógenos pan resistentes⁽²²⁾.

Kallen avaliando a epidemiologia recente das BGN MDR nos Estados Unidos da América do Norte, utilizou dados do CDC/NNIS e do National Healthcare Safety Network (NHSN) de 2000 a 2008, mostrando que nas UTIs houve um aumento da frequência do *A. baumannii* de 64% para 74%, a *K. pneumoniae* e *Escherichia coli* passaram de 7% para 13% e a *P. aeruginosa* oscilou de 17 a 22% no período. Todos estes resultados são representativos de infecções respiratórias relacionadas á ventilação mecânica, infecção do trato urinário relacionado a cateter e infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter central ⁽²³⁾ .

Na conferência da European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency (ECDC/EMA) foi apresentado em relatório pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças e Agência Europeia dos Medicamentos, onde informaram que as bactérias MDR são responsáveis por 25000 óbitos por ano e que existe uma escassez no desenvolvimento de novos antimicrobianos, principalmente com relação a tratamento de infecções por BGN ⁽²⁴⁾ .

Outro relatório recente, publicado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, abordando especificamente três categorias de BGN MDR (*Escherichia coli* e *Klebsiella spp* resistentes a cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp* resistentes a carbapenêmicos) relata a dificuldade em tratar essas infecções em decorrência de poucas opções terapêuticas ⁽²⁵⁾ .

Falagas realizando uma revisão sistemática da literatura entre 1985 e 2005, constatou que os principais fatores de risco para aquisição de *P.*

aeruginosa e *A. baumannii* MDR foram o uso prévio de antibióticos carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira geração, fluroquinolonas e a pobre adesão a medidas de prevenção e controle, entre outros ⁽²⁶⁾.

Como conseqüências desta MDR em BGN, temos aumento nas taxas de mortalidade, assim como, maior tempo de internação e custos hospitalares mais elevados ⁽²⁷⁻²⁸⁾. Tais conseqüências também foram encontradas num estudo de revisão que avaliou o impacto de bactérias gram negativas resistentes em pacientes de UTI ⁽²⁹⁾.

No Brasil, a magnitude do problema de resistência microbiana não é completamente conhecida. A ANVISA em conjunto com instituições internacionais criou a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (rede RM) desde 2004, com a proposta de mapear o perfil de sensibilidade desses microorganismos que causam infecções hospitalares, e assim monitorar e controlar a resistência destes aos antimicrobianos⁽³⁰⁾. Pesquisadores brasileiros têm evidenciado o grande impacto das infecções causadas por estes patógenos MDR no sistema hospitalar do país. Um estudo realizado em pacientes de UTI que desenvolveram pneumonia associada à ventilação mecânica mostrou que, 82,4% eram microorganismos MDR. A *P. aeruginosa* foi o segundo agente mais freqüente (17,6%) com 56,2% de MDR, o *A. baumannii* teve 87,5% de MDR e outros BGN não fermentadores tiveram 87,5% de MDR ⁽²⁸⁾.

1.1. Justificativa

Poucos estudos em nosso meio avaliaram a evolução da resistência global nas BGN MDR. Em nossa instituição, devido à complexidade crescente observamos na prática diária, um aumento contínuo de vários tipos de fenômenos de multirresistência. De acordo com a literatura, existem diferenças geográficas, diversas taxas de sensibilidade e mecanismos específicos de resistência característicos de cada região e cada instituição, portanto torna-se indispensável conhecer a epidemiologia local.

1.2. Objetivos

1.2.1. Geral

- ✓ Descrever e analisar a evolução das bactérias gram negativas multidroga-resistentes de origem nosocomial, no Hospital de Base de São José do Rio Preto no período de 1999 a 2008.

1.2.2. Específicos

- ✓ Descrever os espécimes clínicos e a distribuição das espécies isoladas de bactérias gram negativas multidroga-resistentes, durante o período de estudo;

- ✓ Correlacionar os espécimes clínicos e as espécies isoladas de bactérias gram negativas multidroga-resistentes com a origem destes, durante o período de estudo;
- ✓ Selecionar as espécies e origem mais frequentes e correlacioná-las com a sensibilidade bacteriana e consumo de antimicrobianos.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

2. ARTIGO CIENTÍFICO

Evolução das Bactérias Gram Negativas Multidroga-Resistentes num Hospital Terciário, no Brasil - Estudo de uma Década

Resumo

A resistência bacteriana hospitalar a múltiplos antibióticos é uma grande preocupação mundial. O objetivo deste estudo foi conhecer os agentes multidroga-resistentes (MDR), materiais clínicos, origem, evolução e correlacionar com a sensibilidade bacteriana e consumo de antimicrobianos. Foram avaliadas 53.316 bactérias de origem nosocomial, num hospital terciário, durante o período de 1999 a 2008. Foi definida a MDR para as bactérias gram negativas (BGN) quando apresentava resistência a duas ou mais classes/grupos de antibióticos. As BGN foram predominantes (66,1%). As BGN MDR tiveram um aumento global de 3,7 vezes no final do período. O *Acinetobacter baumannii* foi o mais prevalente (36,2%). Os materiais mais frequentes foram urinário e respiratório. Ocorreu um aumento significativo durante o período de 4,8 e 14,6 vezes do *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, respectivamente. Sessenta e sete por cento das BGN MDR foram das UTIs. A resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos aumentou de 7,4% para 57,5% durante o período, concomitante ao aumento do consumo. A resistência da *K. pneumoniae* às cefalosporinas teve um grande aumento durante a década. Houve diminuição da *P. aeruginosa* nos últimos dois anos com uma recuperação da sensibilidade.

Palavras-Chave: 1. Bactéria Gram Negativa; 2. Multidroga-resistente; 3. Evolução; 4. Hospital Terciário.

INTRODUÇÃO

Atualmente as infecções por bactérias multidroga-resistentes (MDR) são consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública. O controle da emergência destes patógenos multirresistentes representa um desafio para os gestores e profissionais de saúde. Entre os microrganismos têm se destacado as bactérias gram negativas (BGN), tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias como a *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamases de espectro estendido (ESBL)¹, todas estas com pouquíssimas opções terapêuticas². Vários estudos têm demonstrado o impacto destas infecções nosocomiais na morbimortalidade, como também no tempo de internação e custos hospitalares^{3,4}.

Nas últimas décadas houve um rápido aumento destas cepas MDR, documentado em vários países da Europa⁵ e nos Estados Unidos da América do Norte⁶. Mera estudou 55.330 cepas de *A. baumannii* mostrando um aumento da resistência aos carbapenêmicos de 22% em 2002 para 52% em 2008⁷. Recentemente, outro estudo americano, utilizando dados do Centers for Disease Control (CDC) avaliou a epidemiologia dos bacilos gram negativos MDR de 2000 a 2008, mostrando que nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) houve um aumento da frequência do *A. baumannii* de 64% para 74%, a *K. pneumoniae* e *Escherichia coli* passaram de 7% para 13% e a *P. aeruginosa* oscilou de 17 a 22% durante o período⁸.

Dados do programa de vigilância antimicrobiana (SENTRY), têm documentado o aumento dos MDR na América Latina⁹. No Brasil a magnitude do problema não é bem conhecida, mais pesquisadores têm documentado esta ocorrência em estudos clínicos microbiológicos¹⁰⁻¹². O sistema Nacional de Vigilância Sanitária monitora a resistência microbiana através de um programa denominado rede RM¹³.

Poucos estudos avaliam hospitais em relação à epidemiologia e evolução da resistência global das BGN MDR¹⁴. Em nosso hospital, devido à complexidade crescente, observamos na prática diária, um aumento contínuo de vários tipos de fenômenos de multirresistência. De acordo com a literatura, existem diferenças geográficas, diversas taxas de sensibilidade e mecanismos específicos de resistência

característicos de cada região e cada instituição, portanto torna-se indispensável conhecer a epidemiologia local. Nosso objetivo foi descrever e correlacionar os espécimes clínicos e a distribuição das espécies isoladas de bactérias gram negativas MDR com a origem destas; avaliar a evolução dos isolados e a sensibilidade bacteriana dos agentes mais frequentes; selecionar as espécies, materiais e origem mais frequentes e correlacioná-las com a sensibilidade bacteriana e consumo de antimicrobianos num hospital de ensino terciário.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, referente ao período de 1 de janeiro 1999 a 31 de dezembro 2008. Este foi realizado em um Hospital Escola, de nível terciário, vinculado à Faculdade de Medicina, onde 80% do atendimento é público e 20% privado. O Hospital disponibiliza 40 especialidades médicas, com 3.500 internações por mês. Possui 714 leitos, destes 574 são públicos. Enfermarias: 188 clínicas, 227 cirúrgicas, 72 obstétricas, 75 pediátricas e 14 leitos de hospital dia. Existem 138 leitos de Unidade de Terapia Intensiva: 43 Pediátrica e/ou Neonatal, 61 Adulto clínico-cirúrgica I e II, 20 adulto cardiológica clínico-cirúrgica e 14 unidade intermediária. São realizados procedimentos de alta complexidade inclusive transplantes de órgãos (medula óssea, fígado, rim e coração.), assim como cirurgia cardíaca infantil. O serviço de microbiologia do laboratório central realiza todos os exames do hospital, fazendo 9.500 exames/mês.

Por meio do sistema informatizado do banco de dados do Laboratório de Microbiologia iniciamos a seleção, verificando a frequência dos microorganismos isolados entre os anos de 1999 a 2008. Foram incluídas no estudo apenas as amostras clínicas isoladas de origem hospitalar procedentes de enfermarias e UTIs, sendo excluídas amostras ambulatoriais e do setor de emergência. Para evitar duplicidade dos resultados, exceto para material ponta de cateter foram consideradas apenas a primeira amostra do mês, sendo excluídas as demais. Depois de verificada a frequência, optamos por estudar as 12 BGN mais frequentes. Após esta seleção foram identificadas as bactérias MDR. De 12 espécies BGN MDR somente cinco foram escolhidas como as mais frequentes e relevantes para o estudo. Foi definido MDR toda BGN que

apresentasse resistência a duas ou mais classes/grupos distintos de ATB. A classe dos betalactâmicos foi avaliada em grupos separados. A bactéria deveria apresentar resistência a todos os ATB da classe e/ou grupo. Todos os ATBs da classe/grupo que foram testados são da rotina do laboratório e utilizados na prática clínica de acordo com os critérios do National Committee for Clinical and Laboratory Standards/ Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS/CLSI) e deviam resultar no antibiograma intermediário ou resistente. O laboratório utiliza como rotina o método de disco-difusão de Kirby-bauer (CLSI), para Polimixina B foi utilizado E test. As classes/grupos consideradas foram: Aminoglicosídeos (AG) (amicacina e gentamicina), Quinolona (ciprofloxacina), Betalactâmicos (BL) (cefalosporinas, inibidores de betalactamases (IBL), carbapenêmicos (CB)) e Polimixina B. A exceção do material urinário na qual foram avaliadas todas as classes/grupos de ATB, o antibiograma utilizava os seguintes ATBs para os seguintes agentes: *Acinetobacter baumannii*: A/G, BL: cefalosporinas (ceftazidima, cefepima e ceftriaxona), IBL (ampicilina/sulbactam), CB: (imipenem e meropenem), Quinolona, Polimixina B; *Pseudomonas aeruginosa*: A/G, BL: cefalosporinas (ceftazidima e cefepima), IBL (piperacilina/tazobactam), CB: (imipenem e meropenem), Quinolona e Polimixina B; outros BGN: AG, BL: cefalosporinas (ceftazidima, cefepima e ceftriaxona), IBL (piperacilina/tazobactam), CB: (imipenem), Quinolona e Polimixina B.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: espécies microbianas, espécimes clínicos, origem dos isolados (UTI e não UTI) e sensibilidade antimicrobiana. O consumo de antimicrobianos foi consultado através do banco de dados da farmácia e utilizada a dose diária definida (DDD)¹⁵ e dividida pelo total de pacientes dia de cada unidade por 1000.

Os dados foram analisados utilizando o programa Excel, versão 2007 (Microsoft, Brasil), cálculos qualitativos percentuais com abordagem de gráficos, teste qui-quadrado e teste de correlação de Pearson. Foi utilizado como significante o valor de $P \leq 0,05$. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram isoladas 53.316 bactérias de origem hospitalar. Destas, 35.250 (66,1%) foram BGN e 18.066 (33,9%) Cocos Gram Positivos (CGP). As 12 BGN mais frequentes totalizaram 29.824 (84,6%) e foram selecionadas para avaliar a MDR e os restantes não tinham interesse microbiológico ou epidemiológico. Foram caracterizados como BGN MDR 10.732 (36,0%), sendo que os cinco primeiros agentes (9.416) representaram 87,7% e foram escolhidos para análise. A distribuição destes foi a seguinte: *Acinetobacter baumannii* 3.410 (36,2%), *Pseudomonas aeruginosa* 2.700 (28,7%), *Klebsiella pneumoniae* 2.173 (23,1%), *Echerichia coli* 577 (6,1%) e *Citrobacter freundii* 556 (5,9%) (tabela 1).

Quando avaliado o total dos materiais do estudo verificamos que a frequência foi a seguinte: urinário 30%, respiratório 25,4%, sangue e cateter 23,8%, secreções 17,4% e outros 3,4%. Analisando os materiais de acordo com os agentes verificamos que o respiratório e sangue/cateter foram os mais frequentes para *A. baumannii* (50,7%/47,8%), respectivamente e para *K. pneumoniae*, *E. coli* e *C. freundii* o material mais frequente foi o urinário. Em relação, a *P. aeruginosa* observamos uma distribuição homogênea dos materiais (tabela 2).

Em relação à evolução do total de BGN MDR, observamos na tabela 1 que no início do período em 1999 eram 332 (3,5%) e no final em 2008 eram 1221 (13%) isolados ($p < 0,001$). Para os diferentes agentes a evolução, quando comparados os períodos, foi a seguinte: *A. baumannii* 111/537 e *K. pneumoniae* 27/394 ($p < 0,001$), respectivamente. *P. aeruginosa* 142/211, *E. coli* 32/39 e *C. freundii* 20/40 ($p > 0,005$), respectivamente (tabela 1). Na figura 2 observamos um aumento progressivo do *A. baumannii* para os materiais respiratórios, sangue e cateter ($P = 0,002$), já para os outros materiais houve estabilidade ao longo do período. Na figura 1 observamos um aumento através dos anos do *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, já para *P. aeruginosa* verificamos um aumento até 2006 com uma diminuição nos últimos dois anos. *E. coli* e *C. freundii* permaneceram estáveis durante o período.

Em relação à origem das BGN MDR (Tabela 3) verificamos que os isolados da UTI apresentaram uma frequência de 6314 (67,0%) comparada com 3102 (33%) nos isolados fora da UTI ($P < 0,001$). Do total de isolados das UTIs, três unidades (UTI I 48,5%, UTI II 19,3% e Unidade Intermediária 15,3%) representaram 83,1% destes.

Quando avaliada a evolução dos agentes nas UTIs observamos que houve um aumento progressivo para *A. baumannii* e *P. aeruginosa* ($p < 0,001$), já para *C. freundii* foi significante fora das UTIs ($p=0,002$)

Na tabela 4 observamos que houve um aumento progressivo da resistência do *A. baumannii* no hospital durante o período do estudo de 7,4% para 57,5%. Na UTI I e II apresentou um aumento de resistência nos anos de 1999 e 2008 da seguinte maneira, respectivamente: 9,3% para 62,5% e 0% para 55,7%. Concomitante também ocorreu um aumento progressivo do consumo de carbapenêmicos, sendo que na UTI I o período inicial foi de 88 para 248 no período final, na UTI II o consumo foi mensurado a partir de 2001 e apresentou no período inicial 23,4 para 221 no período final. Para os anos de 1999 e 2000 não havia dados disponíveis.

Em relação à resistência aos aminoglicosídeos, quando analisamos *A. baumannii* observamos que houve um aumento da resistência de 3,5% em 1999 para 14,8% em 2008, representado um aumento de 4,3 vezes. Já quando analisados os cinco agentes em conjunto verificamos que houve um aumento da resistência de 3,4% para 10,4%, no mesmo período, representado um aumento de 3 vezes.

Na tabela 5 observamos que na UTI I e II houve um aumento progressivo da resistência da *P. aeruginosa* a carbapenêmicos e da *K. pneumoniae* a cefalosporinas durante o período, aumentando de 1999 para 2008 de: 0% / 36,4% para 64,6% / 96,9%, respectivamente. Verificamos um aumento progressivo do consumo em DDD de carbapenêmicos/cefalosporinas a partir de 2001 de 73,0/417,5 período inicial, para 221,8/494,9 no período final, respectivamente para UTI I/II.

Na tabela 6 verificamos que para *P. aeruginosa* houve uma correlação entre o aumento e diminuição da frequência dos isolados, com aumento e diminuição do número de classes/grupos de antibióticos resistentes ao longo do tempo. Para *K. pneumoniae* observamos um aumento progressivo dos isolados ao longo do tempo e uma correlação entre a diminuição da resistência para duas classes/grupos e aumento para três classes/grupos.

DISCUSSÃO

O estudo avaliou o isolado bacteriano e correlacionou com os espécimes clínicos, origem, consumo e perfil antimicrobiano. Utilizou o critério de seleção de MDR de acordo com os grupos de antimicrobianos utilizados na rotina clínica. Avaliamos a classe de BL em grupos separados. Utilizamos dois ou mais classes/grupos para nosso critério de definição. Este critério é usado de forma variável e arbitrário na literatura¹⁶. Da mesma forma é muito difícil criar um critério específico para cada espécie bacteriana, portanto optamos por utilizar nosso critério para todas as BGN estudadas.

Observamos que durante o período de estudo a frequência de BGN de origem hospitalar foi 1,95 vezes maior que a de CGP. Esta proporção pode variar de acordo com a população estudada (enfermaria e/ou UTI). Das 12 espécies mais frequentes selecionadas, 36% foram BGN MDR, sendo que os cinco agentes mais frequentes (9416) representaram 87,7% e foram escolhidos para avaliação epidemiológica. As três primeiras BGN-MDR (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*) representaram 88% do total (tabela1). Dados recentes do CDC/NNISS avaliando a epidemiologia das BGN MDR nos Estados Unidos verificaram que estes agentes são os mais prevalentes⁸. Entretanto, este estudo avaliou exclusivamente pacientes de UTI, clínico-cirúrgicos e isolados referentes a três infecções relacionadas a dispositivos (corrente sanguínea/cateter; urinário/sonda vesical e respiratória/ventilação mecânica). Contudo, constatamos que em nosso estudo 67% dos isolados eram de UTIs ($P < 0,001$) e 79,1% destes isolados eram materiais relacionados com as três infecções desse estudo, portanto nossa amostra é majoritariamente de pacientes oriundos da terapia intensiva e com materiais semelhantes, podendo ser comparadas essas duas populações.

Constatamos um equilíbrio na maioria dos materiais clínicos. O material mais frequente foi o urinário (30%), seguido do respiratório (25,3%) e sangue/cateter (23,8%) (tabela 2). Num estudo semelhante ao nosso avaliando a epidemiologia BGN MDR na Alemanha num hospital terciário encontrou que o material mais frequente foi o trato respiratório inferior (21,3%), urinário (18,1%) e sangue/cateter (6,8%), mostrando um aumento global dos materiais em nossa população¹⁴. Quando comparamos a diferença entre o total do material isolado nas enfermarias e nas UTIs estes estavam distribuídos nas seguintes porcentagens, respectivamente: respiratório 4,5/35,6; urinário 44,8/22,7 e sangue e cateter 18,7/26,3 constatamos que o material respiratório apresentou uma

diferença importante, provavelmente devido a maior coleta de material de aspirado traqueal nas UTIs. O material urinário foi quase o dobro nas enfermarias que nas UTIs. Sangue e cateter apresentaram uma diferença menor. Quando analisados os três materiais mais freqüentes de acordo com os agentes, verificamos que o respiratório foi mais freqüente para *A. baumannii* (50,7%) e *P. aeruginosa* (31,6%) e para os demais agentes foi o urinário.

Em relação à evolução do total de BGN-MDR verificamos na tabela 1 e 4, respectivamente, que durante a década houve um aumento de 332 para 1221 no final do período, correspondendo a um aumento de 3,7 vezes e observamos um aumento progressivo do total de BGN MDR através dos anos. Na tabela 1 observamos que *A. baumannii*, e *K. pneumoniae* apresentaram, respectivamente, no final do período um aumento significativo de 4,8 e 14,6 vezes. Vários estudos documentaram o aumento de *A. baumannii*^{7,17}, e *K. pneumoniae* na última década⁸. A *P. aeruginosa* apresentou um aumento não significativo de 1,5 vezes. No estudo de Kallen⁸, foi observada uma queda da *P. aeruginosa* MDR no material urinário e bacteremias, porém a frequência total se manteve estável de 2000 a 2008, provavelmente devido à frequência maior de material respiratório. É difícil a comparação de nossos resultados pois a maioria dos estudos na literatura avaliam um agente com algum antimicrobiano específico e/ou analisam material exclusivo de UTI, provenientes de dados nacionais como o NNIS/EUA.

Constatamos que houve uma maioria significativa das BGN MDR isolados nas UTIs, três unidades (UTI I 48,5%, UTI II 19,3% e Unidade Intermediária 15,3%) acumularam a maioria dos BGN MDR (83,1%), sendo que estas unidades são de adultos e clínico-cirúrgicas. Na tabela 5 verificamos um aumento significativo e progressivo nas UTIs para *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Na figura 2, quando avaliados os materiais do *A. baumannii* globalmente através do tempo observamos uma associação significativa no aumento do material respiratório e sangue/cateter principalmente a partir de 2005/2004, respectivamente. Houve um aumento na rotina de coleta de material respiratório (aspirado traqueal) a partir de 2004 nas UTIs. Entretanto, observamos um aumento simultâneo a partir desta data das hemoculturas, sugerindo que o aumento da frequência do material respiratório não estava relacionado exclusivamente à coleta. Na figura 3, quando avaliados os materiais da *P. aeruginosa* globalmente através do tempo observamos uma associação significativa no aumento do material respiratório e urinário

até o ano de 2005 e 2004, respectivamente. A partir destas datas observamos uma queda destes materiais, justificando um aumento global nas culturas não significantes tabela 1. Não avaliamos de forma separada os materiais nas UTIs, portanto não conhecemos o motivo da significância do aumento nestas. Na tabela 3 quando avaliamos o *C. freundii* foi significativa fora das UTIs. Observamos que o material desta bactéria de forma global é predominantemente urinário (tabela 2).

Na tabela 4, observamos um aumento da resistência do *A. baumannii* a partir de 2004 de forma global no hospital e nas UTIs I e II. Verificamos uma oscilação em níveis altos do consumo de carbapenêmicos na UTI I até 2005, a partir de 2006 constatamos concomitantemente um aumento da resistência e do consumo. Na UTI II o aumento da resistência foi mais tardio uma vez que essa unidade foi criada em 1999, entretanto, observamos que a partir de 2004 houve um aumento concomitante da resistência e consumo de carbapenêmicos. Destacamos que a introdução dos carbapenêmicos não originais, foi a partir de 2004, podendo justificar em parte o aumento no consumo. Um estudo avaliando o *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos de 2002 a 2008, nos Estados Unidos de America do Norte, constatou este aumento de 24% em 2004 para 52% em 2008, embora sejam populações diferentes observamos semelhanças na evolução da resistência⁷.

Em relação aos aminoglicosídeos apesar de ter tido um aumento da resistência de mais de 3 vezes nos últimos anos, os níveis de resistência podem ser considerados baixos se comparados com outros antibióticos, podendo esta classe representar ainda uma alternativa terapêutica para estes agentes.

Na tabela 5, quando avaliamos a resistência da *P. aeruginosa* a carbapenêmicos verificamos que apesar da queda do número de MDR nos anos de 2007 e 2008, como foi ilustrado na figura 1, constatamos uma oscilação em níveis altos acima de 50% da resistência e um aumento do consumo nos últimos anos. Provavelmente a estabilidade da resistência da *P. aeruginosa* foi conseqüente ao consumo de carbapenêmicos usados para tratar pacientes com *A. baumannii*. É importante lembrar que este consumo é global e não relacionado a uma determinada bactéria. No estudo de Kallen foi verificado que não houve aumento da *P. aeruginosa* MDR durante o período de 2000 a 2008, dado semelhante ao nosso. Em relação a *K. pneumoniae* observamos um aumento progressivo

da resistência a cefalosporinas durante a década, iniciando com 36,4% e culminando com 96,9%. Em relação ao consumo das cefalosporinas observamos uma oscilação discreta, representando um aumento de 18,5% do consumo inicial ao final do período. Quando comparados os consumos em 2004 de carbapenêmicos/cefalosporinas das UTIs I-II, 70,3/578,1, respectivamente, com o consumo do relatório NNISS 2004/UTI clínico-cirúrgica no percentil 90% foi de 62,9/200,6. Observamos que estes dados de consumo são menores que os verificados em nossos resultados. A partir de 2006 não existem dados publicados de consumo nos novos relatórios do CDC/NHSN¹⁸.

Na tabela 6, verificamos que para *P. aeruginosa* houve um aumento de resistência a quatro e cinco classes/grupos de ATB até o ano 2006, a partir desta data diminuiu a resistência para duas e três classes. Foi observada uma baixíssima resistência a 6 classes/grupos (bactérias pan-resistentes). Estes dados são concordantes com a diminuição detectada de forma global nos últimos 2 anos na figura 1. Mostrando que além da diminuição da frequência de MDR houve uma recuperação da sensibilidade. Em relação a *K. pneumoniae* verificamos que através do tempo houve uma diminuição da resistência a duas classes/grupos e uma oscilação na resistência de 3 e 4 classes/grupos. Provavelmente a perda dessa classe/grupo foi a de cefalosporinas, como foi ilustrado na tabela 5. Foi observada uma baixíssima resistência a 5 classes/grupos e nenhuma a 6.

Como limitações do estudo podemos mencionar: a utilização de nossa definição de MDR de dois ou mais classes/grupos não é utilizada unanimemente na literatura. Nosso material não representa isolados exclusivamente provenientes de infecções nosocomiais.

Neste estudo, podemos concluir que nesta década avaliada houve uma predominância das BGN, assim como um aumento progressivo das BGN MDR, sendo mais prevalente o *A. baumannii* e o maior aumento durante o período foi da *K. pneumoniae*. Detectamos uma queda da *P. aeruginosa* nos últimos dois anos. O material respiratório foi o mais importante e relacionado com *A. baumani*. As UTIs foram o principal local de origem das MDR. Verificamos uma perda da sensibilidade do *A. baumannii* de forma importante, principalmente a partir de 2004 e concomitante com aumento do consumo de carbapenêmicos. A resistência a cefalosporinas teve um

aumento dramático durante a década. Medidas de prevenção e controle de disseminação e do uso racional de antibióticos são prioritárias para otimização do custo hospitalar. Estudos futuros avaliando especificamente as espécies de BGN-MDR, correlacionando com as síndromes clínicas e análise de mortalidade e planejamento prospectivo de monitorização microbiológica são necessários.

REFERÊNCIAS

- 1-Archibald LK. Gram-negative, hospital-acquired infections: a growing problem. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(10):809-11.
- 2- Urgently needed: new antibiotics. *Lancet.* 2009;374(9705):1868.
- 3- Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):813-21.
- 4- Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1463-9.
- 5-Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47):1-11.
- 6 -D'Agata EM. Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, Gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(10):842-6.
- 7-Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahn DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist.* 2010;16(3):209-15.
- 8- Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug resistant gram negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(Suppl 1):S51-4.
- 9- Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader H. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(1):140-1.
- 10- Ribeiro J, Mendes RE, Domingos R, França E, Silbert S, Jones RN, et al. Microbiological and epidemiological characterization of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a Brazilian tertiary hospital: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Chemother.* 2006;18(5):461-7.
- 11- Arnoni MV, Berezin EN, Martino MD. Risk factors for nosocomial bloodstream infection caused by multidrug resistant gram-negative bacilli in pediatrics. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(2):267-71.
- 12- Antonio CS, Neves PR, Medeiros M, Mamizuka EM, Elmor de Araújo MR, Lincopan N. High Prevalence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Carrying the blaOXA-143 Gene in Brazilian Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1322-3.
- 13- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Brasília (DF); 2003 [acesso em 2010 Nov 12]. Serviços de saúde. Controle de

Infecção em Serviços de Saúde; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/index.htm

14 - Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, Kola A, Ziesing S, Suerbaum S, et al. Epidemiology of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(3-4):251-7.

15- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [homepage na Internet]. 2004 [acesso em 2010 Nov 12]. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDD); [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>

16 Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2):S43-8.

17- McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S29-36.

18- Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37(10):783-805.

Tabela 1- Distribuição percentual das BGN MDR comparando período inicial e final aumento em vezes e significância, no hospital em 1999 e 2008.

Agentes	N	(%)	1999	2008	Aumento	Valor P
<i>A. baumannii</i>	3410	36,2	111	537	4,8	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i>	2700	28,7	142	211	1,5	N/S
<i>K. pneumoniae</i>	2173	23,1	27	394	14,6	<0,001
<i>E. coli</i>	577	6,1	32	39	1,2	N/S
<i>C. freundii</i>	556	5,9	20	40	2,0	N/S
Total BGN MDR	9416	100	332	1221	3,7	< 0,001

Tabela 2- Distribuição percentual das BGN MDR em relação aos materiais coletados, no hospital de 1999 a 2008.

Microorganismo	Urinário		Respiratório		Sangue e cateter		Líquidos e secreções		Outros		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>A.baumannii</i>	451	16,0	1210	50,7	1073	47,8	581	35,5	95	29,5	3410
<i>P.aeruginosa</i>	866	30,7	756	31,6	471	21,0	492	30,0	115	35,7	2700
<i>Klebsiella</i>	807	28,6	360	15,1	568	25,3	377	23,0	61	18,9	2173
<i>E.coli</i>	354	12,5	35	1,5	63	2,8	100	6,1	25	7,8	577
<i>C.freundii</i>	345	12,2	26	1,1	70	3,1	89	5,4	26	8,1	556
Total	2823	100	2387	100	2245	100	1639	100	322	100	9416

Tabela 3 - Distribuição das BGN MDR em relação aos anos e origem, no hospital de 1999 a 2008.

Ano	<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. freundii</i>		Total
	N	UTI	N	UTI	N	UTI	N	UTI	N	NÃO UTI	
1999	111	78	142	85	27	15	32	11	20	10	332
2000	228	157	269	178	59	32	65	23	31	26	652
2001	242	168	238	160	90	57	68	27	25	15	663
2002	261	180	246	157	135	78	81	40	45	27	768
2003	222	161	242	155	198	115	66	28	70	55	798
2004	338	254	283	177	365	215	65	32	123	71	1174
2005	538	451	382	290	304	190	63	36	77	44	1364
2006	507	408	385	268	248	166	48	24	63	28	1251
2007	426	354	302	228	353	230	50	16	62	37	1193
2008	537	441	211	140	394	256	39	16	40	26	1221
Valor P	<0,001		<0,001		NS		NS		0,002		

Tabela 4- Distribuição percentual de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos e consumo deste no hospital e nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.

Ano	Total Hospital		Total UTI I		DDD	Total UTI II		DDD
	N	R%	N	R%		N	R%	
1999	94	7,4	54	9,3	88	2	0	SD
2000	220	4,5	72	6,9	72,6	28	0	SD
2001	242	2,1	76	1,3	112,6	25	0	23,4
2002	261	5,7	70	4,3	107,3	32	3,1	26,8
2003	222	5,9	62	14,5	93,3	30	0	34,8
2004	337	16,6	125	22,4	92,6	46	19,6	56,4
2005	538	25,3	277	35	108,2	82	18,3	73
2006	507	39,8	238	47,5	241	89	34,8	172
2007	426	50	182	62,1	269,6	96	45,8	169
2008	537	57,5	248	62,5	248	113	55,7	221

DDD /1000 pacientes dia

SD- sem dados disponíveis

Tabela 5 – Distribuição percentual de *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos e *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas, e consumo de antimicrobiano, nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.

Ano	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> UTI I - II			<i>Klebsiella pneumoniae</i> UTI I - II		
	N	Carbapenêmicos		N	Cefalosporinas	
		Resistência/Consumo	Resistência/Consumo		Resistência/Consumo	Resistência/Consumo
1999	64	0	SD	11	36,4	SD
2000	111	23,4	SD	10	70	SD
2001	98	78,6	73	20	85	417,5
2002	98	74,5	74,3	27	81,5	440,7
2003	96	45,8	65,8	52	88,5	459,8
2004	122	58,2	70,3	120	96,7	578,1
2005	209	62,7	96,6	118	93,2	533,7
2006	218	68,8	195,6	110	91,8	540,2
2007	182	63,7	237,3	152	96,7	515,4
2008	99	64,6	221,8	163	96,9	494,9

DDD /1000 pacientes dia

SD- sem dados disponíveis

Tabela 6 - Distribuição percentual de resistência a classes ou grupos de antibióticos da *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, nas UTIs clínico- cirúrgicas I – II , durante o período de 1999 a 2008.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
% de classes/grupos de antibióticos							% de classes/grupos de antibióticos					
Ano	N	2	3	4	5	6	N	2	3	4	5	6
1999	64	34,4	37,5	14,1	14	0	11	36,4	36,4	27,2	0	0
2000	111	20,7	12,6	30,6	33,4	2,7	10	50	50	0	0	0
2001	98	17,3	17,3	23,4	41	1	20	45	55	0	0	0
2002	98	18,4	7,1	15,4	57,1	2	27	37	40,8	18,5	3,7	0
2003	96	24	29,1	25	21,9	0	52	23,1	57,7	19,2	0	0
2004	122	13,1	21,3	31,1	34,5	0	120	3,3	25	70,8	0,9	0
2005	209	15,7	23	24,9	36,4	0	118	17,8	39	43,2	0	0
2006	218	14,8	11,9	29,3	44	0	110	22,7	42,8	34,5	0	0
2007	182	25,3	28	30,2	16,5	0	152	32,9	46	20,4	0,7	0
2008	99	36,4	41,4	22,2	0	0	163	28,9	52,1	19	0	0

Figura 1 – Perfil evolutivo do comportamento dos isolados de BGN MDR no hospital, durante o período de 1999 a 2008.

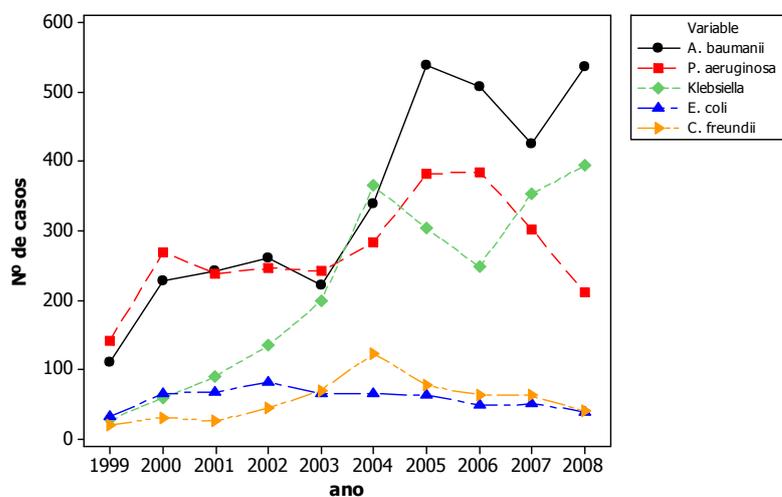


Figura 2 - Perfil evolutivo do comportamento do *A.baumannii* nos materiais no hospital, durante o período de 1999 a 2008.

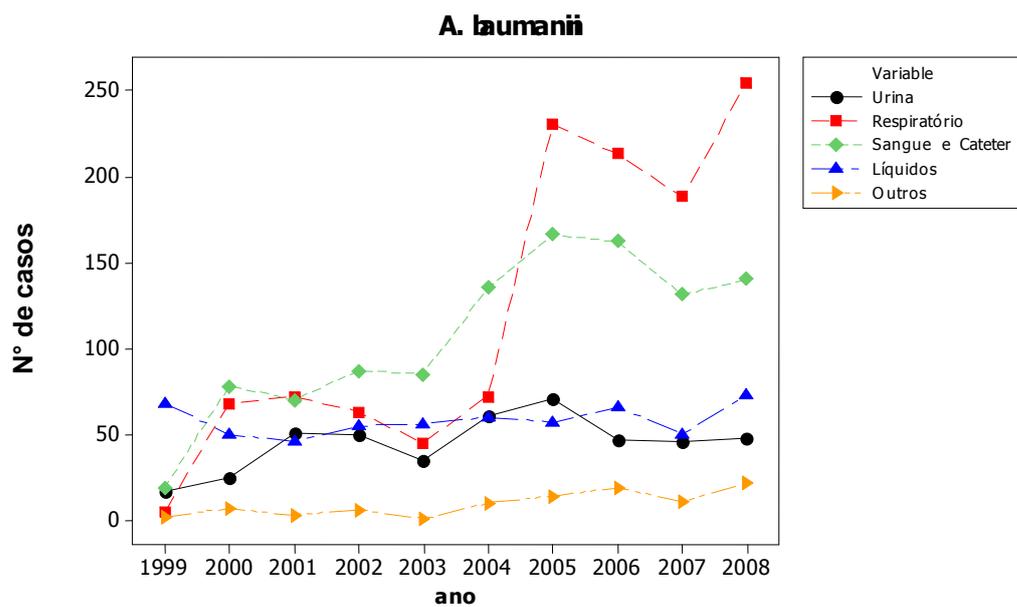
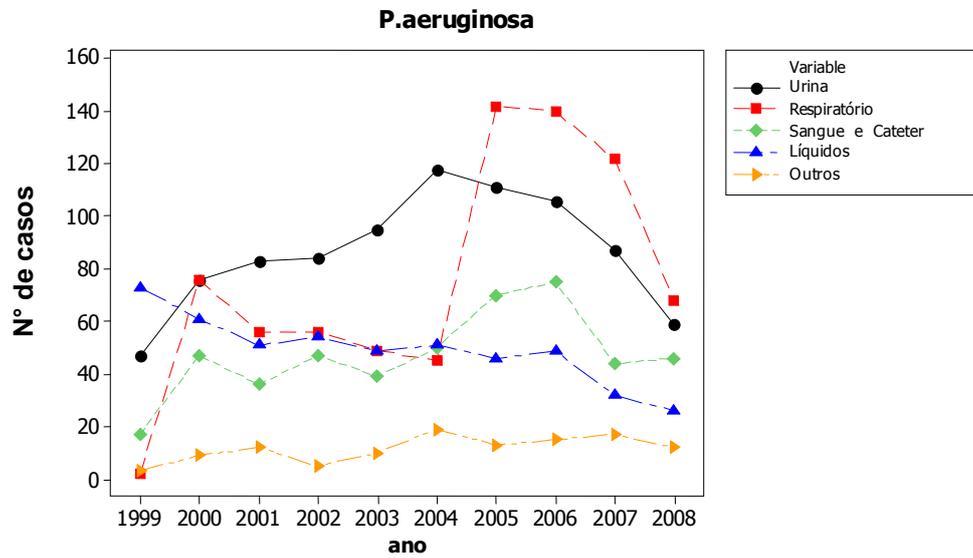


Figura 3 - Perfil evolutivo do comportamento da *P. aeruginosa* nos materiais no hospital, durante o período de 1999 a 2008.



3. CONCLUSÕES

3. CONCLUSÕES

1. Houve um aumento progressivo do total das BGN-MDR;
2. A espécie mais prevalente foi o *Acinetobacter baumannii*;
3. Os materiais mais freqüentes foram urinário e respiratório;
4. Ocorreu um aumento significativo durante o período de 4,8 e 14,6 vezes do *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, respectivamente;
5. Sessenta e sete por cento das BGN MDR tiveram origem nas UTIs;
6. A resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos aumentou de 7,4% para 57,5% durante o período, concomitante ao aumento do consumo;
7. A resistência da *K. pneumoniae* a cefalosporinas teve um grande aumento durante a década;
8. Houve uma queda da *P. aeruginosa* nos últimos dois anos com uma recuperação da sensibilidade.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacob TS. Associação entre consumo antimicrobianos e multirresistência bacteriana em Centro de Terapia Intensiva de Hospital Universitário Brasileiro, 2004-2006 [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; 2008.
2. Ricardo BS. Bactérias multirresistentes. In: Couto RC, Pedrosa TMG, Cunha AFA. Infecção hospitalar e outras complicações não-infecciosas da doença: epidemiologia, controle e tratamento. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009. p. 497-515.
3. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant(PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol. 2006;55(Pt 12):1619-29.
4. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. Am J Med. 1991;91(Suppl 3B):179S-84S.
5. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weisntein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. Clin Infect Dis. 1996;23(4):779-84.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. Am J Infect Control. 2000;28(6):429-48.

7. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
8. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-54.
9. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11): 1859-64.
10. Manian FA, Meyer L, Jenne J, Owen A, Taff T. Loss of antimicrobial susceptibility in aerobic gram-negative bacilli repeatedly isolated from patients in intensive-care units. [Infect Control Hosp Epidemiol](#). 1996;17(4):222-6.
11. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(6):463-72.
12. Friedrich LV, White RL, Bosso JA. Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gram-negative aerobes. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1017-24.
13. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R, *et al*. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial

- resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect.* 2002;52(2):136-40.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [homepage na Internet]. 2004 [acesso em 2010 Nov 12]. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDD); [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
 15. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S29-36.
 16. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, 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(12):4606-10.
 17. D'Agata EM. Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, Gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(10):842-6.
 18. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24(1):121-34.
 19. European Centre for Disease Prevention and Control [homepage na Internet]. 2005-2011 [acesso em 2010 Nov 10]. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS); [aproximadamente 1 tela]. Disponível em:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>.

20. British Society for Antimicrobial Chemotherapy [homepage na Internet]. 2006 [acesso em 2010 Nov 10]. Resistance Surveillance Website; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://www.bsacsurv.org/>.
21. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist*. 2010;16(3):209-15.
22. Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, Kola A, Ziesing S, Suerbaum S, et al. Epidemiology of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(3-4):251-7.
23. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug resistant gram - negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(Suppl 1):S51-4.
24. Burki T. Prospective antibacterial pipeline running dry. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(11):661.
25. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG, et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):657-68.
26. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas Aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2006;64(1):7-15.

27. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):813-21.
28. 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):540-8.
29. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1463-9.
30. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Brasília (DF); 2003 [acesso em 2010 Nov 12]. Serviços de saúde. Controle de Infecção em Serviços de Saúde; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/index.htm

5. ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 397/2008

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 5938/2008 sob a responsabilidade de Viviane Decicera Colombo Oliveira com o título "Análise da evolução da multirresistência de bactérias Gram negativas no Hospital de Base de São José do Rio Preto no período de 1998 a 2008" está de acordo com a resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 13 de outubro de 2008.


Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

Anexo 2. Envio do Artigo.

Prezado(a) Dr(a). Viviane Decicera Colombo Oliveira:

O artigo "EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA DURANTE UMA DÉCADA NUM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO TERCIÁRIO" (CSP_1094/10) foi submetido pelo Dr(a). FERNANDO GÓNGORA RUBIO no periódico Cadernos de Saúde Pública (CSP) e você foi incluído como autor do artigo.

Em caso de dúvidas, envie suas questões para o nosso e-mail, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Carlos E.A. Coimbra Jr.
Prof. Mario Vianna Vettore
Editores



Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Instituto Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil

Tel: +55 (21) 2598 2511, 2509 / Fax: +55 (21) 2598 2737

cadernos@ensp.fiocruz.br

http://www.enp.fiocruz.br/csp